



№ 3 (44)  
червень 2016 р.  
12 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37634

## Онкологія



Подія

**XIII Съезд онкологов  
и радиологов Украины.  
На пути к ожидаемым  
переменам**

Читайте на сторінці 10

Доктор медицинских наук,  
профессор

Алексей Ковалев

**Ближайшее будущее  
украинской онкологии –  
цели, задачи, пути решения  
и перспективы**

Читайте на сторінці 26



Академик НАН Украины

Василий Чехун

**Экспериментальная  
онкология в решении проблем  
трансляционной медицины**

Читайте на сторінці 28



Доктор медицинских наук

Елена Колесник

**По итогам  
XIII Съезда онкологов  
и радиологов Украины:  
опыт, перспективы,  
впечатления**

Читайте на сторінці 29



Доктор медицинских наук

Григорий Климук

**Детская онкология в Украине:  
проблемы и пути решения**

Читайте на сторінці 40



## Рош в онкологии: персонализированный подход к лечению



### Персонализированная медицина\*:

- Терапия направленного действия
- Определенная группа пациентов
- Правильное время

### Авастин®

Бевацизумаб

Лечение метастатического колоректального рака, рака грудной железы, немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака, распространенного рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины<sup>1</sup>

### Бондронат®

Ибандроновая кислота

Профилактика скелетных нарушений при метастатическом поражении костной ткани и раке молочной железы<sup>2-3</sup>.  
Лечение гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях<sup>3</sup>

### 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 дозах<sup>4</sup>

### Герцептин®

Трастузумаб

Лечение ранних стадий и метастатического рака грудной железы с гиперэкспрессией HER2, распространенного рака желудка или гастроэзофагеального соединения с гиперэкспрессией HER2<sup>5</sup>

### Зелбораф®

Вемурафениб

Монотерапия неоперабельной или метастатической меланомы, в клетках которой выявлена мутация BRAF V600<sup>6</sup>

### 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 адьювантной терапии, которая включала трастузумаб и препарат из группы таксанов (отдельно или в комбинации)<sup>7</sup>

### Кселода®

Капецитабин

Лечение рака грудной железы, колоректального рака, рака пищевода и желудка<sup>8</sup>

### Мабтера®

Ритуксимаб

Лечение неходжкинских лимфом (фолликулярной лимфомы III-IV стадии, CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы, поддерживающая терапия фолликулярной лимфомы), лечение хронического лимфолейкоза<sup>9</sup>

### Перьета®

Пертузумаб

Применение в комбинации с трастузумабом и доцетакселом у взрослых пациенток с HER2-положительным метастатическим раком грудной железы, которые ранее не получали анти-HER2 терапию или химиотерапию в связи с метастатической стадией заболевания<sup>10</sup>

### Рекормон® 30 000

Эпоэтин бета

Лечение симптоматической анемии у пациентов с солидными опухолями и гематологическими немиелоидными опухолями, которые получают химиотерапию<sup>11</sup>

### 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 гемцитибином<sup>12</sup>

### Эриведж®

Висмодегид

Лечение взрослых пациентов с симптоматической метастатической базально-клеточной карциномой и местнораспространенной базально-клеточной карциномой, которая не отвечает требованиям к проведению хирургического вмешательства или лучевой терапии<sup>13</sup>

1. Инструкция для применения медицинского иммунобиологического препарата Авастин® (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013, серт. о гос. рег. № 547/13-300200000 от 15.03.2013)

2. Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат® (табл., приказ МЗ Украины № 213 от 28.03.2011, серт. о гос. рег. № UA/5557/02/01)

3. Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат® (конц., приказ МЗ Украины № 535 от 25.08.2011, серт. о гос. рег. № UA/5557/01/01)

4. Инструкция для медицинского применения 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 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 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 медиков 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  
ПРЕЖДЕ<sup>1-4</sup>



**ДЖАКАВИ**  
руксолитиніб

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ УТВЕРЖДЕННЫЙ ТАРГЕТНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОФИБРОЗА (МФ) В МИРЕ<sup>1, 2, 5, 6</sup>

\*Достоверно снижает проявление симптоматики болезни, уменьшает спленомегалию, улучшает показатели качества жизни и повышает выживаемость<sup>1-4</sup>

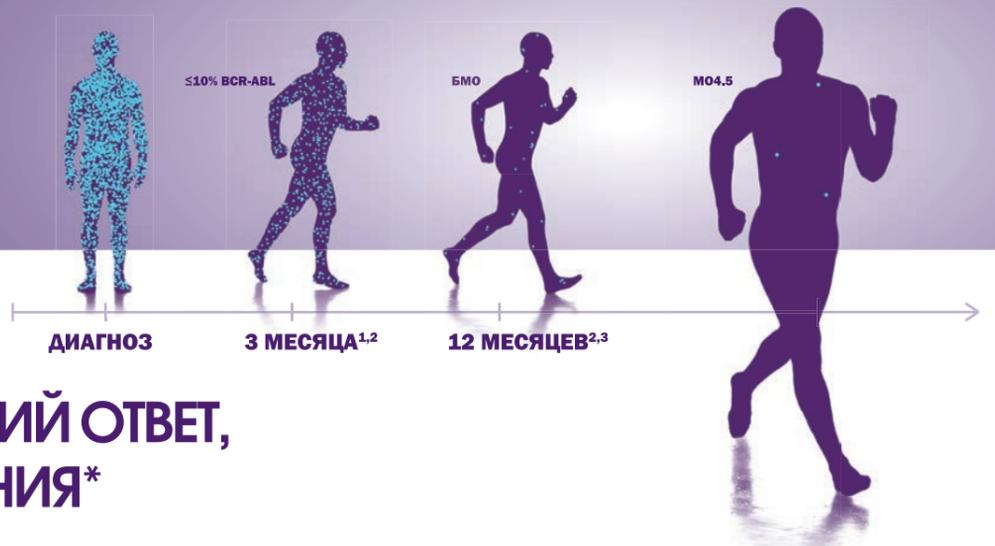
Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено. **Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ДЖАКАВИ.** 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 развился на фоне истинной полицитемии или эссенциальной тромбоцитемии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. **Побочные реакции:** очень часто (>10%): инфекции мочевыводящих путей, анемия, тромбоцитопения, увеличение массы тела, нейтрофилия, гиперхолестеринемия, кровотечения (любые кровотечения, включая внутричерепные кровоизлияния, кровотечения ЖКТ, образование кровоподтеков, носовые кровотечения, кровотечения после проведения процедур, гематурию и другие кровотечения), головокружение, головная боль, повышенный уровень аланинаминотрансферазы, повышенный уровень аспаратаминотрансферазы, 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. Gotlib J. JAK inhibition in the myeloproliferative neoplasms: lessons learned from the bench and bedside // Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013;529-37. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.529.  
4. Mughal T.J., 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 ИМАТИНИБОМ<sup>4-7</sup>



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 рецидивов<sup>4-7</sup>

\*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. Lacet 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 или 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 «Новartis 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<sup>2,8</sup>

# Руксолитиниб в терапии истинной полицитемии

**Истинная полицитемия (ИП) – миелопролиферативная неоплазия, характеризующаяся увеличением эритроцитарной массы. Цель лечения ИП состоит преимущественно в уменьшении риска тромбоза и смертности, связанных с сердечно-сосудистыми событиями. В последние годы доказательная база в лечении ИП существенно расширилась благодаря результатам крупных рандомизированных исследований.**

Развитие ИП связано с дисрегуляцией и активацией сигнального пути JAK/STAT (приблизительно 95% пациентов имеют мутацию *JAK2V617F* в 14 экзоне, 4% – мутацию *JAK2* в 12 экзоне, и только у небольшого количества больных ИП эти мутации отсутствуют). У большинства больных ИП наблюдаются вазомоторные симптомы (в пределах 30% – головные боли, нарушение зрения, эритромегалия) или зуд (около 35%), потенциально связанные с избыточной вязкостью крови; в 36% случаев встречается спленомегалия. В момент постановки диагноза ИП или ранее до 16% пациентов перенесли тромбоз артерий, 7% – венозный тромбоз, 4% – эпизод сильного кровотечения; после установления диагноза эти показатели составляют 12, 9 и 4% соответственно. ИП может трансформироваться в более агрессивные гематологические заболевания, такие как миелофиброз (МФ, 15,2% после 10 лет ИП), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) или миелодиспластический синдром (МДС, 7% в течение 20 лет).

Исследование ECLAP выявило, что низкие дозы аспирина при ИП снижают риск крупных тромботических осложнений или смерти от сердечно-сосудистых причин, не увеличивая риск развития кровотечений. В исследовании CYTO-PV показано, что низкие дозы аспирина могут применяться для коррекции гематокрита и сердечно-сосудистых факторов риска. Пациентам высокого риска (возраст  $\geq 60$  лет и/или тромбоз в анамнезе) помимо низких доз аспирина следует назначать циторедуктивные препараты (гидроксимочевину, интерфероны), необходима коррекция факторов сердечно-сосудистого риска.

Интерферон- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) продемонстрировал эффективность в контроле уровня гематокрита, а также миелопролиферации, размера селезенки и зуда; однако побочные эффекты часто требуют отмены препарата. Пегилированный ИФН- $\alpha$  (ПЭГ-ИФН) является перспективной альтернативой благодаря более длительному периоду полувыведения, лучшей

переносимости без отрицательного влияния на контроль заболевания, а также развитию молекулярных ремиссий у части пациентов. Однако влияние ИФН с точки зрения риска тромбозов, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также общей выживаемости неизвестно. В настоящее время продолжаются исследования III фазы MPD-RC111 и MPD-RC112, которые посвящены изучению эффективности ПЭГ-ИФН в достижении контроля гематокрита; среди конечных точек – влияние на риск развития МДС, МФ или ОМЛ, частота основных сердечно-сосудистых событий, токсичность, переносимость и безопасность. Монопегилированный ИФН (peg-ИФН- $\alpha 2b$ ) изучался в исследовании I/II фазы, в том числе у 51 пациента с ИП. На 10-й неделе терапии этот препарат привел к общему гематологическому ответу в 75% случаев (у 26% достигнут полный ответ, ПО). В течение года общий ответ на лечение составил 85% (из них 29% достигли ПО); также отмечено снижение мутантных аллелей *JAK2V617F*.

Определенные перспективы в лечении ИП связывают с таргетной терапией. Недавно опубликованы результаты первого исследования III фазы RESPONSE, в котором руксолитиниб сравнивали с наилучшей альтернативной терапией (НАТ). Все пациенты получали руксолитиниб в дозе 10 мг дважды в день (доза могла быть увеличена максимум до 25 мг 2 р/день). В общей сложности были

включены 222 пациента (110 получали руксолитиниб) без существенных различий в исходных характеристиках между группами. Группа НАТ включала 66 (58,9%) пациентов, получавших гидроксимочевину, 13 (11,6%) – ИФН, 8 (7,1%) – анагрелид, 2 (1,8%) – пипоброман, 5 (4,5%) – иммуномодулирующие агенты, и 17 (15,2%) больных, не получавших терапии.

Процент пациентов, у которых через 32 недели был достигнут контроль гематокрита и размеры селезенки уменьшились на  $\geq 35\%$ , был выше в группе руксолитиниба (60 и 38,2% соответственно) по сравнению с группой НАТ (19,6 и 0,9% соответственно). Был достигнут ПО у 23,6% пациентов в группе руксолитиниба и 8,9% в группе НАТ ( $p=0,003$ ). Количество пациентов, нуждавшихся во флеботомии в период с 8-й по 32-ю неделю терапии, было ниже на фоне руксолитиниба (19,8%) по сравнению с НАТ (62,4%). Снижение симптомов по крайней мере на 50% по MPN-SAF наблюдалось у 49% больных в группе руксолитиниба и у 5% в группе НАТ (табл. 1). Несмотря на то что дизайн исследования RESPONSE не предполагал оценки риска тромбоэмболических осложнений как конечной точки, отмечена тенденция к снижению тромбоэмболических событий в группе руксолитиниба.

В исследовании III фазы RELIEF были включены пациенты, у которых симптомы сохранялись на фоне терапии гидроксимочевинной, хотя препарат хорошо переносился. Первичной конечной точкой было уменьшение симптомов на  $>50\%$  на 16-й неделе. Несмотря на тенденцию к большей эффективности руксолитиниба, не наблюдалось статистически значимых различий между группами: первичная конечная точка была достигнута у 43,4% пациентов в группе руксолитиниба в сравнении с 29,6% в группе гидроксимочевины ( $p=0,139$ ). У пациентов группы гидроксимочевины (лечение той же дозой препарата, что и перед включением в исследование) отмечали снижение выраженности симптомов, что, возможно, объясняется эффектом плацебо. Фиксированная доза руксолитиниба была относительно низкой; можно предположить, что при более высокой дозе или большем количестве включенных в исследование пациентов разница в исходах была бы более существенной.

Несколько других исследований III фазы продолжают в настоящее время. В их числе исследование RESPONSE-2, посвященное сравнению руксолитиниба с НАТ у больных ИП с резистентностью/непереносимостью гидроксимочевины и потребностью во флеботомиях. В отличие от исследования RESPONSE, критериям включения в это исследование соответствовали пациенты без спленомегалии. Еще одно открытое рандомизированное исследование MAJIC посвящено сравнению эффективности и безопасности применения руксолитиниба у больных ИП и эссенциальной тромбоцитопенией с непереносимостью или резистентностью к гидроксимочевине. Основным ожидаемым результатом является количество пациентов, достигших ПО (в соответствии с критериями ELN) в течение 1 года лечения. Кроме того, MAJIC исследует такие вторичные конечные точки, как частота геморрагических и тромбоэмболических событий, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования заболевания, качество жизни и выраженность симптомов. Результаты, вероятно, подтвердят выводы исследования RESPONSE с точки зрения ответа на терапию. Результаты долгосрочного лечения (снижение риска геморрагических и тромбоэмболических событий, трансформация в МФ или ОМЛ, смерть), достигнутые в ходе этого исследования, имеют большое значение для подтверждения долгосрочной эффективности руксолитиниба.

Таблица 1. Эффективность руксолитиниба в сравнении с наилучшей альтернативной терапией в исследовании RESPONSE

Значимые параметры	Исследование III фазы RESPONSE		p
	Руксолитиниб	НАТ	
Комбинированная первичная конечная точка (контроль гематокрита и уменьшение объема селезенки на $\geq 35\%$ на 32-й неделе терапии)	20,9%	0,9%	<0,001
Уменьшение объема селезенки на $\geq 35\%$	38,2%	0,9%	НП
Контроль гематокрита	60%	19,6%	НП
Необходимость флеботомии	19,8%	62,4%	НП
Первичный ответ (комбинированная первичная конечная точка на 32-й неделе, поддерживающаяся на 48-й неделе)	19,1%	0,1%	<0,001
Полный гематологический ответ (гематокрит $<45\%$ , количество лейкоцитов в крови: $<10 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты: $<400 \times 10^9/\text{л}$ )	23,6%	8,9%	0,003
$>50\%$ уменьшение в 14 случаях MPN-SAF	49%	5	НП

MPN-SAF – шкала оценки симптомов миелопролиферативных неоплазий; НП – неприменимо

Таблица 2. Побочные явления, отмеченные у  $\geq 10\%$  пациентов с ИП в исследованиях II и III фазы

Побочные явления	Исследование II фазы		Исследование III фазы – RESPONSE			
	Руксолитиниб (%)		Руксолитиниб (%)		НАТ (%)	
	Все	3-4 степени	Все	3-4 степени	Все	3-4 степени
<b>Гематологические</b>						
Анемия	76,1	8,8	43,6	1,8	30,6	0
Тромбоцитопения	44,1	8,8	24,5	5,4	18,9	3,6
Лимфопения	НП	НП	43,6	16,4	50,5	18
Лейкопения	НП	НП	9,1	0,9	12,6	1,8
Нейтропения	17,6	2,9	1,8	0,9	8,1	0,9
<b>Негематологические</b>						
Головная боль	НП	НП	16,4	0,9	18,9	0,9
Диарея	23,5	0	14,5	0	7,2	0,9
Усталость	НП	НП	14,5	0	15,3	2,7
Зуд	НП	НП	13,6	0,9	22,5	3,6
Головокружение	11,8	0	11,8	0	9,9	0
Мышечные спазмы	НП	НП	11,8	0,9	4,5	0
Одышка	НП	НП	10	2,7	1,8	0
Абдоминальная боль	11,8	0	9,1	0,9	11,7	0
Астения	11,8	2,9	7,3	1,8	10,8	0

НП – неприменимо

Продолжение на стр. 4.

# Руксолитиниб в терапії истинной полицитемии

Продолжение. Начало на стр. 3.

Терапия руксолитинибом у пациентов с ИП относительно хорошо переносится, частота прекращения терапии в связи с побочными эффектами незначительна. В исследовании II фазы (S. Verstovsek et al., 2014) только два пациента (5,9%) прекратили лечение в связи с побочными эффектами; частота отмены в исследовании RESPONSE была сходной и составила 3,6% (A. Vanucchi et al., 2015).

Наиболее распространенными гематологическими побочными эффектами руксолитиниба являются анемия и тромбоцитопения. В исследовании RESPONSE анемия развивалась у 43,6% пациентов на фоне руксолитиниба и у 30,6% в группе НАТ, но редко достигала 3-4 степени (1,8% в группе руксолитиниба против 0% в группе НАТ). Тромбоцитопения на фоне руксолитиниба возникла в 24,5% случаев против 18,9% при НАТ, но частота тромбоцитопении 3-4 степени составила 5,4% в сравнении с 3,6% соответственно.

Косвенное сравнение этих результатов с результатами изучения руксолитиниба при МФ (исследование COMFORT-2: руксолитиниб против НАТ) показывает, что гематологические побочные эффекты руксолитиниба намного чаще возникают у пациентов с МФ, чем с ИП (C. Harrison et al., 2012). Подобная разница в частоте гематологических побочных эффектов объясняется фенотипом этих заболеваний (в исследовании RESPONSE исходно не было анемий, а в исследовании COMFORT-2 анемия наблюдалась у всех пациентов). Наиболее распространенными негематологическими побочными эффектами в исследовании RESPONSE были диарея (14,5% на фоне руксолитиниба против 8,1% на фоне НАТ), мышечные

спазмы (12,7 против 4,5%) и одышка (12,7 против 1,8%). Немеланомные формы рака кожи были зарегистрированы у четырех (3,6%) пациентов в группе руксолитиниба против двух (1,8%) в группе НАТ. Гематологические и негематологические побочные эффекты лечения обобщены в таблице 2.

Сегодня рекомендации по ведению больных ИП остаются неизменными и включают:

- флеботомию, контроль факторов сердечно-сосудистого риска, низкие дозы аспирина для пациентов с низким уровнем риска;
- циторедуктивные препараты, контроль факторов сердечно-сосудистого риска, низкие дозы аспирина для пациентов с высоким риском; гидроксимочевина и ИФН продолжают оставаться основой циторедуктивной терапии для пациентов с высоким риском.

Тем не менее последние научные данные показывают, что пациенты, проявляющие резистентность к гидроксимочевине, имеют худшие результаты лечения и, возможно, требуют более агрессивных подходов к терапии. Исследование RESPONSE показало, что на фоне руксолитиниба значительное количество пациентов достигают комплексной первичной конечной точки (включая контроль гематокрита без флеботомии и уменьшение объема селезенки на >35%), а также уменьшения потребности в флеботомиях и снижения выраженности симптомов.

В исследовании RESPONSE руксолитиниб получали пациенты с непереносимостью/устойчивостью к гидроксимочевине, тогда как 58,9% пациентов в группе сравнения получали лечение гидроксимочевинной. Это может быть существенным фактором, объясняющим большие различия в реакции на руксолитиниб и НАТ. Актуальность комбинированной первичной конечной точки также

дискуссионна: в частности, неизвестно, приведет ли ее достижение к сокращению тромбообразования как основного фактора, определяющего заболеваемость и смертность при ИП, либо к трансформации этого заболевания в лейкоз. Дизайн исследования, предполагавший переключение на НАТ всех пациентов, не достигших первичной конечной точки на фоне терапии руксолитинибом, делает невозможным сравнение обеих групп с точки зрения долгосрочных результатов. Предполагается, что некоторые из этих моментов будут выяснены в других исследованиях III фазы, таких как MAJIC и RESPONSE-2.

**Сегодня назначение руксолитиниба при ИП может рассматриваться для пациентов, демонстрирующих устойчивость к гидроксимочевине или непереносимость этого препарата, с учетом того, что целью лечения является контроль гематокрита на уровне <45% (независимо от того, нуждаются ли пациенты во флеботомии). Важно учитывать, что в настоящее время нет данных о достижении контроля тромбозов, сердечно-сосудистых событий или смерти на фоне терапии руксолитинибом. Специалисты также должны быть осведомлены о потенциальных отдаленных побочных эффектах терапии, таких как повышенный риск атипичных инфекций и вирусной реактивации, а также вероятность развития вторичных новообразований.**

По материалам: Y. Beauverd, D.P. McLornan, D.H. Radia, C.N. Harrison, Ruxolitinib: evolution or revolution in treatment of patients with polycythemia vera? // Future Oncology (2016) 12(6), 739-749.

Подготовила Катерина Котенко

## НОВОСТИ

### Экспериментальная Т-клеточная терапия в лечении злокачественных заболеваний крови

**Пациенты высокого риска со злокачественными заболеваниями крови получили экспериментальную «живую» иммунотерапию как часть клинического лечения. Предложенный экспериментальный режим привел к ремиссии. Исследование организовано Juno Therapeutics и основано на технологии, разработанной Fred Hutchinson Cancer Research Center, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and Seattle Children's Research Institute (США, Огайо).**

В исследование, которое началось в 2013 году, были включены пациенты с очень плохим прогнозом, ожидаемая продолжительность жизни некоторых из них составила не больше нескольких месяцев в связи с рецидивами или невосприимчивостью к стандартной терапии. Новая экспериментальная терапия продемонстрировала положительный эффект. Результаты исследования были опубликованы как часть новой адаптивной терапевтической стратегии для онкологических больных.

Иммунотерапия не так безопасна, как химио- или лучевая терапия, некоторым пациентам, например, она может не подойти. Это исследование – тест на безопасность последних достижений экспериментальной иммунотерапии, в которой Т-клетки самого пациента перепрограммируются с целью уничтожения опухолевых клеток. Т-клетки соединяются с синтетическими молекулами, называемыми химерными антигенными рецепторами (chimeric antigen receptors, CARs), которые позволяют выявить и уничтожить опухолевые клетки.

Среди участников исследования были больные острым лимфобластным лейкозом, неходжкинской лимфомой и хронической лимфоидной лейкемией. Иммунотерапия, в отличие от химиотерапии, не может контролироваться полностью, так как количество Т-клеток в организме способно увеличиваться. Новый метод – использование CARs в двух специфических подмножествах Т-клеток – обеспечивает сильную и длительную иммунную защиту от опухолей.

В итоге у 27 из 29 пациентов с острым лимфобластным лейкозом после экспериментального лечения признаки опухолевого роста в тканях костного мозга не выявлены. У 19 из 30 пациентов с неходжкинской лимфомой зафиксирован частичный или полный ответ на лечение. У некоторых пациентов опухолевые клетки исчезали в пределах одной недели после ввода препарата.

Т-клетки играют значимую роль в противоопухолевой защите. Но при развитии опухоли, как и на фоне лечения, естественный иммунный ответ организма на опухоль часто недостаточно сильный либо недостаточно стабильный. Т-клетки могут истощиться до того, как рак исчезнет, тогда опухоль «ускользает» от иммунного надзора. Соединение Т-клеток, принадлежащих самому пациенту, с CARs – это метод, разработанный для того, чтобы не дать заболеванию победить иммунную систему.

Американский исследователь доктор Stanley Riddell и его коллеги занимаются совершенствованием своего метода, стремясь увеличить эффективность и уменьшить побочные эффекты, которые могут быть тяжелыми и включать в себя неврологические симптомы, синдром отмены, сопровождающийся повышением артериального давления и температуры тела. Исследователи обнаружили, что назначение минимальных доз Т-клеток пациентам с самыми большими опухолями снижает риск серьезных побочных эффектов. До этой адаптации к риску 7 пациентов с большими опухолями нуждались в режиме интенсивной терапии в связи с синдромом отмены. После коррекции доз ни один пациент в подобной помощи не нуждался.

Кроме того, в настоящее время ведется работа над созданием подобного метода с вовлечением В-клеток для борьбы с такими онкологическими заболеваниями, как рак груди и рак легкого.

Источник www.fredhutch.org

Перевод с англ. Екатерины Сердюк

## АНОНС

### Ионизирующая радиация и онкогематологические заболевания

**Вышла в свет монография, подготовленная ведущими специалистами Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого (ИЭПОР) НАН Украины. Монография под редакцией академика НАН Украины В.Ф. Чехуна и доктора медицинских наук, профессора Д.Ф. Глузмана представляет большой научный интерес. В издании рассматриваются вопросы, касающиеся опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей, возникновение которых обусловлено действием на организм внешнего и внутреннего облучения.**

Структура монографии включает 15 глав. Отдельные из них посвящены экспериментальным радиационным лейкозам, а также гемобластомам, связанным с различными аспектами применения ионизирующей радиации в медицине. Кроме того, анализируются случаи возникновения лейкозов у людей, переживших атомные взрывы в Хиросиме и Нагасаки (Япония), а также участников испытаний ядерного оружия. Рассматриваются особенности дескриптивной эпидемиологии онкогематологических последствий аварии на ЧАЭС для взрослого населения и детей.

Отдельное внимание уделено изучению структуры гемобластозов у жителей регионов Украины с различным уровнем загрязнения радионуклидами.

Монография подготовлена ведущими специалистами Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, издана под редакцией академика НАН Украины В.Ф. Чехуна и доктора медицинских наук, профессора Д.Ф. Глузмана.

Издание рассчитано на врачей-онкологов, гематологов, радиобиологов, научных работников и студентов.

Ионизирующая радиация и онкогематологические заболевания / Под ред. В.Ф. Чехуна и Д.Ф. Глузмана. – Киев: ДИА, 2016. – 284 с., ил.



# Поздравляет с юбилеем!

**Исполнилось 80 лет Даниилу Фишелевичу Глузману – известному отечественному ученому в области онкогематологии, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки и техники Украины, лауреату Государственной премии Украины.**

В 1960 г. Д.Ф. Глузман окончил Киевский медицинский институт им. А.А. Богомольца и в течение трех лет работал врачом-ординатором Овручской межрайонной детской больницы Житомирской области. В 1962 г. начал свою научную деятельность в должности младшего научного сотрудника лаборатории этиологии и патогенеза лейкозов Института экспериментальной и клинической онкологии (ныне ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины), которым в то время руководил академик Ростислав Евгеньевич Кавецкий. С тех пор Даниил Фишелевич навсегда связал свою судьбу со ставшим ему родным институтом. В 1967 г. он защитил кандидатскую, а в 1975 г. – докторскую диссертации, посвященные вопросам лейкологии, в отделе, возглавляемом академиком НАН Украины Зоей Андреевной Бутенко. В 1982 г. возглавил лабораторию цитохимии и иммуноцитологии, которая позднее органически переросла в отдел иммуноцитохимии (в настоящее время – отдел онкогематологии).

Д.Ф. Глузман – пионер развития цитохимии в Украине и странах СНГ. Он разработал ряд цитохимических методов определения активности внутриклеточных ферментов и оценки характера метаболизма кровяных клеток – предшественников разных ростков кроветворения. Проведенные Д.Ф. Глузманом фундаментальные исследования по идентификации стволовых кровяных клеток в желтомешке получили широкое международное признание и послужили основой для дальнейшего углубленного изучения связи злокачественной трансформации в процессе онтогенеза с последующим возникновением лейкозов у детей. Выявленные морфоцитохимические особенности бластных клеток, принадлежащих к различным росткам кроветворения, послужили теоретическим обоснованием для применения цитохимических методов диагностики различных форм и цитологических вариантов острых лейкозов, возникающих в результате трансформации и клональной пролиферации различных кровяных клеток-предшественников. С тех пор цитохимические исследования клеток крови нашли широкое применение в диагностике различных форм лейкозов и сыграли немаловажную роль в их классификации. Созданные Д.Ф. Глузманом монографии, посвященные вопросам диагностики злокачественных заболеваний системы крови («Злокачественные опухоли у детей», «Цитохимия и электронная микроскопия клеток крови и кровяных органов», «Цитохимия и электронная микроскопия клеток крови и кровяных органов», «Диагностическая цитохимия гемобластозов», «Цитохимия и иммуноцитология злокачественных лимфопролиферативных заболеваний», «Эмбриональное кроветворение и гемобластозы у детей: иммуноцитология и цитохимия», «Имуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии», «Имуноцитохимическая диагностика злокачественных экссудатов», являются настоящими книгами ученых, врачей-гематологов и клинических лаборантов. Даниила Фишелевича по праву можно назвать основателем уникальной научной школы экспериментальной и клинической онкогематологии в Украине.

В отделе, возглавляемом Д.Ф. Глузманом, в 80-е годы прошлого столетия получены первые в Украине моноклональные антитела – новые высокочувствительные реагенты, направленные к дифференцировочным и активационным антигенам клеток кровяной и лимфоидной тканей человека. Под его непосредственным руководством созданы новые методы иммуноферментного определения спектра антигенов клеточной поверхности бластных клеток в мазках крови и костного мозга больных с гемобластозами, в пунктатах лимфоузлов и опухолей, что обеспечило высококачественную диагностику, основанную на иммунофенотипировании опухолевых и лейкозных клеток. Были разработаны теоретические основы и общие принципы использования цитохимических и иммуноцитохимических маркеров для диагностики различных форм лейкозов и злокачественных лимфом. В серии исследований изучалась роль рецепторов лектинов, различающихся по углеводной специфичности,



Д.Ф. Глузман в кругу коллег

в созревании кровяных клеток различного происхождения. Бiotинилированные неогликопротеиновые зонды были использованы в оригинальных исследованиях эндогенных лектинов в нормальных и лейкозных гемопэтических и лимфоидных клетках.

Практическое применение в Украине комплекса модифицированных цитоморфологических, цитохимических и иммуноцитохимических методов позволило значительно повысить уровень диагностики злокачественных опухолей гемопэтической и лимфоидной тканей в соответствии с требованиями современных классификаций. Инновационные разработки отдела под руководством Д.Ф. Глузмана легли в основу практической деятельности отдела по уточненной диагностике лейкозов и лимфом среди больных, направляемых специализированными учреждениями г. Киева и многих областей Украины. В настоящее время на базе отдела функционирует Референтная лаборатория, в которой в год проводится свыше 1500 таких диагностических исследований. Особенно важна помощь детям с онкопатологией. Уточненный диагноз с учетом варианта лейкоза по современной классификации позволяет проводить высокоэффективную стандартизованную полихимиотерапию. Современное состояние диагностики гемобластозов с учетом богатого опыта, накопленного отделом, суммировано в ряде монографий, в том числе «Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний», «Диагностика лейкозов. Атлас и практическое руководство», «Диагностическая иммуноцитохимия опухолей», «Имуноцитохимическая диагностика опухолей кровяной и лимфоидной тканей у детей», «Опухоли кровяной и лимфоидной тканей (цитоморфология, иммуноцитохимия, алгоритмы диагностики)», которые используются в качестве справочных пособий учеными-гематологами и специалистами по лабораторной диагностике. Д.Ф. Глузман впервые применил методы иммуноцитохимии с использованием широкого спектра моноклональных антител для выявления микрометастазов и опухолевых клеток в костном мозге, лимфоузлах, экссудатах, спинномозговой жидкости.

Д.Ф. Глузман – ученый, который постоянно находится в творческом поиске. Сегодня он изучает влияние малых доз ионизирующего излучения на кроветворение. Даниил Фишелевич впервые обнаружил изменение структуры ядер лимфоцитов у детей, находившихся в г. Припять в момент аварии на Чернобыльской АЭС, повышение чувствительности лимфоцитов периферической крови ликвидаторов этой аварии к запуску программы клеточной гибели – апоптозу, что коррелировало с наличием у них гематологических нарушений. Он предложил новые подходы к изучению радиационно-индуцированных лейкозов, миелодиспластических синдромов, частота возникновения которых заметно повысилась у лиц, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы.

В послечернобыльский период отдел, которым руководит Д.Ф. Глузман, проводил диагностические исследования подвергшихся воздействию радиации больных с подозрением на онкогематологическую патологию. Особое внимание уделялось диагностике гемобластозов среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС и детей из пострадавших регионов. Благодаря многолетней работе коллектива, возглавляемого Д.Ф. Глузманом, значительно проявилась общая картина онкогематологических последствий аварии на ЧАЭС. Эти исследования имели широкий международный резонанс и велись в сотрудничестве со специалистами-гематологами многих стран мира. В частности, в 1998-2003 гг. исследования гемобластозов у ликвидаторов проводились в рамках



Д.Ф. Глузман за работой

работы украинско-японской группы по изучению лейкозов и лимфом. Эти результаты были представлены на конференции Научно-исследовательской организации по изучению радиационных воздействий (RERF) в Хиросиме в 1999 и 2000 гг., а также опубликованы в ряде статей в зарубежных журналах и обобщены в монографии «Ионизирующая радиация и онкогематологические заболевания» под редакцией В.Ф. Чехуна, Д.Ф. Глузмана, вышедшей в 2016 г. к 30-летию Чернобыльской катастрофы.

На протяжении многих лет Д.Ф. Глузман плодотворно сотрудничал с французским центром «Дети Чернобыля», предоставляя консультативную помощь в диагностике заболеваний крови у пострадавших детей. Он участвовал в работе международной комиссии экспертов-гематологов по верификации диагнозов онкогематологических заболеваний в рамках совместной программы с США. Учитывая значительные достижения в диагностике лейкозов у детей, отдел под руководством Д.Ф. Глузмана был избран от Украины для участия в совместном проекте фармацевтической компании «Санофи-Авентис» и Международного противоракового союза в 2006-2007 гг. Целью этого проекта заключалась в том, чтобы помочь нашей стране улучшить положение дел в области диагностики и лечения детей, больных раком и лейкозами.

Проводимая сотрудниками отдела работа по изучению злокачественно трансформированных клеток, основанная на комплексном изучении морфоцитохимических, иммунологических и цитогенетических характеристик бластных клеток при различных формах лейкозов, позволила Д.Ф. Глузману предложить новые подходы к классификации гемобластозов и схемам гемопоэза.

Д.Ф. Глузман – автор свыше 450 научных трудов по вопросам онкологии и гематологии, в том числе 12 монографий. Под его руководством защищены 4 докторские и 15 кандидатских диссертаций. На протяжении многих лет он является бессменным заместителем главного редактора международного журнала «Experimental Oncology», членом редколлегии журнала «Онкология» и членом редакционного совета журналов «Гематология и трансфузиология», «Медицина Украины». Одновременно с научной Даниил Фишелевич проводит и огромную практическую работу по организации высококвалифицированной лабораторной диагностической помощи жителям Украины, страдающим заболеваниями системы кроветворения. В возглавляемом им отделе систематически проводятся научно-методические семинары по вопросам цитохимии и иммуноцитологии гемобластозов, издается серия брошюр «Семинары по гематопатологии», насчитывающая уже 25 выпусков.

Д.Ф. Глузман удостоен многих почетных званий. Он является заслуженным деятелем науки и техники Украины, одним из первых лауреатов премии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины. В 2015 г. он совместно с рядом исследователей был удостоен Государственной премии Украины в области науки и техники за цикл исследований «Моноклональные и рекомбинантные антитела для экспериментальной биологии, медицины и ветеринарии».

Неисчерпаемая энергия, высокий профессионализм, работоспособность и отзывчивость являются прекрасным дополнением к его организаторским и научным талантам.

Фото из архива ИЭПОР

*Научная общественность, коллеги, ученики и коллектив редакции «Медицинской газеты «Здоров'я України» сердечно поздравляют Даниила Фишелевича с юбилеем, желают крепкого здоровья, успехов, творческого и профессионального долголетия!*

# ГАЗИВА®

обинутузумаб



**ГАЗИВА® — моноклональное антитело, показавшее более высокую эффективность в сравнении с препаратом Мабтера® в терапии первой линии хронического лимфолейкоза<sup>1-3</sup>**

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



## Газива®

**Действующее вещество:** обинутузумаб. **Лекарственная форма:** Концентрат для раствора для инфузий. 1 флакон содержит 1000 мг обинутузумаба, что соответствует концентрации перед разведением 25 мг/мл. **Механизм действия:** Обинутузумаб — это гуманизированное моноклональное анти-CD20 антитело II типа подкласса IgG1, полученное с помощью гликоинжиниринга. Оно специфически атакует внеклеточную петлю трансмембранного антигена CD20 на поверхности незлокачественных и злокачественных пре-B и зрелых В-лимфоцитов, но не на поверхности гематопоэтических стволовых клеток, про-B-лимфоцитов, нормальных клеток плазмы или других нормальных тканей. Гликоинжиниринг Fc-участка обинутузумаба приводит к более высокой аффинности рецепторов FcγRIII иммунных эффекторных клеток, таких как природные клетки-киллеры (NK), макрофаги и моноциты, по сравнению с антителами, которые не подвергались гликоинжинирингу. Обинутузумаб как антитело, подвергнувшееся гликоинжинирингу, характеризуется повышенной антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью (ADCC) по сравнению с антителами, не подвергнувшимися гликоинжинирингу, в эквивалентных дозах. **Показания:** Препарат Газива® в сочетании с хлорамбуцилом показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), ранее не получавшими лечение, и с сопутствующими заболеваниями, что не позволяет проведение терапии на основе флуларабина в полных дозах. **Противопоказания:** Реакции повышенной чувствительности к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились. **Фармакокинетические взаимодействия.** Обинутузумаб не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов цитохрома P450 (CYP450), уридин-дифосфат-глюкозилтрансферазы (УДФ) и переносчиков, таких как Р-гликопротеин. Учитывая это, фармакокинетическое взаимодействие с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием этих ферментных систем, не ожидается. **Фармакодинамические взаимодействия.** Проводить вакцинацию живыми противовирусными вакцинами во время лечения и до восстановления уровня В-лимфоцитов не рекомендуется из-за иммуносупрессивного эффекта обинутузумаба. Комбинация обинутузумаба с хлорамбуцилом может усиливать нейтропению. **Способ применения и дозы:** **Профилактика синдрома лизиса опухоли (СЛПО):** С целью снижения риска развития синдрома лизиса опухоли у пациентов с высоким уровнем лимфоцитов в периферической крови ( $>25 \times 10^9/\text{л}$ ) рекомендуется провести профилактику с адекватной гидратацией и применением урикостатики (например, аллопуринола) за 12-24 часа до начала терапии. **Профилактика и премедикация для предупреждения инфузионных реакций (ИР):** Во время инфузии препарата Газива® может развиваться гипотензия как симптом инфузионной реакции. Поэтому может быть целесообразным воздержание от применения антигипертензивных препаратов в течение 12 часов до начала лечения, в течение всего времени проведения инфузии препарата Газива®, а также в течение первого часа после введения препарата. **Премедикация, которую необходимо проводить перед инфузией препаратом Газива® с целью снижения риска развития инфузионных реакций.** Цикл 1 (день 1, 2): ГКС (завершить не менее, чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива®); пероральный анальгетик/антипиретик, антигистаминный препарат (не менее, чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®). Цикл 1 (день 8, 15), циклы 2-6 (день 1): пациенты с ИР 3-й степени тяжести после предыдущей инфузии; пациенты с уровнем лимфоцитов крови  $>25 \times 10^9/\text{л}$  перед началом следующего этапа лечения. Внутривенный кортикостероид (завершить не менее, чем за 1 час до начала инфузии препарата Газива®). Все пациенты с ИР (1-й степени или тяжелее) после предыдущей инфузии. Антигистаминный препарат (не менее чем за 30 минут до начала инфузии препарата Газива®). **Доза.** Цикл 1: Рекомендуемая доза Газива® составляет 1000 мг, которую вводят в течение 1-го дня, 2-го дня, 8-го дня и 15-го дня первого 28-дневного цикла лечения. Необходимо подготовить 2 инфузионных пакета для проведения инфузий в 1-й и 2-й дни (100 мг для 1-го дня и 900 мг для 2-го дня). Если при вводе первого пакета не возникло необходимости изменять скорость или прерывать инфузию, второй пакет можно ввести в тот же день (перерыв во введении дозы не требуется, повторная премедикация не требуется), при условии обеспечения достаточного времени, надлежащих условий и медицинского наблюдения в течение всей инфузии. Если при введении

первых 100 мг возникла необходимость изменения скорости или прерывания инфузии, второй пакет раствора следует вводить на следующий день. Циклы со 2-го по 6-й: Рекомендуемая доза Газива® составляет 1000 мг, которую вводят в 1-й день. **Продолжительность лечения.** Шесть лечебных циклов продолжительностью 28 дней каждый. **Отложенные или пропущенные дозы.** Если запланированная доза препарата Газива® не была введена, ее необходимо ввести как можно быстрее и не ждать следующей запланированной дозы. Планируемый лечебный интервал между дозами препарата Газива® необходимо выдерживать. **Модификация дозы во время лечения.** Уменьшать дозы препарата Газива® не рекомендуется. **Способ введения.** Препарат Газива® предназначен для внутривенного введения. После разведения препарат вводят в виде внутривенной инфузии через инфузионную систему. Препарат Газива® нельзя вводить как быструю инъекцию или болюсно. **Инструкции по разведению.** Раствор препарата Газива® должен готовить медицинский работник, соблюдая правила асептики. Не встряхивать флакон. Набирают 40 мл концентрата из флакона и разводят в инфузионном пакете из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не-ПВХ), в котором содержится раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%). Для дифференциации двух инфузионных пакетов для начальной дозы 1000 мг рекомендуется применять мешки различного размера, чтобы отличить дозу 100 мг для 1-го дня цикла 1 и дозу 900 мг для 1-го дня (продолжение) или 2-го дня цикла 1. Чтобы приготовить 2 инфузионных пакета, набирают 40 мл концентрата из флакона и разводят 4 мл в 100 мл из инфузионного пакета из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не-ПВХ), а остальные 36 мл - в 250 мл из инфузионного пакета из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не-ПВХ) (в обоих пакетах содержится раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%). Четко подписывают каждый инфузионный пакет. Не следует использовать другие растворители, такие как раствор глюкозы (5%). Пакет необходимо осторожно перевернуть несколько раз, чтобы перемешать раствор, но следует избегать чрезмерного пенообразования. Разведенный раствор нельзя встряхивать или замораживать. **Передозировка.** Опыт наблюдений за передозировкой препарата у людей отсутствует. В клинических исследованиях препарата Газива® пациентам вводили дозы в диапазоне от 50 мг до 2000 мг/инфузию включительно. Частота и интенсивность побочных реакций, о которых сообщалось в этих исследованиях, очевидно, не зависели от дозы. Если у пациента возникает передозировка, необходимо немедленно прервать или сократить инфузию и внимательно наблюдать за пациентом. **Побочные реакции:** инфузионные реакции, нейтропения, тромбоцитопения, инфекции 3 - 5-й степени тяжести, синдром лизиса опухоли, кардиологические заболевания, лейкопения, артралгия, боль в спине, костно-мышечная боль в груди, гиперурикемия, диарея. **Срок годности:** 3 года. **Условия хранения:** Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре от 2 до 8 °C в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать. **Категория отпуска:** По рецепту.

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

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

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

## З М І С Т

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

Профілактика та лікування грибкових інфекцій у дітей з онкогематологічними та гематологічними захворюваннями Клінічне керівництво С.Б. Донська, О.А. Рижак, Ю.Б. Базалук .....	33-36
--	-------

## СТОРИНКА ГОЛОВНОГО СПЕЦІАЛІСТА

Ближайшее будущее украинской онкологии – цели, задачи, пути решения и перспективы А.А. Ковалев .....	26-27
---	-------

## ОНКОЛОГІЯ

<b>XIII Съезд онкологов и радиологов Украины</b> На пути к ожидаемым переменам .....	10-23
Европейская комиссия одобрила применение комбинации бевацизумаба и эрлотиниба у пациентов со специфическим типом рака легкого поздних стадий .....	8
Персонализированная терапия онкологических заболеваний: взгляд сквозь призму новейших достижений Р. Леонард .....	24-25
Экспериментальная онкология в решении проблем трансляционной медицины В.Ф. Чехун .....	28
По итогам XIII Съезда онкологов и радиологов Украины: опыт, перспективы, впечатления Е.А. Колесник .....	29
NeoSphere: эффективность и безопасность применения пертузумаба в комбинации с трастузумабом в неoadьюванте у женщин с местнораспространенным, воспалительным или ранним HER2-положительным раком молочной железы 5-летний анализ результатов исследования .....	38-39
Детская онкология в Украине: проблемы и пути решения Г.И. Климинок .....	40-41
Конгресс ASCO: новые исследования в онкологии .....	45, 53, 55
Тегифур как альтернатива 5-фторурацилу в терапии онкологических заболеваний G.Purkale, B.C. Иванкова, B.B. Голотюк .....	48-49
Иммунотерапия – путь к персонализации лечения онкологических пациентов Ю.А. Гриневич .....	50
Национальный канцер-регистр Украины в международной системе регистрации рака З.П. Федоренко .....	54
Клиническое исследование MONALEESA-2, целью которого было изучение препарата рибоциклин в лечении HR+/HER2- рака молочной железы поздних стадий, остановлено в связи с полученными положительными результатами эффективности .....	55
Вниманию специалистов Библиотека онколога .....	58
Резолюція XIII З'їзду онкологів та радіологів України .....	59
Труднощі в діагностиці раку шкіри в загальній медичній практиці B.O. Кушнір, С.О. Магдебур, О.В. Катілов та ін. ....	62-64

## ОНКОХІРУРГІЯ

Метастатичні ураження кісток та методи їх лікування B.B. Проценко .....	60-61
Саркоидоз под маской рака головки поджелудочной железы А.М. Тищенко, Д.И. Скорый, М.Э. Писецкая и др. ....	65

## ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Руксолитиниб в терапии истинной полицитемии .....	3-4
Обинутузаб в сочетании с бендамустином одобрен в Европейском Союзе для пациентов с фолликулярной лимфомой, получавших лечение ранее .....	37
Актуальні питання онкогематології Погляд головного гематолога С.В. Клименко .....	41
Современные подходы к терапии рецидивирующих и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина И.Б. Титоренко .....	47
Анемия у онкологических пациентов: современные подходы к диагностике и лечению Y.Veguín, Я.В. Шпарик, Т.В. Кадникова .....	43-45

## ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Бевацизумаб при раке шейки матки Первый за последние десять лет метод лечения, позволяющий увеличить продолжительность жизни женщин .....	31-32
--	-------

## ОНКОУРОЛОГІЯ

Основные принципы таргетной терапии почечноклеточного рака А.Э. Стаховский .....	51
Эффективные и доступные методы профилактики рака предстательной железы и принципы проведения скрининга Э.А. Стаховский .....	52-53

## ПСИХООНКОЛОГІЯ

Оказание паллиативной помощи онкологическим больным: старые проблемы – новые решения Ю.И. Губский, А.В. Царенко, В.В. Залеская и др. ....	56-57
--	-------

## ЮВІЛЕЙ

Исполнилось 80 лет Даниилу Фишелевичу Глузману .....	5
--	---

## ПАМ'ЯТЬ

С прискорбием сообщаем, что 11 июня на 86-м году жизни после продолжительной болезни умер известный ученый

## Леонид Григорьевич Розенфельд



О его вкладе в медицинскую науку и практику можно говорить много – и все равно будет недостаточно. Основатель нового направления лучевой диагностики, один из ведущих ученых-рентгенологов и медицинских радиологов Украины. Первый заместитель председателя Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения Украины, академик Национальной академии медицинских наук Украины, заместитель директора Института отоларингологии НАМН Украины по научной работе, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, кавалер ордена «За заслуги» III степени и ордена Святого Станислава...

Леонид Григорьевич – врач в третьем поколении. Родился в 1930 г., после окончания школы в г. Харькове решил связать свою жизнь с медициной. В 1954 г. окончил лечебный факультет Киевского медицинского института имени А.А. Богомольца, став единственным на своем курсе дипломированным рентгенологом. С 1956 г. заведовал рентгенологическим отделением в клинике Николая Амосова, которого считал не только руководителем и наставником, но и старшим товарищем. С 1967 г. возглавлял отделение рентгенологии и радиологии в Научно-исследовательском институте отоларингологии НАМН Украины. В 1994 г. стал одним из основателей Ассоциации радиологов Украины.

На протяжении всей профессиональной жизни этот выдающийся ученый занимался усовершенствованием рентгенологических методов. Он один из основоположников нового безопасного метода неионизирующей лучевой диагностики – дистанционной термографии. Впервые систематизировал рентгенологические признаки болезни оперированного и искусственного пищевода, развивал основы рентгенодиагностики заболеваний головы и шеи. Принимал активное участие в создании и последующем развитии интегративной радиомодифицированной терапии и диагностики злокачественных опухолей области головы и шеи. Курировал научные исследования, связанные с применением нанотехнологий в медицине и фармакологии. Стал автором 25 открытий и патентов, более 440 научных работ, включая 21 монографию. Как педагог и наставник подготовил 10 кандидатов и 22 доктора наук.

Леонид Григорьевич отличался активной гражданской позицией. Входил в состав редколлегии издательского дома «Здоровье Украины», а также 10 редколлегий и 14 редакционных советов ведущих научных медицинских изданий.

Он был врачом, ученым, исследователем, для которого наука и медицина стали образом жизни и путем духовного, личностного роста. Его смерть – огромная утрата для всех. От имени Министерства здравоохранения Украины прозвучали глубочайшие соболезнования родным и близким покойного, его научной школе, всему академическому составу Национальной академии медицинских наук Украины.

Нас покинул особенный человек, который искренне любил свое дело, достиг в нем высот и привил эту любовь своим близким – разве бывает вклад ценнее?

Огромная благодарность и светлая память...

Подготовила **Екатерина Сердюк**

III МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС  
З ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

06.10.16 - 07.10.16 КИЇВ

Шановні колеги!

6-7 жовтня у м. Києві відбудеться III МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ, який стане однією із найбільших наукових подій 2016 року.

До участі в роботі Конгресу запрошуємо лікарів загальної практики / сімейної медицини, терапевтів, гастроентерологів, педіатрів, інфекціоністів, хірургів, онкологів, анестезіологів, трансфузіологів і докторів інших спеціальностей, а також медичних сестер. У роботі Конгресу візьмуть участь провідні вчені та головні спеціалісти усіх рівнів практичної медицини з України, ближнього та дальнього зарубіжжя.

## НАУКОВА ТЕМАТИКА КОНГРЕСУ:

1. Сучасні досягнення та принципи інтенсивної інфузійної терапії.
2. Актуальні питання інфузійної терапії в різних галузях медицини:
  - на етапах медичної евакуації поранених;
  - в терапії болю;
  - в терапії інтоксикаційного синдрому;
  - при корекції порушень мікроциркуляції;
  - при септичних і критичних станах.
3. Інфузійна антибіотикотерапія.
4. Експериментальна та промислова трансфузіологія.
5. Пост трансфузійні реакції, побічні реакції та ускладнення інфузійної терапії.

on-line реєстрація

[www.infusiontherapy.org](http://www.infusiontherapy.org)

При реєстрації до 30.06.2016  
ЗНИЖКА 50% на участь у Конгресі

ТЕЛЕФОН ГАРЯЧОЇ ЛІНІЇ:

**0800-400-405**

Дзвінки зі стаціонарних та мобільних телефонів у межах України безкоштовні

ОРГКОМІТЕТ КОНГРЕСУ:  
ДУ «Національний Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України»  
79044, м. Львів  
вул. Генерала Чупринки, 45

**Передплата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Укріошми»!  
За передплатними індексами:**

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

**89326**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»

**37638**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

**86683**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

**49561**

НАШ САЙТ:

**www.health-ua.com**

Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день

ПРЕС-РЕЛІЗ

**Європейська комісія одобрила застосування  
комбінації бевацізумаба та ерлотиніба  
у пацієнтів со специфічним типом  
рака легкого поздних стадій**

Європейська комісія одобрила застосування комбінації бевацізумаба (Авастин®) та ерлотиніба (Тарцева®) в якості терапії 1-ї лінії у дорослих пацієнтів з неоперабельним метастатичним або рецидивним неплоскоклеточним немелкоклеточним раком легкого (НМРЛ) поздних стадій з мутаціями рецептора епідермального фактора росту (EGFR).

Результати клінічного дослідження II фази JO25567 показали значиме (на 46%) зниження відносного ризику (ОР) прогресування захворювання або смерті для пацієнтів, отримували комбінацію бевацізумаба та ерлотиніба, порівняно з тими, хто отримував тільки ерлотиніб: медіана виживаємості без прогресування (ВБП) склала 16 міс в порівнянні з 9,7 міс. Діяння бевацізумаба та ерлотиніба нацелено на сигнальні шляхи, які, як відомо, є ключовими факторами розвитку та росту пухлої.

Як повідомляла доктор медицини, головний медичний директор та глава глобального підрозділу по розробці лікарських препаратів компанії «Рош» Сандра Хорнінг, комбінація бевацізумаба та ерлотиніба представляє собою новий стандарт медичної допомоги для пацієнтів з НМРЛ. По її словам, будучи одобреною Європейською комісією, нова потужна комбінація таргетних препаратів значно обогатить арсенал лікарів та дозволить суттєво збільшити ВБП за рік, особливо серед пацієнтів з поганим прогнозом.

По оцінках спеціалістів, щорічно в Європі діагностується 23 тис. нових випадків неплоскоклеточного НМРЛ з EGFR-активуючою мутацією, що еквівалентно постановці більш ніж 60 діагнозів щодня. НМРЛ є найбільш поширеним типом раку легкого та основною причиною онкологічної смертності в Європі та світі.

В рандомізованому дослідженні II фази JO25567, проведенному компанією Chugai, оцінювалась ефективність та безпека комбінації бевацізумаба та ерлотиніба в порівнянні з монотерапією ерлотинібом у пацієнтів японської національності з неплоскоклеточним НМРЛ поздних стадій з EGFR-активуючою мутацією. В дослідженні проаналізовані дані 154 пацієнтів. У пацієнтів, отримували комбінацію бевацізумаба та ерлотиніба, медіана ВБП була на 6,3 міс довшою (первинна кінцева точка) в порівнянні з тими, хто отримував тільки ерлотиніб, що представляє собою статистично значиме 46%-не зниження ОР (медіана ВБП: 16 міс в порівнянні з 9,7 міс; ОР=0,54, p=0,0015).

В ході дослідження не було виявлено нових та клінічно значимих небажаних явищ, профіль токсичності досліджуваної комбінації оцінювалась як управляємий.

Рак легкого є головною причиною онкологічної смертності в Європі та во всьому світі. Кожен рік в європейських країнах більш чверть мільйона осіб помирають в результаті даного захворювання – це більш ніж 700 смертельних випадків щодня. НМРЛ є найбільш поширеним типом раку легкого та складає 85% всіх випадків захворювання.

Рецептор епідермального фактора росту (EGFR) представляє собою трансмембранний білок, який є складовою частиною нормальної клітинної сигнальної системи. При НМРЛ з EGFR-активуючою мутацією відбувається мутація в певній області ДНК в гені EGFR (звичайно екзон 19 та екзон 21), внаслідок чого структура та функції EGFR змінюються таким чином, що проявляється підвищена активність білка. Це може призвести до прискореного росту та ділення клітин, ангиогенезу та розвитку метастазів. Приблизно у 10-15% європейців з НМРЛ в пухлої визначаються EGFR-активуючі мутації, що складає приблизно 33 тис. випадків в Європі в рік.

Введення бевацізумаба сприяє подавленню метастатичного прогресування захворювання та зниженню мікрососудистої проникності при різних пухлоях. Вперше бевацізумаб був одобрений в США для лікування розповсюдженого колоректального раку в 2004 г. Він став першим антиангіогенним препаратом, який широко застосовується для лікування пацієнтів з поздніми стадіями онкологічних захворювань. На сьогоднішній день застосування бевацізумаба продовжує змінювати тактику боротьби з онкологічними захворюваннями, так як демонструє перевагу при різних видах злоякісних новоутворень (збільшення загальної виживаємості та/або ВБП). Цей препарат одобрений в Європі для лікування поздних стадій раку грудної залози (РГЖ), колоректального раку, НМРЛ, раку нирки, раку яєчників та шийки матки, а в США – для лікування колоректального раку, НМРЛ, раку нирки, раку шийки матки, рецидивуючого раку яєчників, резистентного до терапії платиною. Крім того, бевацізумаб одобрений більш ніж в 70 країнах світу для лікування пацієнтів з прогресуючою гліобластомою. В Японії цей препарат застосовується для лікування поздних стадій раку ободочної та прямої кишки, НМРЛ, РГЖ, раку яєчників та злоякісної гліоми, в тому числі вперше діагностованої гліобластоми. Близько бевацізумабу антиангіогенна терапія стала одним з головних методів лікування онкологічних захворювань. Уже більш ніж 2 мільйони пацієнтів во всьому світі пройшли лікування цим препаратом.

Переклад з англ. Катерини Марушко

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.Ф. Глузман**, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та hospісної 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, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- О.О. Колесник**, д. мед. н., директор Національного інституту раку
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- І.І. Лісний**, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д. мед. н., професор, академік НАМН України
- Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Урологія», завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії 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	<b>Ігор Іванченко</b>	Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	<b>Людмила Жданова</b>	Передплатний індекс: 37634
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	<b>Тетяна Черкасова</b>	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	<b>Катерина Котенко</b>	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	<b>Олексій Терещенко</b>	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	<b>Ірина Сандул</b>	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
	<b>Ірина Іванченко</b>	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ДИЗАЙНЕРИ	<b>Олена Дудко</b>	<b>Адреса для листів:</b>
	<b>Ірина Лесько</b>	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
	<b>Наталія Дехтяр</b>	E-mail: zu@health-ua.com; <a href="http://www.health-ua.com">www.health-ua.com</a>
	<b>Олександр Воробійов</b>	Контактні телефони:
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	<b>Наталія Семенова</b>	Редакція ..... <b>521-86-98, 521-86-97</b>
ПРОВІДНИЙ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	<b>Юлія Башкірова</b>	Відділ маркетингу ..... <b>521-86-91, 521-86-86</b>
	<b>Інна Головка</b>	Відділ передплати та розповсюдження ..... <b>364-40-28</b>
МЕНЕДЖЕРИ	<b>Зоя Маймескул</b>	Газету віддруковано в ДП «Преса України»,
	<b>Мирслава Табачук</b>	просп. Перемоги, 50.
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	<b>Ганна Дребот</b>	Підписано до друку 29.06.2016 р.
	<b>Леся Іванченко</b>	Замовлення № ..... Наклад <b>12 000</b> прим.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	<b>Івалін Крайчев</b>	Юридично підтверджений наклад.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	<b>Сергій Бадеха</b>	

От редакции

*Этот тематический номер «Онкология» Медицинской газеты «Здоровье Украины» не похож на предыдущие. Он особенный и по форме, и по содержанию, поскольку полностью посвящен XIII Съезду онкологов и радиологов Украины, который состоялся 26-28 мая в г. Киеве. Как и предполагалось, съезд стал большим событием для украинской онкологии и по количеству участников, и по масштабу принимаемых решений.*

*Украинская онкологическая служба переживает период перемен: создана Национальная ассоциация онкологов Украины, продолжается разработка проекта новой Национальной программы по борьбе с онкологическими заболеваниями на период 2017-2021 гг. Нам выпала честь быть причастными к этим событиям – пусть и опосредованно, освещая съезд онкологов в качестве информационного спонсора. Мы посетили каждую секцию, собрали большой объем ценной информации, провели множество интересных встреч.*

*В тематическом номере «Онкология» № 3, 2016, мы постарались осветить разные аспекты работы крупнейшего форума, посвященного проблемам онкологии. Сознвая ценность всестороннего рассмотрения происходящих событий, мы обратились за комментариями к ведущим специалистам, попросив их озвучить свое видение перспектив развития украинской онкологической службы, поделиться впечатлениями о работе съезда, о шагах, которые должны быть предприняты со стороны государства. Прозвучали многочисленные мнения, позволяющие взглянуть на реальность с разных ракурсов, что особенно ценно.*

*Общие тенденции в развитии украинской онкологии, значимость которых подчеркнули эксперты, – это объединение усилий в поиске рациональных решений с учетом социально-экономической ситуации и, конечно, все более индивидуализированный подход к лечению пациентов. В текущем году и, вероятно, в начале следующего на государственном уровне должны быть приняты важные решения, определяющие работу онкологической службы Украины на несколько лет вперед. Платформой для их обсуждения с организаторами здравоохранения может стать новая рубрика «Страница главного специалиста», впервые представленная в тематическом номере «Онкология» № 3, 2016.*

*В следующем выпуске тематического номера «Онкология» № 4, 2016, мы рассмотрим и другие обсуждавшиеся на съезде вопросы: онкогинекологии, фундаментальной онкологической науки и трансляционной медицины, абдоминальной хирургии и т.д.*

Главный редактор **Катерина Котенко**



# XIII Съезд онкологов и радиологов Украины

## На пути к ожидаемым переменам

**26-28 мая в г. Киеве на базе НСК «Олимпийский» под эгидой Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, Национальной академии наук (НАН) Украины, Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины и Национального института рака (НИР) прошел XIII Съезд онкологов и радиологов Украины. В его работе приняли участие в общей сложности более 1500 украинских и зарубежных специалистов. Основная концепция съезда – «От мультидисциплинарного подхода – к индивидуальной диагностике и лечению». Каждый съезд – явление многоплановое: наряду с научными и научно-практическими вопросами решается большое количество организационных задач. Нынешний съезд – это 2 пленарных заседания, 15 тематических секций, сателлитные симпозиумы и круглые столы, заседание проблемной комиссии «Онкология» МЗ Украины и НАМН Украины. Все многообразие интересных и актуальных тем осветить сложно, но мы попытаемся, разделив обзор событий съезда на 2 выпуска нашего тематического номера.**

С первых минут съезда стало очевидно: этого события украинские онкологи ожидали с большим нетерпением. На церемонии открытия выступили не только официальные лица, но и некоторые из присутствующих в зале. Много говорилось о важности съезда, необходимости принятия серьезных управленческих решений, значимости активной коммуникации и сотрудничества. Вспоминали о том, что предыдущий съезд состоялся 5 лет назад, в сентябре 2011 года в г. Судак. С тех пор многое изменилось, накопилось множество нерешенных проблем – но тем более важно с оптимизмом смотреть в будущее, объединять усилия для максимально эффективной, рациональной, продуктивной деятельности.

В качестве почетного президента XIII Съезда онкологов и радиологов Украины с приветственным словом выступил академик Академии наук высшей школы Украины, доктор медицинских наук, заслуженный профессор Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого Борис Тарасович Билинский. Он поздравил всех участников с началом форума, столь значимого для дальнейшего развития украинской онкологии, поблагодарил за доверие и отметил, что возглавить съезд – это огромная честь и ответственность. По его словам, произошедшие за последние 5 лет изменения хорошо видны по присутствующим в зале: онкологическая общественность пополнилась новыми специалистами, но многие выдающиеся онкологи покинули этот мир. «Пусть каждый подумает о том, кто для него особенно близок», – сказал Б.Т. Билинский. Светлую память ушедших из жизни коллег почтили минутой молчания.

Продолжая вступительную речь, академик Б.Т. Билинский напомнил о проблемах, требующих обсуждения широкой онкологической общественностью. Основные из них – это создание Национальной ассоциации онкологов Украины и разработка проекта новой государственной программы «Онкология». Новая программа, в отличие от документа предшествующих лет, должна исходить из существующих возможностей и быть реальной для выполнения. Двигаясь вперед, важно также сохранить ценные наработки и традиции прошлого, сберечь целостность и единство онкологической службы Украины. Вызывает тревогу пагубная тенденция к снижению часов преподавания онкологии, опасным явлением стала миграция молодых специалистов за рубеж – ведь без достаточного количества профессионалов говорить о будущем

онкологии и выполнении государственной программы затруднительно. При подготовке специалистов необходимо расширить сотрудничество клиник баз (диспансеров) и академических кафедр онкологии; важно достижение взаимопонимания между разными поколениями онкологов, обмен опытом и объединение усилий.

Предыдущие три съезда онкологов проходили в АР Крым. Завершая приветственную речь, академик Б.Т. Билинский высказал пожелание, чтобы следующий съезд онкологов тоже состоялся в Крыму, который к тому времени вернется в состав Украины.

Приветствие съезду от имени НАН Украины и ее президента, академика Бориса Евгеньевича Патона, было наполнено теплыми словами уважения и благодарности: «Поздравляем участников, гостей, все представительство научного форума, посвященного обсуждению путей преодоления одного из самых опасных и беспощадных врагов человечества – онкологических заболеваний. Сегодня медицина достигла значительных успехов в борьбе с этой страшной болезнью, но только совместными усилиями ученых и врачей можно ускорить победу над ней. Украина всегда была открыта для широкого и многогранного сотрудничества в сфере здравоохранения, и в первую очередь тех ее направлений, которые являются приоритетными и стратегическими в развитии экспериментальной и клинической онкологии. Нынешний съезд является еще одним ярким свидетельством высокого авторитета украинских онкологов, врачей и ученых в мировом научном пространстве. Желаю всем участникам съезда новых творческих достижений, успехов в объединении усилий в борьбе за здоровье и счастье человека».

На правах организатора научную программу съезда открыла директор НИР, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник, которая рассказала о состоянии проблемы заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗН) в Украине. Обсуждая статистические данные по заболеваемости и смертности от ЗН, она отметила, что рак как глобальная проблема украинского общества сокращает среднюю продолжительность жизни мужского и женского населения Украины на 3,6 и 2,5 года соответственно. В связи с онкологической смертностью ежегодно теряется более 270 тыс. человеко-лет жизни украинцев работоспособного возраста. Риск развития ЗН для мужчин составляет 27,7%, для женщин – 18,5%,



Открытие съезда: Е.А. Колесник, Б.Т. Билинский

а удельный вес рака как причины смерти в работоспособном возрасте достигает соответственно 14 и 29%.

Серьезную проблему представляет дефицит коечного фонда в сети специализированных учреждений, который (при потребности 123,3 койки на 1 тыс. онкологических больных) достигает 38,7%. Притом что в 2000-2014 гг. онкологическая заболеваемость увеличилась на 18,8%, обеспеченность койками онкологического профиля, возрасавшая до 2009 г., сегодня соответствует таковой в 2002 г. В итоге до 40% онкологических больных получают лечение в медицинских учреждениях общего профиля. Это влияет на результаты лечения: показатели выживаемости до года и 5-летней выживаемости больных, лечившихся в онкологических учреждениях, составляют соответственно 92,3 и 71,1%, что на 8,5 и 12,7% выше, чем в учреждениях общего профиля.

Предыдущая программа «Онкология» имела целый ряд недостатков. Она предусматривала создание межрегиональных онкологических центров, референтных диагностических лабораторий при отсутствии нормативно-правовой документации. Не были определены количественные и качественные критерии оценки эффективности выполнения программы, что делало невозможным проведение объективного мониторинга и контроля использования бюджетных средств. За период 2009-2016 гг. программа финансировалась частично, оплачивались только закупки химиопрепаратов и препаратов сопровождения; не анализировались потребности отдельных регионов. В ней был заложен такой объем заданий и мероприятий, охватывавших все составляющие организации противораковой борьбы, выполнить который не позволяли реальные возможности бюджетного финансирования. Предполагалось внедрение программ скрининга рака шейки матки, молочной железы и других локализаций. Но, по критериям Всемирной организации здравоохранения, скрининг может проводиться по одной или двум нозологиям, поскольку это отдельные длительные программы, требующие надлежащего финансирования.



НСК «Олимпийский» впервые принимает онкологов



Первое пленарное заседание



Съезд посетили более 1500 специалистов

Основная концепция развития современной украинской онкологии – «человек в центре внимания». Это требует принятия продуманной национальной программы, тщательной подготовки специалистов, прозрачности процессов финансирования как для профессионального сообщества, так и для общества в целом, централизации наиболее дорогостоящих ресурсов, а также наличия инфраструктурных решений для обеспечения всеобщего доступа к наилучшим практикам и экспертизам. Все эти вопросы важно учитывать при создании новой программы.



Доклад «Фундаментальные знания – основа новой парадигмы клинической онкологии» представил директор Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого (ИЭПОР) НАН Украины, академик НАН Украины Василий Федорович Чехун. Он отметил, что успешное развитие онкологии невозможно без научных достижений. Именно фундаментальные знания закладывают основу новой парадигмы клинической онкологии, определяют ее дальнейшее развитие.

Пессимист – это хорошо информированный оптимист; учитывая все, что сегодня известно о раке, проблема онкологических заболеваний не будет полностью решена. Канцерогенез является «расплатой» биологической системы за эволюционные процессы, в основе которых лежит нестабильность генома. Опухоли будут возникать независимо от прогресса науки и технологий, но развитие диагностики и лечения онкологических пациентов – реальная, первоочередная цель.

XXI век ознаменовался стремительным прогрессом в молекулярной онкологии, метагеномике, геномике, протеомике и других областях фундаментальных научных знаний. Он диктует необходимость целостного восприятия опухолевой болезни, а также индивидуализированного подхода к лечению. Неслучайно этот подход заложен в концепцию съезда.

Персонализированная онкология многопланова. Она предполагает индивидуальный подход к пациенту, целевой подход к диагностике и лечению с учетом многообразия сопутствующих патологических процессов, эндогенных факторов, а также возможность вычисления предрасположенности к развитию конкретных заболеваний. Рак – системное заболевание, и только понимание законов функционирования этой системы, механизма сложных взаимосвязей внутри нее позволит перейти на качественно новый уровень в решении проблем онкологии.

Стандартные методы и подходы, которые используются сегодня (цитологическое, морфологическое, иммуногистохимическое исследование), недостаточны. На опухолевую клетку влияет множество факторов, обуславливая лабильность ее генома, особенности роста и функционирования. Следует попытаться идентифицировать не только сами факторы, но и все ключевые звенья в механизмах их воздействия на клетку. Без знания и дальнейшего изучения роли гипоксии, микроокружения, без понимания метаболических, эпигенетических и генетических процессов в опухоли, их взаимного влияния дальнейший прогресс в лечении невозможен.

Одно из наиболее перспективных направлений фундаментальных исследований – поиск возможностей выявления и элиминации стволовых опухолевых клеток, которые играют ключевую роль в развитии опухолевой резистентности. Опухоль – гетерогенная популяция злокачественных клеток, каждая из которых потенциально способна определить путь ее развития, течение патологического процесса. В ближайшем будущем важно пересмотреть классификацию онкологических патологий, с тем чтобы она основывалась на молекулярно-генетических принципах. Уже сегодня исследователи выделяют более 250 видов рака молочной железы – в идеале должно быть 250 подходов к лечению этого заболевания.

В современной онкологии разрыв между фундаментальными исследованиями и клинической практикой сокращается и должен уменьшаться с каждым годом. Сложнейшей проблемой является систематизация и логистика в диагностике и терапии для обеспечения индивидуального и целостного подхода в онкологии. Важно объединить разрозненные знания в единую систему, позволяющую еще на этапе диагностики прогнозировать эффективность терапии и определять оптимальный подход к лечению пациента.

Академик В.Ф. Чехун подчеркнул: сегодня как никогда ранее важно объединение усилий ученых и клиницистов. Эффективной «платформой» для обмена научными результатами, дискуссий и планирования может стать журнал «Экспериментальная онкология», получивший по результатам независимой оценки статус лучшего научного издания в Украине (премия SCOPUS – Прим. ред.).



О современном состоянии и перспективах преподавания онкологии в Украине рассказал член-корреспондент НАМН Украины, ректор Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Васильевич Думанский. Он сообщил, что преддипломную подготовку медицинских и фармацевтических специалистов в Украине осуществляют 14 учебных заведений IV уровня аккредитации. К началу 2015 г. по государственному заказу в заведениях пред- и последи-пломного образования, подчиненных МЗ Украины, учились 24822 студента. Подготовка онкологов осуществляется 18 кафедрами онкологии. При росте объемов знаний нынешняя урезанная программа не позволяет обучить даже азам онкологии, порождая в итоге «кадровый голод» в онкологической службе. В системе МЗ Украины к началу 2015 г. работали всего 1640 врачей-онкологов и радиологов, штатные должности 476 онкологов оставались вакантными. Учитывая высокие показатели заболеваемости и смертности от рака, подобная ситуация недопустима. Очевидно, что для успешной реализации новой программы «Онкология» необходимы высококвалифицированные кадры. Их подготовка должна осуществляться постоянно, начиная с первого курса обучения, и продолжаться на протяжении всей профессиональной деятельности.

Говоря об имплементации Закона Украины «О высшем образовании», предполагающего академическую свободу и мобильность, соответствие качества получаемых знаний, умений и навыков стандартам образования, докладчик подчеркнул, что речь идет о создании единого образовательного онкологического пространства (ЕООП). Такая система многоуровневого обучения студентов и врачей-курсантов, созданная для всех кафедр онкологии высших учебных заведений Украины, должна включать в себя технические, информационные и кадровые ресурсы, автоматизацию управленческих и педагогических процессов, согласованную обработку и хранение информации. В системе ЕООП необходимо создание электронного комплекса «Онкология», состоящего из электронного учебника, адаптированного к традиционным системам обучения, и приложений в виде электронных форм практикума, атласов, тренажеров, тестов, а также пособий для врачей общей практики. Использование единых клинических классификаций заболеваний, морфологических данных и т.д. позволит унифицировать преподавание онкологии, обеспечит единый стандарт подготовки врача-онколога. Важна разработка стандартов диагностики и лечения в онкологии, основанная на современных научных достижениях. В рамках ЕООП важно создание двух специальностей радиологического профиля (радиолог / лучевой диагност и лучевой терапевт), соответствующих программ обучения интернов с увеличением срока прохождения

интернатуры до 2 лет. Необходимо широкое внедрение на всех кафедрах факультетов последи-пломной подготовки основных курсов усовершенствования не только по специальностям «Онкология», «Онкогинекология», «Онкохирургия», но и «Детская онкология», «ЛОР-онкология». Следует проводить оценку обеспечения потребности кафедр онкологии учебными материалами и организовывать выпуск учебно-методической литературы исходя из этих потребностей. Остро требуется изменение учебного плана медицинских факультетов по специальности «Онкология» (увеличение с 50 до 90 аудиторных часов) с включением обучения скринингу, ранней диагностике, профилактике, паллиативной и хосписной помощи.



Доклад, посвященный программным вопросам украинской онкологии, представил главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последи-пломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев. Он поблагодарил украинское онкологическое сообщество за доверие и честь быть избранным главным онкологом, а также доложил съезду, что сегодня вместе с коллегами активно занимается подготовкой новой программы «Онкология». По этому вопросу достигнуто взаимопонимание с МЗ Украины в лице министра Виктора Викторовича Шаfranского и его команды. Новая программа призвана стать ведущим стратегическим документом, определяющим развитие украинской онкологии в быстроменяющихся экономических, политических и социальных условиях, и получить статус Закона Украины.

В чем главная особенность новой программы? Профессор А.А. Ковалев подчеркнул, что хотя основной целью онкологической службы является оказание качественной специализированной помощи, а системы организации здравоохранения – обеспечение ее доступности населению, глобальной целью деятельности всех структур должно стать сохранение здоровья нации. Поэтому приоритетом новой программы будет профилактическая направленность. Необходимо создать все условия для достижения максимального контроля над управляемыми факторами онкологического риска, обратить внимание государства на проблему профессионального рака, на необходимость усовершенствования ранней диагностики.

Безусловно, одним из приоритетов новой программы будет радикальное лечение. В условиях ограниченных ресурсов важно правильно определять основные направления развития и объемы финансирования. Остро стоит проблема обеспечения онкологических диспансеров новыми технологиями, достижения онкологическими центрами уровня европейских стандартов. Чтобы пациенты могли своевременно получать эффективную помощь в условиях ограниченных ресурсов, необходим поиск и внедрение новых механизмов финансирования.

Новая программа возведет проблему онкологических заболеваний в ранг одного из основных приоритетов социального развития Украины. Участие государства в противораковой борьбе может и должно быть расширено, ведь инвестирование государственных средств в онкологию является одновременно вкладом в экономическое и социальное благополучие всего общества. Принимая во внимание существующие показатели и постоянный рост заболеваемости, это вопрос национальной безопасности.

Рак – великое неизвестное, он живет в облике хаоса, оставляя простор для научных исследований. При разработке программы нельзя игнорировать колоссальные изменения, произошедшие на протяжении последних лет в профессиональной жизни украинских онкологов. Среди

Продолжение на стр. 12.



Торжественная церемония открытия...



...и поздравления участников



Зал переполнен

# XIII Съезд онкологов и радиологов Украины

## На пути к ожидаемым переменам

Продолжение. Начало на стр. 10.

них — изменения в правовом поле, интенсивный поток научных знаний, объемы и скорость которого постоянно увеличиваются, появление новых методов диагностики и лечения, популяционные, экономические, экологические изменения. С каждым годом потенциал персонализированной терапии в онкологии возрастает. В эпоху, требующую глубокого понимания молекулярно-биологических и иммунных механизмов, лежащих в основе развития рака, крайне важно, чтобы практические онкологи и ученые говорили на одном языке. Необходимы инновационные решения в области исследований и управления медицинской информацией.

Важно быстро и адекватно реагировать на изменения в научном пространстве. Перешагнув рубеж постгеномной эры, следует помнить, что онкологического пациента характеризует не только молекулярный профиль опухоли, но также уникальная личность, нуждающаяся в уважении и сострадании не меньше, чем в специализированном лечении. Поэтому развитие реабилитации онкологических больных, совершенствование паллиативной медицины станет одним из приоритетов программы.

Завершая свое выступление, профессор А.А. Ковалев отметил, что в непростых условиях отечественные онкологи сохранили преданность профессии, научились творчески мыслить, видеть широкую перспективу, верить в прогресс. Украинская онкология продолжает свое развитие, очевидна необходимость активных действий. Важно использовать весь имеющийся на сегодня потенциал, все возможности (а они немалые). Ведь решения, принятые на текущем форуме, определяют не только будущее онкологии, но также здоровье и комфорт сотен тысяч украинцев. Жизнь бросает вызов, будущего не избежать, но каким оно будет — зависит от активности каждого из участников съезда.

О проекте устава Национальной ассоциации онкологов Украины на правах члена инициативной группы по его разработке рассказал проректор по научной работе, заведующий кафедрой онкологии и радиологии Буковинского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Александр Иванович Ивашук. По его словам, создание единой организации, представляющей интересы онкологической общественности как в Украине, так и на уровне европейских и международных ассоциаций, крайне актуально. Общество онкологов Украины фактически прекратило свое существование. В настоящее время нет организации, способной влиять на определение стратегии развития онкологической службы, включая назначение главных внештатных специалистов. Нерешенным остается целый ряд проблем, связанных с принятием регламентирующих документов, независимым контролем профессионального уровня врачей, согласованием с МЗ Украины проведения научных и практических мероприятий государственного масштаба.

Ассоциация онкологов Украины должна объединить всех специалистов, оказывающих помощь онкологическим больным в нашей стране. Совместно с МЗ Украины и профильным комитетом Верховной Рады Украины она будет принимать участие в разработке соответствующей нормативной базы, определении перечня лекарственных средств и изделий медицинского назначения при проведении централизованных закупок на средства, выделенные из государственного и локального бюджета. Ассоциация обеспечит юридическое сопровождение своих членов, будет играть ключевую роль в аттестации специалистов и аккредитации медицинских учреждений.

Новая ассоциация призвана полноценно представлять украинскую онкологическую общественность на международном уровне, участвовать в международных научно-исследовательских и инвестиционных программах. Среди других основополагающих принципов ее деятельности — поиск дополнительных путей финансирования специализированного лечения онкологических больных, пропаганда здорового образа жизни, профилактической онкологии.

В период с ноября 2015 по февраль 2016 г. инициативная группа работала над проектом устава Ассоциации, который был размещен на сайте НИР, представлен на совещании МЗ Украины при участии В.В. Шафранского, разослан в региональные онкологические диспансеры и подвергнут доработке с учетом более 70 поступивших замечаний и предложений. В преддверии съезда (24 мая) доработанный вариант был опубликован на сайте НИР. Завершая выступление, профессор А.И. Ивашук призвал всех участников съезда ознакомиться с этим документом и внести свои предложения.



В.М. Князевич: «Впервые на съезде обсудят проблемы паллиативной помощи»

### Современные принципы профилактики, диагностики и лечения опухолей грудной железы



Одноименная секция была одной из наиболее продолжительных и многочисленных по количеству участников. Ее двухдневную научную программу открыл главный хирург-онколог МЗ Украины, заведующий научно-исследовательским отделением опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии НИР, доктор медицинских наук, профессор Иван Иванович Смоланка, посвятивший свое выступление эффективным подходам в комплексном лечении рака грудной железы (РГЖ). Он напомнил, что РГЖ занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения Украины, значительно опережая рак других локализаций. В Украине 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных РГЖ составляет лишь 56%, в ЕС она достигает 83%; еще больший разрыв с показателями США. Ожидается, что к 2020 г. РГЖ выйдет на 3-е место по онкологической

заболеваемости, опередив рак желудка. Поэтому приоритеты противораковой борьбы в Украине на перспективу до 2020 года будут определяться показателями заболеваемости и смертности от РГЖ, колоректального рака, рака предстательной железы, легкого и желудка.

Количество выполняемых радикальных мастэктомий во всем мире снижается за счет органосохраняющих операций. Если в мире мастэктомия выполняется примерно у 30-40% больных, то в Украине этот показатель, по данным последних проверок, пока превышает 80% (в НИР в 2014 г. он составил 43%). В целом современная концепция хирургического лечения заключается в радикальном удалении опухоли молочной железы с одновременным восстановлением ее формы и объема за счет собственных тканей или импланто-экспандерной техники. При малых размерах опухолей такой подход снижает риск рецидивов по сравнению с радикальной мастэктомией и последующим облучением (причем независимо от гормонального рецепторного статуса). Возможно, это связано с неадекватным применением лучевой терапии (ЛТ). Послеоперационная ЛТ показана при наличии неблагоприятных морфологических факторов и включает зону первичного и регионарного метастазирования. По данным зарубежного метаанализа, общая частота локальных рецидивов после органосохраняющих операций снизилась до 1,2%.

Неoadьювантная химиотерапия (НеоХТ) позволяет повысить частоту органосохраняющих операций. После неoadьювантной ЛТ или ХТ необходимо увеличивать край резекции. Эффективность НеоХТ является суррогатным маркером отдаленного ответа на лечение. Результаты метаанализа исследований, проведенных в 2011 г., позволяют сделать вывод, что наилучшие показатели полного патоморфологического ответа (ППО) на НеоХТ сегодня наблюдаются при наиболее неблагоприятных типах РГЖ, а именно HER2-позитивном (HER2+) и тройном негативном РГЖ (ТНРГЖ), и составляют соответственно 34 и 31% против 13% при гормонозависимых опухолях. Эти результаты подтверждены Bourghey и соавт. (2014): после надлежащей терапии ППО при ТНРГЖ достиг 48%, 50% при HER2+ и 16% при гормонозависимом РГЖ.

В исследованиях онкологического центра MD Anderson, NOAH и GeparQuattro показано, что добавление трастузумаба к НеоХТ достоверно увеличивает ППО при HER2+ опухолях. Исследование NOAH демонстрирует преимущества добавления трастузумаба к режимам нео- и адьювантной ХТ у пациентов с HER2+ местнораспространенным и воспалительным РГЖ. При гормон-рецептор-позитивном (HR+) РГЖ в неoadьювантном режиме может применяться гормональная терапия — ГТ (ценна низкой токсичностью по сравнению с ХТ и способностью повысить частоту проведения органосохраняющих операций). В одном из исследований терапия анастрозолом в 51% случаев позволила изменить тактику хирургического лечения с мастэктомии на органосохраняющую операцию.

Адьювантная ХТ продолжает улучшать отдаленные результаты лечения РГЖ в последние 40 лет: за счет появления антрациклинов результаты улучшились на 4,3%, таксанов — на 5,1%, трастузумаба — на 6% (с 2006 г.).

Ключевые исследования в адьювантной терапии РГЖ с применением таксанов (доцетаксела) показали преимущество их использования — улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ во всех клинических ситуациях. Анализ 14 исследований показал достоверное преимущество доцетаксела, независимо от основных прогностических факторов (поражения лимфоузлов, возраста, гормонального статуса, HER2-статуса и т.д.), по сравнению с бестаксановыми схемами.



Регистрация участников съезда



Обсуждая лечение рака груди: в президиуме секции И.И. Смоланка, Я.В. Шпарик



Общение коллег на выставке инноваций

Основной причиной смерти больных РГЖ (61-75%) являются отдаленные метастазы (МТ) и локорегионарные рецидивы (16-28%). Почти все рецидивы возникают в первые 3 года после первичного лечения. Снизить риск рецидивов и изменить результаты лечения метастатического РГЖ (мРГЖ) в зависимости от типа опухоли позволяет гормональная или таргетная терапия. При HR+ опухолях в исследовании Hortobagyi и соавт. (2011) применение блокатора мишени рапамицина млекопитающих в сочетании с экземестаном в 2 раза увеличивало продолжительность ВВП; в исследовании BRAVO эверолимус в сочетании с экземестаном показал наибольшую эффективность у больных с прогрессированием после 1-2 курсов ГТ.

Значителен прогресс в анти-HER2 терапии: стали доступны новые препараты (Т-DM1), лекарственные формы (трастузумаб для подкожного введения) и сочетания препаратов (двойная блокада HER2). Согласно современным рекомендациям (Американского общества клинической онкологии – ASCO, Национальной онкологической сети США – NCCN и др.), блокада HER2 должна проводиться на протяжении всех линий терапии HER2+ РГЖ. С этой целью в 1-й линии применяются трастузумаб самостоятельно либо в комбинации с пертузумабом (двойная блокада); во 2-й линии предпочтителен трастузумаб эмтанзин (Т-DM1), либо другие анти-HER2+ комбинации, в том числе двойная блокада. При дальнейшем прогрессировании анти-HER2 терапия выбирается с учетом предшествующих линий.

В завершение докладчик отметил, что будущими шагами в эволюции терапии РГЖ может стать появление иммунологических модуляторов (препаратов, стимулирующих апоптоз) и иммуноклеточного лечения (создание искусственного иммунологического ответа на опухоль).



Современные подходы к терапии поздних стадий HER2+ мРГЖ рассмотрел член Французского общества рака (SFC), представитель отделения медицинской онкологии Университетской больницы Тепон (г. Париж, Франция), доктор медицины Joseph Gligorov. Он подчеркнул, что эффективность лечения определяется правильным выбором тактики. Какими новыми данными располагает сегодня мировая онкология?

Докладчик отметил: несмотря на успехи анти-HER2 терапии, оптимальная последовательность таргетных препаратов при прогрессирующем HER2+ РГЖ до сих пор не известна. Пролить свет на ряд спорных моментов поможет Advanced Breast Cancer Third International Consensus (консенсус ABC3).

Большинство экспертов настаивают: все пациенты с HER2+ мРГЖ должны получать анти-HER2 препараты во всех линиях, начиная с 1-й линии (исключая наличие противопоказаний). Выбор препарата зависит от специфики страны проживания. При достижении полной ремиссии при мРГЖ оптимальная продолжительность поддерживающей анти-HER2 терапии не известна и должна определяться индивидуально с учетом токсичности, стоимости и т.д. Ее прекращение может рассматриваться у некоторых пациентов после поддержания полной ремиссии в течение нескольких лет. Пациенты, получавшие неоадьювантную анти-HER2 терапию, не должны исключаться из любых исследований с участием таргетных препаратов.

В 1-й линии терапии мРГЖ или спустя более 12 мес после предшествующего лечения с включением трастузумаба, или у ранее леченных пациентов, не получавших трастузумаба, комбинация ХТ и трастузумаба является более предпочтительной, чем комбинация лапатиниба+ХТ (по показателям ВВП и ОВ) (уровень доказательств 1А). Важнейшей опцией 1-й линии анти-HER2 терапии у больных мРГЖ, получавших трастузумаб в неоадьювантном режиме, является комбинация трастузумаба, пертузумаба и ХТ (1А). Если пертузумаб недоступен, возможно сочетание

трастузумаба с винорельбином или таксанами на выбор с учетом токсичности (1А). В настоящее время нет данных, свидетельствующих о необходимости продолжения двойной блокады трастузумабом и пертузумабом с ХТ после прогрессирования заболевания; эта опция может рассматриваться только в клинических исследованиях. После прогрессирования мРГЖ на фоне любого трастузумабсодержащего режима наиболее эффективной (по ОВ) опцией является Т-DM1 (1А). Так, в исследовании III фазы TH3RESA сравнялся Т-DM1 с другими препаратами (по выбору исследователя) при ранее леченном HER2+ мРГЖ. Применение Т-DM1 почти в 2 раза увеличивало медиану ВВП (6,2 против 3,3 мес) по сравнению с любой альтернативной терапией, содержащей анти-HER2 препарат; при окончательном анализе медиана ОВ в сравниваемых группах составила 22,7 и 15,8 мес соответственно (95% доверительный интервал,  $p=0,0007$ ).

В случае прогрессирования на фоне трастузумабсодержащего режима комбинация трастузумаба и лапатиниба является одной из рекомендованных опций (1В). Однако нет данных об эффективности ее использования после прогрессирования на фоне пертузумаба или Т-DM1. В поздних линиях терапии трастузумаб должен вводиться в сочетании с несколькими химиопрепаратами, включая таксаны, винорельбин (если ранее не применялись), капецитабин, эрибулин, липосомальные антрациклины, препараты платины, гемцитабин или метронурию ХТ (2А). При первичном HER2+ РГЖ с метастазами в головном мозге наиболее эффективной стратегией системной терапии остается трастузумаб+пертузумаб+таксаны в 1-й линии и Т-DM1 – во 2-й. В соответствии с современными рекомендациями (ABC3, ASCO), в случае прогрессирования РГЖ только в центральной нервной системе (ЦНС) дополнительно к системной терапии необходимо рассматривать локорегиональное лечение, которое может быть критическим в достижении продолжительной ОВ. В завершение выступления J. Gligorov привел несколько клинических случаев из Украины и Франции.

Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Онкология», доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев рассказал о роли ингибиторов тирозинкиназы в лечении HER2+ РГЖ. Он напомнил, что гипотезу блокирования цитоплазматического домена рецептора ингибиторами тирозинкиназы выдвинул в 1998 г. А. Левитский (Институт молекулярных исследований, г. Иерусалим, Израиль). Ингибитор тирозинкиназ лапатиниб воздействует на киназный домен рецептора HER2, подавляет его фосфорилирование и блокирует киназный каскад. Известно, что лапатиниб эффективен при опухолях с экспрессией p95ErbB2.

Сегодня лапатиниб играет значимую роль в лечении пациентов с распространенным прогрессирующим HER2+ РГЖ. Высокая эффективность комбинации лапатиниба с капецитабином у больных с метастатическим или местнораспространенным HER2+ РГЖ, ранее получавших терапию антрациклинами, таксанами и трастузумабом, показана в исследовании III фазы EGF100151. На фоне комбинированной терапии достигнуто снижение риска прогрессирования на 43%, в итоге исследование было досрочно прекращено. Исследование NeoALTTO показало высокую эффективность лапатиниба в сочетании с трастузумабом в неоадьювантном режиме, что подтвердило эффективность этой комбинации моноклональных антител в достижении двойной блокады рецептора HER2.

Докладчик отметил, что для HER2+ РГЖ характерно метастазирование в головной мозг; дополнительным фактором риска развития МТ в ЦНС является терапия трастузумабом. Современные исследования демонстрируют эффективность лапатиниба при МТ в головном мозге – малые молекулы легко проникают через гематоэнцефалический барьер.

Современные рекомендации включают лапатиниб (в сочетании с капецитабином) в качестве одной из важных опций терапии 2-й линии HER2+ РГЖ; кроме того,

лапатиниб в сочетании с капецитабином показан для профилактики и лечения МТ в ЦНС. В сочетании с ингибиторами ароматазы (летрозолом) лапатиниб рекомендован для лечения метастатического HER2+ эстроген-рецептор-позитивного (ER+) РГЖ. После прогрессирования на фоне трастузумаба во 2-й линии терапии метастатического HER2+ РГЖ рекомендуется проведение двойной блокады HER2-рецептора совместным применением лапатиниба и трастузумаба. Завершая выступление, профессор А.А. Ковалев подчеркнул: в связи с достоверным улучшением результатов лечения метастатического РГЖ на конгрессе ASCO появление лапатиниба было признано наиболее важным достижением мировой онкологии в 2006-2007 гг.



Редким формам метастазирования (в область реконструкции) посвятила свое выступление ассистент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Юлианна Александровна Тимовская. По ее словам, в большинстве случаев реконструкцию проводят женщинам молодого возраста (до 40 лет); прямым показанием к их выполнению является невозможность органосохраняющего лечения у пациенток, которые отказываются от мастэктомии.

Первая реконструкция кожно-мышечным TRAM-лоскутом была проведена в 1982 г., первое сообщение о МТ в области реконструкции появилось в 1994 г. По данным зарубежных авторов, МТ в области реконструкции сегодня развиваются у 3-22% больных (в среднем у 4-11%); украинских публикаций по этой проблеме пока нет.

Обсуждая с пациенткой план лечения, врач должен предупреждать ее о риске метастазирования в область реконструкции. МТ могут развиваться на коже молочной железы (после подкожной мастэктомии) в виде диффузного поражения, узловых компонентов либо смешанных форм. Метастазирование в область TRAM- или LD-лоскута происходит как в толщу мышечного трансплантата, так и (часто) в область между трансплантатом и передней грудной стенкой. Третий возможный вид МТ – в области подкожной жировой клетчатки в виде одиночных узлов или множественного поражения.

При обследовании пациенткам рекомендуют проведение ультрасонографии и маммографии; при выявлении узлов важно дифференцировать МТ от изменений в трансплантате (биопсия и морфологическое исследование). МТ, возникшие между мышечным трансплантатом и передней грудной стенкой, наиболее опасны, не пальпируются и почти в 75% случаев нерезектабельны.

Возможными причинами МТ в зоне реконструкции являются: отсутствие ЛТ, первичный местнораспространенный РГЖ, опухоли с первичной медикаментозной резистентностью. При отсутствии ответа на НеоХТ у 22% пациенток впоследствии развиваются МТ в трансплантате. Проведение ЛТ на зону реконструкции нежелательно – повышается риск липонекроза, фиброзной деформации, утолщения кожи трансплантата, тромбоза вен, экстрезии имплантов. Возможно облучение путей регионарного лимфооттока без захвата области реконструкции.

Тактика лечения МТ в зоне реконструкции зависит от резектабельности, молекулярного профиля опухоли, типа предшествующего лечения, возраста, сопутствующей патологии и наличия либо отсутствия поражения других органов и тканей. При резектабельных МТ рекомендуется оперативное вмешательство. При нерезектабельных МТ проводится ХТ или ГТ. В дальнейшем возможна ЛТ даже у тех больных, которые ее уже получили на этой зоне; при наличии ответа желательна оперативное вмешательство

Продолжение на стр. 14.



На симпозиуме, посвященном вопросам химиотерапии при раке молочной железы



С позиции мирового эксперта – Joseph Gligorov о консенсусе ABC3



Выставка инноваций. Во время пленарного заседания здесь немногочисленно

# XIII Съезд онкологов и радиологов Украины

## На пути к ожидаемым переменам

Продолжение. Начало на стр. 10.

для улучшения качества жизни (даже если имеются отдаленные МТ).

При выборе ХТ важно тщательно прогнозировать токсичность: использование агрессивных схем нецелесообразно. До 70% пациенток, особенно тех, которые не ответили на НеоХТ, ранее получали схемы с включением антрациклинов и таксанов, иногда препаратов платины, поэтому в любом случае выбираются схемы с препаратами 3-й линии. Зарубежные авторы в качестве опции выбора чаще всего предлагают схемы с включением капецитабина. Основания тому – эффективность при низкой токсичности, накопление действующего вещества в подкожной жировой клетчатке, возможность длительного применения (в том числе как монотерапии после 4-6 циклов комбинированной ХТ). Если планируется ЛТ, капецитабин можно использовать в качестве радиомодификатора. Ряд работ указывает, что повторное применение ЛТ на область реконструкции эффективно, а при адекватном подходе к лечению могут наблюдаться полные регрессии МТ и ВВП иногда превышает 5 лет.



Нео- и адьювантной ХТ у больных РГЖ посвятила свое выступление кандидат медицинских наук **Динара Эссенбековна Рыспаева (НИР)**. Говоря о возможностях индивидуализации терапии, она процитировала Н. Burstein: «Я занимаюсь доказательной медициной. Но я также практикую искусство лечения». Дополнительно улучшить результаты лечения РГЖ позволяет тщатель-

ный отбор пациентов на адьювантную ХТ, лечение пациентов, у которых наиболее вероятны рецидивы и которые получают максимальную пользу от ХТ, а также использование достижений геномики. Сегодня важно определять, кому показана ХТ и какая именно, исследовать прогностические и предиктивные факторы.

Установленными прогностическими маркерами для РГЖ являются размер и степень дифференциации опухоли, поражение подмышечных лимфоузлов, индекс пролиферации Ki67, HER2 и HR-статус, генный профиль и возраст. Использование мультигенового анализа, понимание индивидуальной биологии опухоли позволяет с высокой степенью вероятности предсказать риск раннего и позднего рецидива, понять пользу от разных видов терапии (в идеале – от отдельных препаратов), определить потенциальные мишени, оценить потенциальную пользу добавления ХТ к ГТ при ER+ опухолях.

В качестве примера влияния молекулярного профиля опухоли на выбор цитостатика можно назвать ТНРГЖ, который, по данным метаанализа 6 рандомизированных исследований, является предиктором эффективности препаратов платины. Исследуются PARP-ингибиторы: в настоящее время проводятся исследования, посвященные изучению велипариба при ТНРГЖ (III фаза) и талазопариба (II и III фаза) при мРГЖ. Ранее показано, что некоторые PARP-ингибиторы эффективны у отдельных групп пациентов, в частности, олапариб показал эффективность после НеоХТ у пациентов с мутацией BRCA или при спорadicком ТНРГЖ.

Как подчеркнула Д.Э. Рыспаева, при продолжительной адьювантной ГТ у женщин в постменопаузе необходимо учитывать воздействие на костную ткань. Препараты выбора – бисфосфонаты или деносумаб, что отражено

в международных рекомендациях. Показано, что дополнительное назначение бисфосфонатов у таких женщин не только улучшает состояние костной ткани, но также снижает риск рецидива РГЖ и улучшает выживаемость. Исследование ABCSG-18 показало, что адьювантное введение деносумаба улучшает бессобытийную выживаемость, является безопасным методом лечения (нет серьезных различий с плацебо) и снижает риск рецидива заболевания или смерти у женщин с РГЖ в постменопаузе. Результаты этого исследования схожи с метаанализом EBVSTCG, оценивавшим использование бисфосфонатов по аналогичному показанию.



Возможности липофилинга в хирургическом лечении больных РГЖ рассмотрел ассистент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, хирург-онколог НИР, кандидат медицинских наук **Игорь Николаевич Мотузюк**. Он отметил, что роль липофилинга в реконструкции груди после хирургического лечения РГЖ возрастает. Основная точка его

приложения – устранение третичной асимметрии грудных желез, а именно – заполнение аксиллярной ямки, устранение «волнообразной» деформации, утолщение кожного лоскута в нижних квадрантах, коррекция дефицита тканей по краю импланта, восстановление тургора кожи после ЛТ. Третичная асимметрия – основная причина неудовлетворительных эстетических результатов реконструктивных операций у больных РГЖ; примерно в 25% случаев возникает необходимость коррекции контралатеральной железы. Липофилинг позволяет быстро и с минимальной травматичностью ликвидировать дефект за счет введения собственной жировой ткани пациента при минимальном косметическом дефекте (гематома) в донорской зоне. Недостатком метода является постепенная резорбция жировой ткани, а также образование лимфогранулем, требующих дополнительного обследования. Этот метод безопасен: метаанализ 35 сравнительных исследований (3624 пациентов) не выявил достоверных различий в рецидивах РГЖ между группами, в которых выполнялся или не выполнялся липофилинг. Результаты многоцентрового исследования, проведенного Gale и соавт. (2015), не показали повышения риска локальных, локорегионарных или дистантных рецидивов после липофилинга (медиана продолжительности наблюдения составила 88 мес после первичной операции и 32 мес после липофилинга).

Докладчик поделился собственным опытом проведения липофилинга, в ходе оживленной дискуссии обсудил с коллегами нюансы этой процедуры. В отделении опухолей грудной железы и реконструктивной хирургии НИР в период с 2012 по 2015 г. липофилинг после оперативных вмешательств проведен 21 пациентке (средний возраст 31,4 года). Липофилинг (1-3 сессии) проводился спустя 12 мес после завершения комбинированного или комплексного лечения. В 16 случаях он выполнялся после подкожной мастэктомии с эндопротезированием, у 5 больных – после аутологичной реконструкции.

С позиций заведующего отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» **главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Гематология», доктор медицинских наук, профессор Сергей Викторович Клименко**



рассмотрел современные методы верификации диагноза HER2+ РГЖ. Определение гиперэкспрессии (амплификации) HER2 является ключевым для назначения таргетной анти-HER2 терапии, но критерии определения HER2-позитивности в последние годы заметно пересмотрены. Гиперэкспрессия протеина HER2 определяется методом иммуногистохимии (ИГХ);

в случае сомнительных результатов необходимо определение амплификации гена *HER2* (соотношение количества копий гена к количеству центромер) методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). При проверке результатов ИГХ-исследования 173 образцов, полученных из разных украинских лабораторий, амплификация гена *HER2* выявлена в 3 из 6 (50%) случаев при результате ИГХ 0/+, в 33 из 133 (29%) случаев при ИГХ ++ и в 35 из 44 (80%) случаев при ИГХ+++ , что свидетельствует о недостаточном качестве исследований. Фактически, исходя из этих показателей, в Украине дополнительное FISH-исследование можно не проводить при ИГХ+++.

Преимуществами FISH для тестирования HER2 является измеримость результатов исследования, а также объективность и точность интерпретации паттернов (при достаточном опыте исследователя). Важно, что после пересмотра критериев ASCO/CAP в 2013 г. результаты FISH, ранее оценивавшиеся как сомнительные, теперь относят к HER2-позитивным. Неопределенный результат FISH может свидетельствовать о том, что центромера попала в зону ампликации.

Лаборатория медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» принимает участие в международной программе NEQAS, посвященной контролю качества FISH-исследований. По этой программе лаборатория ежеквартально получает закодированные образцы для анализа; допускается отклонение результатов тестирования не более чем на 10%. В феврале текущего года общее отклонение результатов лаборатории не превышало 9%, что соответствует качеству исследований в ведущих лабораториях мира.



Заведующий хирургическим отделением Киевского городского клинического онкологического центра **Николай Федорович Аникушко** представил доклад «Иновации в жизнь: подкожный путь введения препаратов – новые возможности в лечении РГЖ». Он отметил, что эволюция в онкологии привела к развитию индивидуализированного подхода к лечению на основе молекулярных характеристик опухоли – таргетной терапии. Мы наблюдаем появление новых лекарственных форм: таргетные препараты, которые ранее требовали продолжительных внутривенных инфузий, сегодня могут вводиться внутримышечно или подкожно, позволяя существенно улучшить качество жизни больных РГЖ на всех этапах лечения. Так, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) утверждены новые лекарственные формы для нескольких таргетных препаратов, в том числе бортезомиба, деносумаба и трастузумаба.

Первый таргетный анти-HER2 препарат трастузумаб изменил подходы к лечению и прогноз при HER2+ РГЖ;

изменил подходы к лечению и прогноз при HER2+ РГЖ;



Новые горизонты в онкологии: мыслить шире, смотреть выше



Обсуждение реконструктивных вмешательств. Выступает О.Р. Дуда



Современные технологии в инфузионной терапии

дополнительным эволюционным шагом стало появление лекарственной формы этого препарата, предназначенной для подкожного введения (трастузумаб ПК). В отличие от внутривенного, трастузумаб ПК содержит фиксированную (600 мг, 5 мл) дозу моноклональных антител, при этом доза не зависит от массы тела пациента и не требуется введения нагрузочной дозы. Входящий в состав трастузумаба ПК фермент (человеческая рекомбинантная гиалуронидаза) помогает преодолевать барьер всасывания экстрацеллюлярного матрикса подкожно-жировой клетчатки. В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы NannaH сравнивались эффективность и безопасность (а также параметры фармакокинетики) обеих лекарственных форм. Показатели ППО, ВБП и другие характеристики были сопоставимыми между группами.

В рандомизированном исследовании PrefHer, изучавшем предпочтения 488 пациенток с HER2+ РГЖ, показано, что 88,9% выбрали трастузумаб ПК, 9,6% предпочли внутривенное введение и 1,5% не смогли определиться. В 64,9 и 17,3% случаев выбор подкожной формы охарактеризован исследователями соответственно как «очень строгий» и «достаточно строгий». Основными причинами предпочтения была экономия времени введения (на 80,3%) и меньшая болезненность (34,3%). Подкожную форму также признали более удобной 77% медицинских работников (участников PrefHer). Показано, что трастузумаб ПК позволяет снизить пребывание одной пациентки на койке на 68-80% с экономией от 2,3 до 5,5 ч в год, что обеспечивает явные экономические и социальные преимущества.



Актуальные аспекты ведения пациенток с разными типами РГЖ рассмотрел заведующий отделением химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент кафедры онкологии и радиологии Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич

Шпарик. Рассказывая об алгоритмах лечения гормоночувствительного РГЖ, он подчеркнул, что при HR+ РГЖ гормонотерапия применяется в паллиативном, адъювантном и неoadъювантном режиме. Паллиативная ГТ (в постменопаузе) может успешно применяться у многих первичных больных с запущенными стадиями РГЖ. Показано, что ингибиторы ароматазы имеют преимущество перед тамоксифеном в 1-й линии терапии. Фулвестрант безопасен, эффективен и удобен в применении для паллиативной терапии пациенток в менопаузе с ER+ РГЖ; исследуется возможность его применения в 1-й линии.

Говоря о выборе адъювантной ГТ у женщин в постменопаузе, докладчик отметил: при повышенном риске рецидивов следует отдавать предпочтение нестероидным ингибиторам ароматазы. Распространенной и экономически обоснованной опцией является чередующееся применение ингибиторов ароматазы и тамоксифена. Если адъювантная ГТ начинается с тамоксифена, через 2,5-3 года целесообразно заменить его ингибитором ароматазы. Современные исследования представляют все больше данных в поддержку того, что адъювантная ГТ должна продолжаться до 10 лет.

Адъювантная ГТ может применяться также в пременопаузе. Овариэктомия сегодня с успехом заменили агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. Известны результаты трех исследований III фазы, в которых сравнивалась эффективность овариальной супрессии самостоятельно или в сочетании с тамоксифеном и овариальной супрессии с ингибиторами ароматазы, однако их результаты противоречивы. У экспертов нет единого мнения; при раннем ER+ РГЖ у женщин в пременопаузе необходим индивидуальный подход к ГТ. Перед началом радикальной ХТ следует рассмотреть возможность назначения агонистов

гонадотропин-рилизинг-гормона, чтобы предотвратить преждевременное угасание функции яичников.

Неoadъювантная ГТ (НеоГТ) пока не является стандартом лечения, но может с успехом применяться у некоторых больных. Согласно первичным результатам исследования III фазы, в комбинации с гозерелином достоверные преимущества в НеоГТ дает анастрозол по сравнению с тамоксифеном. Эффективность НеоГТ нарастает к 24-й неделе; продолжительность ГТ должна составлять 4-6 мес.

Исходя из современных возможностей терапии, что такое РГЖ – приговор или хроническое заболевание? Я.В. Шпарик напомнил: современные исследования показывают, что даже при первично-метастатическом HER2+ РГЖ можно достичь значительной продолжительности жизни. Двойная блокада HER (трастузумаб+пертузумаб) в сочетании с доцетакселом эффективнее в 1-й линии терапии, чем применение одного таргетного препарата. Это открытие было отнесено к 15 важнейшим достижениям онкологии в 2012 г. по версии ASCO. По окончательным данным, полученным в исследовании CLEOPATRA, на фоне двойной блокады метастатический РГЖ не прогрессирует в среднем 1,5 года, медиана ОВ приближается к 5 годам. У пациентов с РГЖ, прогрессирующим после стандартной терапии (таксаны+трастузумаб) применение во 2-й линии двойной блокады трастузумабом и пертузумабом увеличивало медиану ОВ до 36,1 мес. Сегодня пертузумаб исследуется в комбинации со стандартной ХТ



На секциях с участием зарубежных докладчиков осуществлялся синхронный перевод

у больных с рецидивирующим платинорезистентным эпителиальным раком яичника и экспрессией HER3 (исследование PENELOPE). Украина также принимает участие в нескольких текущих исследованиях. Среди них:

- BO25126 (пертузумаб в адъювантной терапии РГЖ);
- KRISTINE (T-DM1+пертузумаб в сравнении с комбинацией трастузумаба, пертузумаба и ХТ в неoadъювантном режиме у больных РГЖ), первые результаты которого будут озвучены в текущем году;
- PERUSE (схемы лечения на основе пертузумаба в 1-й линии терапии распространенного РГЖ);
- BO28407 (пертузумаб+трастузумаб+таксаны во 2-й линии терапии операбельного РГЖ после антрациклинов, T-DM1, пертузумаба).

В эру таргетной терапии HER2+ РГЖ – один из наиболее агрессивных видов рака – имеет фактически наибольшее количество терапевтических опций и даже при запущенных стадиях подлежит продолжительному контролю.

В докладе, посвященном терапии ТНРГЖ, Я.В. Шпарик рассказал о его клинических особенностях и ограниченных возможностях лечения. По сравнению с другими подтипами ТНРГЖ составляет 1/5 всех РГЖ и отличается агрессивным течением и отсутствием специфической «мишени» для терапии. Этот подтип РГЖ в 3 раза чаще, чем другие, метастазирует в ЦНС, в 2 раза чаще – в легкие; медиана продолжительности жизни от рецидива до смерти составляет 9 мес (против 22 мес при других видах РГЖ). Сегодня не существует стандартной терапии ТНРГЖ, не могут применяться ГТ и анти-HER2 терапия. При

наличии мутации BRCA1 ТНРГЖ может быть мишенью для цисплатина и PARP-ингибиторов.

Улучшить результаты лечения ТНРГЖ позволяет анти-VEGF терапия. Исследования IMELDA и MERiDiAN показали, что добавление бевацизумаба к ХТ (капецитабин/таксаны) позволяет улучшить выживаемость при ТНРГЖ; при этом эффект бевацизумаба не зависит от уровня экспрессии VEGF. Кроме того, бевацизумаб может применяться в поддерживающей терапии. Ближайшая перспектива развития подходов к лечению ТНРГЖ – исследование атезолизумаба (анти-PD-L1 антитело) в комбинации с наб-паклитакселом.

В рамках секции украинскими специалистами были рассмотрены многие актуальные вопросы. Обсуждались преимущества идентификации сторожевого лимфоузла при хирургическом лечении РГЖ, эндоскопической диагностики, а также возможности реконструкции, перспективы развития морфологической оценки РГЖ, в том числе исследование циркулирующих опухолевых клеток и др. Доклад профессора Robert J. Leonard (Великобритания), посвященный возможностям молекулярного профилирования при мРГЖ, и интервью с ним мы представим отдельно (читайте на стр. 24 – Прим. ред.).

Кроме того, в рамках съезда состоялся симпозиум «Рак молочной железы: актуальные подходы к диагностике и химиотерапии», на котором специалисты обсудили мировую опыт и поделились своим.

## Детская онкология в Украине: опыт, проблемы, перспективы



В первый день съезда работа секции детских онкологов вызвала среди специалистов разного профиля заслуженный ажиотаж. Открывая заседание, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Детская онкология», заведующий научно-исследовательским отделением детской онкологии НИР, кандидат медицинских наук Григорий Иванович Клиمنيук

рассказал о современном состоянии детской онкологии в нашей стране. Он отметил: несмотря на то что последние 10 лет уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗН) у детей остается стабильным, а успехи лечения очевидны, эти заболевания лидируют среди причин детской смертности. В 2014 г. в медицинских учреждениях Украины насчитывалось 290 детских онкологических коек; на них приходилось 6197 детей (на 300 больше, чем в предшествующем году). В лечебных учреждениях работает 34 детских онколога. Заболеваемость детским раком имеет ряд особенностей как в возрастной структуре, так и в структуре самих опухолей. Наиболее высокие показатели заболеваемости характерны для детей в возрасте до 1 года с последующим снижением; половые различия на эту закономерность не влияют. Первое место в структуре ЗН занимают лейкозы (28% всех ЗН у детей), 2-е – опухоли головного мозга (17%), 3-е – лимфомы (14%), 4-е – опухоли почки (7%), 5-е – опухоли костей и суставов (6%). Смертность от ЗН среди детей занимает 5-е место после несчастных случаев, перинатальной смертности, врожденных аномалий, заболеваний нервной системы.

По состоянию на 2014 г. 87,9% детей с впервые выявленными онкологическими заболеваниями получили специальное лечение в течение года (против 78,6% в 2008 г.). Количество морфологически подтвержденных диагнозов с каждым годом увеличивается и сегодня превышает 90%; как и ранее, значительной остается доля неверифицированных диагнозов при опухолях ЦНС.

Продолжение на стр. 16.



В первый день съезда важно внимательно изучить программу



Оптимальные принципы морфологической диагностики. Выступает Л.С. Болгова



Robert J. Leonard перед интервью для «Медичної газети «Здоров'я України»

# XIII Съезд онкологов и радиологов Украины

## На пути к ожидаемым переменам

Продолжение. Начало на стр. 10.

В отделении детской онкологии НИР 5-летняя выживаемость (2006-2011 гг.) больных составляет 55,4% при опухолях костей, 56% – мягких тканей, 75,7% – почек, 44,5% – забрюшинного пространства, 41,6% – головного мозга. Проведено 168 трансплантаций, из них 24 тандемные.

Говоря об общих проблемах детской онкологии, Г.И. Климнюк подчеркнул: важны адекватность, ритмичность и предсказуемость в обеспечении выполнения протоколов лечения детей с ЗН на всей территории Украины. Необходимо наладить морфологическую и генетическую работу в детской онкологии с учетом ее специфики, обеспечить стандартизацию диагностики и доступность лучевых методов исследования, организовать постоянную рабочую коммуникацию между отделениями детской онкологии, специалистами разного профиля, а также тщательную подготовку среднего медицинского персонала. (Подробнее об этих вопросах читайте в интервью с Г.И. Климнюком на стр. 40 – Прим.ред.)



Опыт преподавания детской онкологии в системе последиplomного образования поделился с коллегами заведующий кафедрой онкологии и детской онкологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования (ХМАПО), доктор медицинских наук, профессор Александр Сергеевич Дудниченко. Кроме того, коллективом кафедры детской онкологии ХМАПО

(А.С. Дудниченко, В.Е. Белецкий) был представлен доклад, посвященный медицинским и тактическим ошибкам в детской онкологии. Особенности диагностики ЗН у детей являются трудности получения анамнеза, преобладание общих симптомов над местными, редкость визуально наблюдаемых опухолей, преимущественное расположение ЗН в труднодоступных для исследования областях, маскировка опухолей под любые заболевания или пороки развития, а также необходимость анестезиологического обеспечения при обследовании. Причинами запущенности ЗН у детей в 65% случаев являются врачебные ошибки, в 20% – скрытое течение заболевания, в 15% – позднее первичное обращение к врачу.

Основная задача врачей первичного звена в диагностике ЗН у детей – заподозрить опухолевый процесс и правильно направить ребенка к соответствующему специалисту; самостоятельные действия по диагностике, и тем более лечению, недопустимы. Объективными причинами врачебных ошибок служат отсутствие онкологической настроженности, недостаточный профессиональный уровень, неполное обследование больного, недостаточное использование современных диагностических методов, необоснованное затягивание диагностического процесса с нарушением последовательности разных его этапов. Другими распространенными ошибками являются неправильное толкование результатов обследования и использование неправильной стратегии или малоэффективного метода лечения.

Докладчик подчеркнул: сегодня важно на уровне всей страны отработать стройную систему движения пациента от врача первичного звена до специализированного детского онкологического отделения. Необходимо использовать возможности референтной лаборатории в случае сомнительного диагноза, подтверждая данные оптической микроскопии результатами ИГХ.

От коллектива авторов (Н.Ф. Боброва, Т.А. Сорочинская, И.М. Левицкий) Института глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины (г. Одесса) был представлен доклад, посвященный вопросам комбинированной терапии ретинобластомы (РБ) у детей. Под руководством доктора медицинских наук, профессора Надежды Федоровны Бобровой разработан комплексный подход к лечению этого заболевания. Известно, что РБ – наиболее распространенная (до 98%) опухоль среди всех внутриглазных ЗН у детей. Она развивается из клеток эмбриональной сетчатки, поражает детей раннего возраста (95% случаев – до 5 лет) и характеризуется высокой степенью злокачественности. По данным Национального канцер-регистра Украины, в 2012-2013 гг. РБ составляла 1,2% среди всех ЗН у детей и подростков. За 10 лет зарегистрировано 274 случая РБ (0,23 на 100 тыс. детского населения). До недавнего времени единственным способом ее лечения была энуклеация глаза. Сегодня целями терапии РБ являются сохранение жизни, сохранение глаза и зрения; основное направление лечения – органосохраняющее. Для этого применяется системная внутривенная ХТ (хеморедукция) с использованием протокола SEV (карбоплатин, эпопозид, винкристин), 6 курсов с интервалом 3-4 недели. Показаниями для такой терапии служат билатеральное поражение, большие размеры опухоли, локализация в макуле, инфильтративный или мультифокальный рост. Благодаря режиму SEV удается контролировать рост РБ, предотвратить метастазирование, снизить вероятность развития пинеалобластомы и вторичных опухолей.

Достичь более высокой концентрации химиопрепарата в опухоли (при снижении токсической нагрузки на весь организм) можно за счет его введения непосредственно в полость глаза (интравитреальная ХТ). При таком виде терапии РБ наиболее чувствительна к мелфалану; также при этом типе введения применялись тиотепа, метотрексат, топотекан. Показаниями к интравитреальной ХТ являются остаточная (ранее леченная) или рецидивная РБ с клонами в стекловидном теле. Обеспечивается точное дозирование цитостатика, возможны неоднократные введения; процедура выполняется только микрохирургом-офтальмологом.

Под руководством профессора Н.Ф. Бобровой разработан протокол органосохраняющей терапии РБ, включающий оригинальную методику первичной комбинированной полихимиотерапии (локальная с интравитреальным введением мелфалана в сочетании с системной хеморедукцией по протоколу SEV). Проведены надлежащие исследования, получен патент Украины. Курс SEV начинается на следующий день после введения мелфалана (в квадрант глаза, свободный от опухоли). Контроль за РБ – каждые 3 недели с проведением повторных курсов ХТ. Кроме того, выполняется дополнительная локальная деструкция опухоли (лазеро-, крио-, брахитерапия). Лечение 54 детей (79 глаз) в возрасте 1 мес – 14 лет по этому протоколу показало впечатляющие отдаленные результаты. При опухолях стадий T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> в 100% случаев удавалось сохранить глаза, в стадиях T<sub>3a</sub>-T<sub>3b</sub> – в 65,4% случаев, а комбинирование локального введения с системной ХТ позволило снизить количество курсов системной ХТ (в среднем до 4,2) и уменьшить токсическое воздействие на организм ребенка. Такой подход особенно эффективен при эндофитно растущих РБ, нарушении капсулы опухоли, мультифокальном клоне, витреальных клонов.

В рамках секции обсуждались многие другие актуальные вопросы, в частности комплексное лечение злокачественных

солидных опухолей III-IV стадий (радикальный и паллиативный подход), диагностика и лечение эпендимом в детском возрасте, роль высокодозовой химиотерапии при лечении злокачественных солидных новообразований у детей. Почти все докладчики представили коллегам и обсудили конкретные клинические случаи. Большой интерес вызвал опыт НИР, касающийся перспектив высокодозовой ХТ с трансплантацией аутологичных периферических стволовых клеток крови в комплексном лечении детей с опухолями ЦНС. Характерная для этого метода гематологическая и инфекционная токсичность не лимитирует проведение ХТ. Показано, что у детей до 4-х лет этот метод позволяет избежать или отодвинуть сроки краниоспинального облучения, тем самым уменьшая частоту отдаленных осложнений без потери эффективности лечения.

### Современные методы диагностики и лечения опухолей кожи и опорно-двигательного аппарата



Докладом о современных возможностях терапии базальноклеточной карциномы (БКК) работу секции открыл заместитель директора по научной работе и заведующий научно-исследовательским отделением опухолей кожи и мягких тканей НИР, доктор медицинских наук Сергей Игоревич Коровин. Он напомнил, что выбор конкретного метода лечения БКК осуществляется

в зависимости от размеров и локализации очага, гистоморфологического варианта опухоли, возраста и состояния здоровья пациента, возможных противопоказаний и ограничений, а также стоимости метода и материально-технического оснащения клиники, обязательно с учетом предпочтений пациентов. Основой лечения БКК является хирургическое удаление; также возможны криодеструкция, фотодинамическая терапия, ЛТ, лазерная терапия, местная и системная ХТ. В целом БКК легко поддается лечению; хирургические подходы часто обеспечивают наибольший эффект в достижении контроля заболевания, но, принимая во внимание функциональный и косметический эффект и предпочтения пациентов, выбор может быть сделан в пользу других методов. Фотодинамическая терапия и криодеструкция эффективны, но не являются оптимальными методами лечения: по данным исследований, частота рецидивов в течение 5 лет при их использовании достигает соответственно 30,7 и 20% (против 2,3% при хирургическом иссечении).

Сложность для лечения представляют относительно редкие случаи распространенного или рецидивирующего заболевания, в том числе локализованного на участках, где хирургическое лечение или ЛТ противопоказано или может привести к серьезным косметическим дефектам. Новым словом в лечении БКК стало появление висмодегиба – современного таргетного препарата, первого представителя класса ингибиторов сигнального пути Hedgehog. Это последняя инновация в терапии БКК, имеющая большое значение для определенной категории пациентов. В ключевом исследовании ERIVANCE висмодегиб назначался перорально в дозе 150 мг/сут больным с метастатической



Дискуссия на секции детских онкологов: А.С. Дудниченко, Г.И. Климнюк



А.П. Малецкий обсуждает возможности лечения при злокачественных опухолях орбиты



В президиуме секции онкогинекологов: А.Б. Винницкая и Н.А. Володько

и местнораспространенной БКК до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Клинические преимущества были показаны у большинства пациентов, средняя продолжительность ответа составила 12,8 мес. Общий уровень ответа в группе метастатической и местнораспространенной БКК составил соответственно 48,5 и 60,3%, медиана ВВП – 9,3 и 12,9 мес. На момент публикации окончательных данных исследования большинство пациентов были живы.

На основании исследования ERIVANCE висмодегид был одобрен FDA в январе 2012 г. Сегодня он доступен в Украине. Согласно рекомендациям NCCN, критериями отбора для терапии висмодегидом являются: БКК диаметром 10 мм и более, с прорастанием в хрящи, кости или нервы, случаи, когда резекция невозможна, противопоказана или может привести к дисфункции, случаи, когда ожидаемые последствия не оправдывают операцию или проведение ЛТ, повторяющиеся рецидивы после резекций.

Современные подходы к иммунотерапии меланомы рассмотрел профессор Виктор Юлианович Уманский (г. Манхайм, Германия). По его словам, развитие меланомы сопровождается хроническим воспалением и выраженной иммуносупрессией. Попытки иммунотерапии меланомы начали предприниматься в 90-х годах XX века. Сегодня в этом направлении достигнут большой прогресс, и иммунотерапия является важной опцией для пациентов с опухолями, генетический профиль которых исключает назначение таргетной терапии (BRAF и MEK-ингибиторов).

Докладчик напомнил, что клетки иммунной системы (Т- и В-лимфоциты) происходят из костного мозга; созревание Т-лимфоцитов осуществляется в тимусе. Для активации Т-лимфоцитов, способных уничтожать опухолевые клетки, нужны три сигнала. Первый поступает от рецепторов на поверхности опухолевых клеток либо антигенпрезентирующих клеток, поглотивших соответствующий антиген. Второй – от взаимодействия костимулирующих молекул на поверхности Т-клетки и антигенпрезентирующей клетки. Третий тип сигналов обеспечивается благодаря цитокинам, выделяемым антигенпрезентирующими клетками. Современная иммунотерапия основана на попытках активировать процесс стимуляции Т-лимфоцитов. Показана важная роль для активации взаимодействия молекул CD28 на поверхности Т-клеток с молекулами CD86 и CD80 на антигенпрезентирующих клетках. Известна роль молекулы PD-L1 в ингибировании Т-лимфоцитов: нейтрализация иммуносупрессии при меланоме может достигаться за счет блокады сигнального пути PD-1/PD-L1. Важной ингибирующей молекулой Т-клеток является CTLA-4; в экспериментальных условиях показано, что нокаут генов *CTLA4* приводит к бурной пролиферации Т-клеток и развитию злокачественных лимфом. Первые успехи иммунотерапии связаны с созданием анти-CTLA-4 препарата ипилимумаба, который в 2011 г. впервые был разрешен FDA для терапии меланомы IV стадии. Этот препарат активирует Т-лимфоциты преимущественно в органах лимфатической системы, а не в самой опухоли; активированные Т-клетки мигрируют в опухоль. В ответ опухолевые клетки синтезируют молекулы PD-L1, дополнительно подавляя активность Т-лимфоцитов. В связи с этим ипилимумаб характеризуется ограниченной эффективностью (в 20–25% случаев) и медленным ответом на терапию, а также развитием тяжелых побочных эффектов. Лечение включает 4 инъекции. В то же время при достижении ответа его продолжительность велика (средняя 3-летняя выживаемость достигает 22%, т.е. соответствует уровню ответа), чего невозможно добиться с помощью ХТ.

В июле 2015 г. FDA впервые был одобрен пембролизумаб – антитело против PD-1. Этот препарат позволяет достичь положительного результата у 33,7% пациентов; нет строгого ограничения в количестве инъекций. Наблюдаются побочные эффекты со стороны иммунной системы. Другой перспективный препарат из этой группы, «соперничающий» по эффективности с пембролизумабом, – ниволумаб.

В октябре 2015 г. FDA впервые одобрило комбинацию ниволумаба и ипилимумаба – иммунопрепаратов, воздействующих на оба звена иммуносупрессии (CTLA-4 и PD-1). Комбинированная терапия позволила достичь положительной реакции у 56,7% пациентов, но сопровождалась тяжелыми побочными эффектами.

Каковы современные возможности иммунотерапии сегодня? У пациентов с прогрессирующей меланомой при отсутствии показаний к лечению BRAF-ингибиторами назначают ингибитор PD-1 и/или ипилимумаб; при дальнейшем прогрессировании рекомендуется участие в клинических исследованиях, ХТ. При наличии мутации BRAF и быстром прогрессировании рекомендуют сочетание BRAF и MEK-ингибиторов, при медленном прогрессировании – этот режим либо PD-1 и/или ипилимумаб с последующей ротацией режима при прогрессировании. В случае прогрессирования меланомы на фоне терапии BRAF и MEK-ингибиторами иммунотерапия является важной опцией.

Крайне перспективно проведение исследований, посвященных изучению роли биомаркеров в предсказании ответа на иммунотерапию. Например, количество клеток периферической крови связано с ответом на ипилимумаб. Предполагается, что эти исследования (в которых докладчик принимает деятельное участие) позволят прогнозировать эффекты применения иммунопрепаратов у конкретных пациентов.



С.И. Коровин открывает работу секции, на которой будут обсуждаться опухоли кожи



О роли BRAF-ингибиторов в лечении генерализованной меланомы кожи рассказала старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения опухолей кожи и мягких тканей НИР, кандидат медицинских наук Мария Николаевна Кукушкина. Средняя кумулятивная 5-летняя выживаемость больных меланомой кожи в Украине составляет 48,5% (40% у мужчин и 54,2% у женщин). Если при локализованном поражении высокоэффективно хирургическое лечение, то лечение метастатической меланомой представляет собой сложную задачу.

Согласно европейским рекомендациям, при единичных отдаленных МТ может быть эффективным хирургическое лечение. Хирургическое удаление МТ также используется для облегчения связанных с ростом опухоли симптомов заболевания, уменьшения опухолевой массы с целью восстановить чувствительность опухоли к химио- или иммунотерапии. Важным прогностически неблагоприятным признаком при метастатической меланоме кожи является повышенный уровень лактатдегидрогеназы.

Пионером в таргетной терапии метастатической меланомы стал BRAF-ингибитор вемурафениб, который сегодня входит в стандарты лечения метастатической меланомы. Он обеспечивает быстрый и выраженный, но часто относительно непродолжительный ответ. Путем к повышению эффективности терапии и преодолению резистентности

к вемурафенибу является комбинированная терапия. Показаны возможности блокирования одного сигнального пути на разных уровнях, в частности, сочетанием ингибитора BRAF с ингибитором MEK или с иммунотерапией. Так, новейшие исследования показали преимущество совместного применения ингибиторов BRAF и MEK (таких как вемурафениб и кобиметиниб). При совместном использовании вемурафениба и кобиметиниба в исследовании соBRIM частота объективного ответа составила 68 против 45% в группе, в которой применяли вемурафениб и плацебо. В конце 2015 г. для лечения метастатической меланомы FDA были одобрены сразу два препарата – новый ингибитор MEK и вибропрепарат.

## Современные достижения онкоурологии

Ключевыми темами для обсуждения на секции онкоурологии стали вопросы диагностики и лечения рака мочевого пузыря (РМП) и рака предстательной железы (РПЖ). Последние рекомендации Европейской ассоциации урологии – EAU (2016) по лечению РМП представил кандидат медицинских наук Александр Эдуардович Стаховский (НИР). Он отметил, что критериями отбора пациентов для применения методов лечения, позволяющих сохранить сексуальную функцию являются нераспространенное заболевание у мужчин с отсутствием опухоли в простате, простатической уретре и шейке мочевого пузыря, у женщин – в уретре и шейке мочевого пузыря. Рекомендуется информировать пациентов о возможности проведения робот-ассистированной цистэктомии (для Украины этот метод пока неактуален, хотя служит стандартом лечения РМП во многих европейских странах).

Оптимальной тактикой лечения РМП является fast track хирургия. Некоторые изменения произошли и в рекомендациях по ХТ. В частности, НеоХТ рекомендована для стадий T<sub>2</sub>-T<sub>4a</sub> cN0M0 РМП и должна базироваться на цисплатине; при невозможности его применения НеоХТ не рекомендована. НеоХТ позволяет достичь лучшей выживаемости пациентов (медиана 77 против 46 мес у больных после цистэктомии без ХТ). Аргументами в пользу НеоХТ являются высокий уровень доказательности, хорошая переносимость и отсутствие влияния на возникновение периперационных осложнений.

Интересны результаты нескольких новых исследований. В частности, показана возможность использования лизофосфатидной кислоты в качестве биомаркера агрессивных опухолей МП и потенциальной терапевтической цели; подтверждена одинаковая выживаемость (ВВП, без метастазов и ОВ) при проведении простато-сохраняющей и нерво-сохраняющей цистэктомии. Также показана эффективность химиолучевой терапии в режиме «Осака» (болус цисплатина 100, 200, 300 мг; диализ через подключичную вену; облучение 60 Гр).

Главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Урология», руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии НИР, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский посвятил свой доклад адьювантной и неoadьювантной ХТ при мышечноинвазивном РМП (МИРМП). Прогресс в этой сфере не наблюдается, что объясняется недостаточно глубоким пониманием биологических основ заболевания, дефицитом новых препаратов с 1995 г., недостаточным финансированием исследований и отсутствием научно-промышленного интереса к проблеме (несмотря на то что приблизительно в 50% МИРМП приводит к летальному исходу). Основным методом лечения является цистэктомия. Значительная доля

Продолжение на стр. 18.



В зале секции онкогинекологов дефицит свободных мест



Секция «Современные методы диагностики и лечения опухолей органов грудной полости». В президиуме Ю.Н. Кондрацкий и Н.Н. Велигоцкий



В ходе обсуждения современных методов диагностики и лечения в торакальной онкологии

# XIII Съезд онкологов и радиологов Украины

## На пути к ожидаемым переменам

Продолжение. Начало на стр. 10.

рецидивов МИРМП (56%) обусловлена наличием микрометастазов. При этой разновидности РМП является неэффективной ЛТ; системная ХТ способна улучшить результаты радикальной цистэктомии. Показано, что НеоХТ улучшает выживаемость, не увеличивая при этом количества осложнений, в то время как изолированная цистэктомия на 66% повышает риск канцер-специфической смерти.

В ходе международного рандомизированного исследования изучалось применение НеоХТ (цисплатин, метотрексат, винбластин – CMV) у больных с уротелиальным МИРМП (n=976). Результаты позволяют сделать вывод, что схема CMV ведет к статистически значимому снижению риска смерти (на 16%) и увеличению 10-летней выживаемости пациентов с 30 до 36%. Большое ретроспективное многоцентровое исследование, проведенное Zargar и соавт. (2015), показало отсутствие достоверной разницы между схемами MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин) и GC (гемцитабин, цисплатин), а также выявило более низкие результаты ответа на НеоХТ, чем в проспективных исследованиях.

Пятилетняя выживаемость в группе высокодозовой MVAC составила 21,8 против 13,5% в группе классической MVAC. Единого мнения относительно интенсификации схемы ХТ не существует, но высокодозовый режим представляется перспективным.

Сегодня основным препаратом для НеоХТ является цисплатин. При наличии противопоказаний и высоком риске осложнений может быть использована адьювантная ХТ, которая улучшает безрецидивную выживаемость, хотя не оказывает влияния на общую. К сожалению, масштабные исследования по этому вопросу на данный момент отсутствуют.

НеоХТ на основе цисплатина с последующей радикальной цистэктомией служит стандартом лечения МИРМП. Необходимо дальнейшее изучение ХТ при МИРМП с целью повышения ее эффективности.

**Максим Валентинович Пикуль (НИР)** рассказал о диагностике и лечении локализованного уротелиального рака верхних мочевыводящих путей (ВМП). Золотым стандартом лечения этого заболевания остается радикальная нефруретерэктомия (НУЭ) с резекцией устья мочеточника. Однако у пациентов, у которых на момент проведения этой операции наблюдались клинически локализованные формы рака ВМП, заболевание часто прогрессировало, приводя к летальному исходу. Кроме того, рак ВМП часто сопровождается хронической почечной недостаточностью.

При опухолях высокого риска к органосохраняющей хирургии прибегают при наличии следующих показаний: билатеральные опухоли, единственная почка, низкие показатели функции почек и выраженная сопутствующая патология (в случаях, когда удаление почки приводит к осложнению течения конкурирующего заболевания).

На базе НИР проведено исследование по изучению особенностей локализованных форм рака ВМП, их влияния на выбор метода хирургического вмешательства и отдаленные результаты лечения. В исследовании приняли участие 57 пациентов (средний возраст 63±6,1 года), которым проведены радикальная НУЭ, лапароскопическая НУЭ либо органосохраняющие операции (резекция почки, резекция верхней, средней или нижней трети мочеточника). Обязательным этапом было исключение мультифокального характера поражения (путем проведения уретероскопии/пиелоскопии). После оперативного вмешательства уровни клубочковой фильтрации составили 48±9,6 и 70,4±11,2 мл/мин соответственно в группе НУЭ и органосохраняющих операций, что свидетельствует о благоприятном

влиянии последних на функцию почек. Примечательно, что частота отдаленного метастазирования при органосохраняющих операциях была вдвое меньшей: 6,25 против 14,6% у пациентов, прошедших радикальную НУЭ. Таким образом, резекция поврежденного сегмента с дальнейшим восстановлением целостности мочевыводящих путей показала многообещающие функциональные и онкологические результаты и требует дальнейшего изучения.

**Кандидат медицинских наук Юрий Васильевич Витрук (НИР)** ознакомил участников съезда с проблемой активного наблюдения (АН) за больными РПЖ. В связи с учащением определения простатического специфического антигена (ПСА) на протяжении последних 2-3 десятилетий увеличилась доля опухолей низкого риска, для которых раннее выявление и лечение не меняет прогноза. По данным зарубежных авторов, гипердиагностика и активная терапия таких опухолей ведут к чрезмерному лечению и появлению побочных эффектов, негативно влияющих на качество жизни пациентов, поэтому при опухолях низкого риска целесообразно АН. Клинические результаты (биохимический рецидив, позитивный хирургический край, экстрапростатическое распространение, риск возникновения инкурабельного рака, недержание мочи, эректильная дисфункция) немедленного и отложенного хирургического лечения не отличаются. Критериями Эпштейна для АН являются клиническая стадия T<sub>1</sub>, индекс Глисона ≤3, плотность ПСА 0,1 нг/мл/г, ≤2 позитивных биоптата при 6-точечной биопсии, <50% поражения биоптата, рак <3 мм (только в одном биоптате).

Факторами прогрессии при АН считаются изменения при пальцевом ректальном исследовании, возрастание показателей ПСА (tPSA, PSA-V, PSA-DT) и изменения результатов биопсии. Протокол обследования при АН включает определение уровня ПСА каждые 3-6 мес, ежегодное пальцевое ректальное обследование, трансректальную мультифокальную биопсию предстательной железы под ультразвуковым контролем из 12-14 участков каждые 6-12 мес, затем серию биопсий минимум каждые 3-5 лет. При расхождении клинических данных с гистологическими может быть рекомендована мультипараметрическая магнитно-резонансная томография предстательной железы.

Ю.В. Витрук также озвучил результаты исследования, показавшего, что применение ингибиторов 5α-редуктазы в условиях АН позволяет уменьшить объем предстательной железы, улучшить акт мочеиспускания и вдвое уменьшить прогрессирование опухолевого процесса при РПЖ низкого риска.

**Кандидат медицинских наук Руслан Георгиевич Церковнюк (Винницкий областной клинический онкологический диспансер)** посвятил свой доклад теме выбора оптимальной схемы максимальной андрогенной блокады (МАОБ). Целями терапии при распространенном РПЖ являются продление жизни, улучшение и поддержание качества жизни, предотвращение или ликвидация симптомов, связанных с прогрессированием заболевания, преодоление кастрационно-рефрактерного состояния. Среди всех гормонозависимых опухолей РПЖ наиболее чувствителен к гормональным воздействиям. Основные методы реализации гормонотерапии при РПЖ включают снижение секреции андрогенов (хирургическая или медикаментозная кастрация) и блокирование андрогеновых рецепторов железы (монотерапия антиандрогенами, максимальная андрогенная блокада). Преимуществами медикаментозной кастрации с помощью агонистов лютеинизирующего гормона – рилизинг-гормона (ЛГРГ) являются: обратимость андрогенной



Э.А. Стаховский говорит об актуальных аспектах онкоурологии

депривации; высокая эффективность; сопоставимость с билатеральной орхэктомией по онкологическим результатам и побочным эффектам; более высокий комплаенс пациентов. Антагонисты ЛГРГ демонстрируют сопоставимую эффективность с агонистами ЛГРГ в отношении концентрации тестостерона на фоне отсутствия феномена «вспышки».

МАОБ представляет собой терапию РПЖ с использованием комбинации хирургической или медикаментозной кастрации с антиандрогенным препаратом. Она рекомендована в качестве первичной терапии у больных с распространенным и метастатическим РПЖ. Позволяет быстро купировать болевой синдром, улучшить общее состояние, снизить уровень ПСА и щелочной фосфатазы. МАОБ с применением нестероидных антиандрогенов и аналогов ЛГРГ имеет преимущества перед монотерапией. Исследования показали, что интермиттирующий режим гормонотерапии по эффективности не уступает непрерывному режиму, существенно улучшает качество жизни и снижает стоимость лечения. Кроме того, интермиттирующая гормонотерапия способствует увеличению временного интервала до развития гормонорефрактерности.

О важных и значимых результатах в диагностике и терапии РПЖ, достигнутых в практической медицине, читайте в интервью с профессором Э.А. Стаховским.

## Отдельные аспекты лечения онкогематологических заболеваний



Работу секции открыл профессор **Frank Morschhauser (Университет Лилля, Франция)**, рассмотревший возможности лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ). Он напомнил, что появление ритуксимаба изменило подходы и прогноз у больных ДВККЛ; режим R-CHOP 21 стал стандартом терапии этого заболевания. И все же его нельзя рассматривать как оптимальный выбор во всех подгруппах пациентов.

Например, остается ли R-CHOP стандартом терапии для пациентов старше 80 лет? По мнению докладчика, улучшение режима R-CHOP для пожилых пациентов может обеспечиваться адаптацией доз доксорубина (R-miniCHOP) или ритуксимаба (SMARTER-CHOP),



Экспериментальная онкология в решении проблем трансляционной медицины



Н.М. Бережная: наука и вдохновение



В президиуме научной секции Ю.А. Гриневич и С.П. Сидоренко

улучшения режимов введения антрациклинов за счет продления инфузій (DA-POCH-R), введения эпирубицина (R-miniCEOP), использования липосомального антрациклина (R-COMP), пиксантрона. Также возможно использование режимов CEOP, сочетания ритуксимаба с бендамустином (RB). Новой стратегией, связанной с появлением перспективных таргетных препаратов, может стать замена ритуксимаба на другой таргетный анти-CD20 препарат: офатумумаб (O-miniCHOP, исследование LNH09-7B) или обинутузумаб (G-CHOP, исследование GOYA).

В исследовании LYSA показаны преимущества режима R-miniCHOP у пациентов старше 80 лет. Добавление ибрутиниб к R-CHOP (RI-CHOP), по данным Younes и соавт. (2014), позволило достичь ответа у 100% пациентов, из них полного ответа – у 91%. Изучение этого режима продолжается в текущем исследовании POENIX. Выбор оптимальной стратегии терапии ДВККЛ у пожилых пациентов – интересный вопрос для дальнейшего изучения.



Новейшим стратегиям в лечении пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ) посвятила свое выступление **заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов НИР, доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крячок**. Она напомнила, что сегодня наблюдается большой прогресс в эволюции возможностей терапевтического воздействия при ХЛЛ. В 2014 г. были утверждены 4 новые молекулы: обинутузумаб для терапии ранее нелеченных пациентов с ХЛЛ и медленным течением заболевания в комбинации с хлорамбуцилом; иделализиб в комбинации с ритуксимабом при рецидиве ХЛЛ и при ХЛЛ у пациентов с делецией 17p или TP53 мутацией 1; ибрутиниб при рецидиве ХЛЛ и при ХЛЛ у пациентов с делецией 17p или TP53 мутацией 2; офатумумаб для ранее нелеченных пациентов с ХЛЛ и медленным течением заболевания в комбинации с хлорамбуцилом или бендамустином. Кроме того, в 2016 г. ибрутиниб был одобрен для применения в 1-й линии терапии.

Эффективность и безопасность обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом по сравнению с ритуксимабом в сочетании с хлорамбуцилом показана в исследовании III фазы CLL11. Комбинация обинутузумаба с хлорамбуцилом показала преимущества в сравнении с комбинацией ритуксимаба и хлорамбуцила не только в отношении ВБП, но и по уровню полного ответа и отсутствию минимальной резидуальной болезни у типичных пациентов. Сегодня обинутузумаб у пациентов с впервые выявленной или рецидивирующей ХЛЛ изучается в исследовании GREEN, предварительный анализ демонстрирует обнадеживающие результаты.

Интересные данные получены относительно офатумумаба. В ретроспективном наблюдательном исследовании при рецидиве и рефрактерных формах ХЛЛ офатумумаб приводил к ответу в 23% случаев; ВБП составила 5 мес, ОВ – 12 мес. В исследовании COMPLEMENT1 показано увеличение ВБП и частоты достижения полных ответов на лечение при применении в 1-й линии терапии комбинации офатумумаба с хлорамбуцилом по сравнению с хлорамбуцилом. В исследовании COMPLEMENT2 добавление офатумумаба к комбинации циклофосфамида и флударабина позволило повысить уровень общего ответа, но не привело к росту ОВ. Сегодня рассматривается возможность назначения офатумумаба в поддерживающей терапии ХЛЛ.

По словам И.А. Крячок, высокая эффективность и растущее разнообразие таргетных препаратов позволяют предположить, что ХТ при ХЛЛ скоро уйдет в прошлое, уступив место персонализированной биологической терапии.

Каковы же сегодня основные опции терапии у пациентов разных групп? В 1-й линии пациентам с хорошим соматическим статусом показан режим FCR или BR (для пациентов старше 65 лет). Для пациентов старше 65 лет с плохим соматическим статусом, сопутствующей

патологией и при отсутствии делеции 17p и мутации TP53 опция выбора – хлорамбуцил с антителами против CD20 и без них (ритуксимаб, офатумумаб, обинутузумаб) либо В+/-R, F+/-R. В 1-й линии терапии пациентам с делециями 17p, мутациями TP53 показаны ибрутиниб, HDMP+ритуксимаб, FCR, FR, обинутузумаб+хлорамбуцил, алемтузумаб +/- кортикостероиды; при хорошем соматическом статусе можно рассмотреть вариант аллотрансплантации.

С позиций главного гематолога МЗ Украины **Сергей Викторович Клименко** рассмотрел проект мероприятий по гематологии, которые планируется включить в новую государственную программу «Онкология». По его словам, проблемами взрослой гематологии являются несогласованность организационной структуры, отсутствие сети референтных лабораторий и надлежащей диагностики опасных для жизни быстротекущих инфекционных осложнений; нет национальных и региональных специализированных центров, имеется несоответствие госзакупок реальным потребностям, не решены кадровые проблемы. Кроме того, необходимо формирование национального регистра гематологических больных.

Программа-минимум развития украинской онкогематологии включает: формирование единого медицинского пространства, создание центров лечения острой лейкемии, организация современного центра диагностики, соответствующего украинским стандартам, максимальное использование возможностей Киевского центра трансплантации костного мозга, обеспечение за государственные средства относительно недорогого лечения наиболее перспективных нозологий. Очень важно предусмотреть расходы на лечение орфанных заболеваний, в перечень которых входит ХЛЛ.

Значимые организационные задания включают проведение лекций, семинаров, конференций, разработка необходимой нормативной документации и стратегии развития кадрового потенциала, создание системы подтверждения компетентности специалистов, внедрение методов телемедицины и др. Наболевшими и крайне актуальными задачами являются создание в Украине межрегиональных центров трансплантации костного мозга (4 центра), а также центров диагностики гематологических заболеваний.

## Проблемы и достижения абдоминальной онкологии

Секция, на которой рассматривались актуальные вопросы абдоминальной онкологии, стала абсолютным лидером съезда по продолжительности работы, количеству участников, зарубежному представительству и активности дискуссий. Следует также отметить, что 25 мая, в преддверии съезда, состоялся мастер-класс с международным участием «Современные технологии в хирургии желудочно-кишечного тракта», в ходе которого своим опытом поделились ведущие специалисты из Франции, Италии, Швеции, Греции, Польши, Японии, Кореи. Материалы, представленные на мастер-классе, будут рассмотрены в отдельной публикации. Материалы некоторых докладов также будут приведены отдельно в этом и следующем выпусках газеты.

Работу секции «Проблемы и достижения абдоминальной онкологии» открыла **Елена Александровна Колесник** докладом «Лимфодиссекция: 40 лет от открытых операций до лапароскопии». Она напомнила, что при любых опухолях ОВ определяется возможностью проведения R0-резекции. Сама по себе злокачественная опухоль – только «верхушка айсберга», основу которого составляет поражение лимфоузлов (ЛУ). Определение оптимального объема лимфодиссекции при абдоминальных опухолях обуславливает отдаленные результаты лечения. Впервые о необходимости лимфодиссекции при раке прямой кишки сообщил Dukes в 1930 г.; к 1982 г. Heald заявил об обязательности проведения тотальной мезоректумэктомии

(ТМЭ), которая сегодня стала стандартной операцией; в 1986 г. Quirke пришел к выводу, что латеральная граница резекции должна быть  $\geq 1$  мм.

Сегодня лимфодиссекция является неотъемлемым компонентом хирургического лечения, но ее объемы до сих пор обсуждаются. Takahashi (1995) показал, что латеральная группа ЛУ должна считаться регионарной: частота поражения латеральных ЛУ достигает 20%. К расширению объема латеральной лимфодиссекции призывают японские специалисты, в странах ЕС снижение рецидивов достигается за счет ЛТ и ХТ. По данным разных авторов, на сегодняшний день нет убедительных различий в отношении 5-летней выживаемости в пользу больных, перенесших расширенные латеральные лимфодиссекции, но у них достоверно ухудшаются функциональные результаты лечения, наблюдается большое количество осложнений. По данным НИР, отмечается достоверно большая частота прогрессирования при поражении апикальных ЛУ в бассейне нижней брыжеечной артерии (НБА). Поэтому в НИР выполняют высокую перевязку НБА, проводится стандартная латеральная лимфодиссекция с расширением объема при наличии поражения ЛУ, подтвержденного данными КТ или МРТ.

Е.А. Колесник также рассмотрела современные взгляды на лимфодиссекцию при других локализациях опухолей. В другом своем выступлении она обсудила проблемные вопросы комбинированного лечения больных раком дистального отдела прямой кишки.



Современные подходы в хирургическом лечении рака желудка (РЖ) рассмотрел **руководитель отдела хирургии госпиталя Tachikava (г. Токио, Япония), профессор Noriaki Kameyama**. Япония сегодня лидирует по количеству исследований в области лечения РЖ, особенно опухолей ранних стадий. Количество проводимых там лапароскопических операций при РЖ увеличивается с каждым годом.

Как известно, РЖ может метастазировать в разные органы. Сегодня показаниями к хирургическому лечению являются I-III стадии заболевания; наличие отдаленных МТ подразумевает IV стадию и подлежит ХТ, возможно, таргетной терапии. В Японии 5-летняя выживаемость больных РЖ при I стадии составляет 96,6%, при II – 70,4%, при III – 55,2% и при IV снижается до 5,7%. Общая 5-летняя выживаемость достигает 77,4% (за счет успехов ранней диагностики с применением эндоскопических методов исследования).

С каждым годом при РЖ все шире применяется минимально инвазивная хирургия (лапароскопические эндоскопические вмешательства). Количество выявляемого РЖ, как и число хирургических вмешательств, за последние 20 лет увеличилось приблизительно в 2 раза. Последнее японское руководство по ведению пациентов с РЖ в качестве показания для лапароскопической гастрэктомии указывает I стадию; стандартом при хирургическом лечении РЖ признается D2 диссекция.

Лапароскопическая хирургия опухолей имеет свои преимущества: уменьшает послеоперационную боль и образование спаек, дает хороший косметический результат, уменьшает количество осложнений, связанных с хирургической травмой, обеспечивает увеличенное изображение, позволяет использовать каудальный доступ, значительно снижает интраоперационную кровопотерю. Недостатками лапароскопического метода являются эксплуатационные ограничения оборудования, значительная продолжительность хирургического вмешательства, риск развития газовой эмболии, вероятность дезориентации хирурга во время операции. К настоящему времени японскими учеными накоплен большой опыт проведения лапароскопических операций при РЖ.

Продолжение на стр. 20.



На секции гематологов: И.А. Крячок, Frank Morschhauser



Работа секции «Лучевая диагностика, лучевая терапия и ядерная медицина в онкологии»



Фармацевты – онкологам

# XIII Съезд онкологов и радиологов Украины

## На пути к ожидаемым переменам

Продолжение. Начало на стр. 10.



**Европейский институт онкологии (г. Милан, Италия) представил доктор Marco Magino**, посвятивший свое выступление сравнению лапароскопического и роботизированного подходов в малоинвазивной хирургии колоректального рака (КРР). Он напомнил, что роботизированная хирургия Da Vinci представляет собой наиболее прогрессивную технологию хирургического лечения.

Несмотря на высокую стоимость оборудования, роботизированные платформы для хирургических операций приобретают все большее распространение: в США насчитывается 2274 хирургических робота (75% всех существующих в мире); другими странами, лидирующими по количеству такого оборудования, являются Япония (138), Италия (90), Франция (86), Германия (61), Южная Корея (39) и Великобритания (36). В Италии в 2015 г. выполнено 14 тыс. роботизированных операций, из них 62% в урологии, 17% в гинекологии и 14% в общей хирургии (включая желудочно-кишечный тракт). В настоящее время нет рандомизированных исследований, подтверждающих преимущества роботизированной хирургии перед лапароскопической. Являются ли роботизированные резекции более безопасными, улучшают ли онкологические исходы и качество жизни больных? Ответить на эти вопросы призваны результаты исследования ROLARR, которое инициировано в конце 2015 г. и посвящено сравнению роботизированных операций с лапароскопическими при лечении рака прямой кишки. В нем будут участвовать 90 хирургов, имеющих большой опыт выполнения роботизированных (25) и лапароскопических (91) операций. Основанием для проведения исследования ROLARR послужили достоверные преимущества роботизированной хирургии по сравнению с лапароскопической, показанные при опухолях некоторых других локализаций. В частности, по данным разных авторов, роботизированная хирургия при РПЖ снижает риск развития всех основных послеоперационных осложнений, в наибольшей степени – эректильной дисфункции и ретроградной эякуляции (известно, что риск эректильной дисфункции, кроме всего прочего, зависит от объема интраоперационной кровопотери). Частота эректильной дисфункции после роботизированных вмешательств по поводу РПЖ составила 5,5 против 1,6% при лапароскопических (Lange и соавт., 2009 г).

Взгляды на преимущества и недостатки этих хирургических технологий при КРР сегодня активно обсуждаются. По мнению докладчика, единственным недостатком роботизированных операций является длительность операции, превышающая таковую по сравнению с лапароскопией. По эффективности и онкологической безопасности при лечении КРР современная роботизированная хирургия подобна лапароскопии, т.е. не умаляет значения последней – просто является более прогрессивной опцией. Профессор М. Magino также показал коллегам видео, демонстрирующее возможности роботизированной хирургии, и рассказал о международной многоэтапной обучающей программе.

Современные возможности терапии распространенного и диссеминированного метастатического колоректального рака (мКРР) рассмотрел **профессор Алексей Алексеевич Ковалев**. Он подчеркнул важную роль молекулярного профилирования и персонализации лечения в преодолении

резистентности к терапии у больных с распространенными опухолями. Выживаемость больных КРР и ответ на лечение зависят не только от стадии заболевания, но и от молекулярного профиля. В 2015 г. предложена новая молекулярно-генетическая классификация КРР, в которой выделено четыре подтипа: CMS1 (иммунный), CMS2 (канонический), CMS3 (метаболический) и CMS4 (мезенхимальный).

КРР является хирургически зависимым заболеванием. В то же время при раке прямой кишки даже в случае адекватно выполненной ТМЭ частота рецидивов превышает 10%, а частота гематогенных МТ достигает соответственно 18 и 37% у пациентов с II и III стадией КРР – об этом свидетельствуют выводы метаанализа результатов 5-летнего наблюдения (n=2795).

Сегодня существуют разные варианты таргетной терапии мКРР. В зависимости от характеристик опухоли режим FOLFOX изучался в сочетании с бевацизумабом, цетуксимабом, панитумумабом; рассматривался режим FOLFIRI+цетуксимаб, дальнейшее расширение возможности лечения связывают с применением афлиберцепта и регорафениба. Медиана выживаемости при мКРР колеблется в диапазоне 20-30 мес, до 70% больных получают 2 линии терапии, 15-20% – 4 линии.

Сегодня известно, что каждый цитостатик или таргетный препарат имеет в опухолевой клетке соответствующие маркеры. Большинство больных КРР получают две, три и даже четыре линии терапии. Из всех доступных комбинаций необходимо выбрать оптимальную для каждого конкретного пациента. Молекулярное профилирование предоставляет данные по совокупности маркеров, связанных с потенциальной выгодой от конкретного вида лечения либо с ее отсутствием. В результате клиницист получает исчерпывающую информацию, позволяющую прогнозировать биологическое поведение опухоли, определить индивидуальный перечень препаратов, наиболее эффективно воздействующих на опухоль конкретного пациента, и препаратов, которые категорически не следует применять.



Роль антибиотикорезистентности в современной онкохирургии рассмотрел **профессор Marco Falcone (Sapienza University, г. Рим, Италия)**. Он подчеркнул, что от контроля инфекции зависит ОВ онкологических больных, прооперированных по поводу абдоминальных опухолей. Для таких пациентов характерно более тяжелое течение инфекций в связи со специфическими особенностями (нейтропения, воспаление, снижение клеточного иммунитета, нарушение барьеров слизистых, установка венозного катетера, парентеральное питание, ХТ, ЛТ, психологические факторы). Сегодня наблюдается тенденция к снижению продолжительности антибиотикотерапии при тщательном выборе препарата.

Так, в проспективном исследовании сравнивалась эффективность 3- и >5-дневной терапии эртапенемом у 90 пациентов с тяжелыми интраабдоминальными инфекциями (50% с перфорированными аппендицитами). Показано, что клинические и бактериологические исходы были выше при более краткой терапии (Basoli et al., 2008). Недавно утвержден цефтолозан – антибактериальный препарат цефалоспоринового ряда с повышенной активностью против бактерий рода Pseudomonas, который применяется в комбинации с ингибитором

β-лактамазы тазобактамом (одобрен FDA в 2014 г.). Режим цефтолозан/тазобактам может обеспечивать дополнительное повышение активности против β-лактамаз; не обладает эффективностью против анаэробных штаммов. Было проведено исследование по применению цефтолозана/тазобактама у пациентов с осложненными интраабдоминальными инфекциями. Эффективность цефтолозана/тазобактама в сочетании с метронидазолом составила 83 против 87% для меропенема в исследовании III фазы; этот режим продемонстрировал эквивалентную эффективность по отношению к ESBL-штаммам. В исследовании SIS STOP-IT сравнивалась эффективность 4-дневной антибактериальной терапии с терапией до достижения полного клинического ответа (в среднем 8 дней) у пациентов с интраабдоминальными инфекциями. В исследовании показано, что 4-дневный режим обеспечивал адекватный контроль инфекции и даже немного лучший общий контроль, хотя в этой группе наблюдалась более высокая частота рецидивов инфекции (15,1 против 12,5%).



**Заместитель директора по научной работе в трансплантологии, руководитель отдела трансплантации и хирургии печени Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова, доктор медицинских наук Олег Геннадиевич Котенко** рассмотрел агрессивную тактику хирургического лечения перихилярной холангиокарциномы с инвазией в воротную вену. По его

словам, опухолевая инвазия висцеральных сосудов является основной причиной нерезектабельности перихилярной холангиокарциномы. Однако инновационные хирургические технологии позволяют резецировать инвазивную опухоль воротную вену с приемлемыми показателями летальности. Инвазия печеночной артерии часто (в 15-35% случаев) сочетается с инвазией воротной вены и остается наиболее серьезным препятствием для резекции при данном заболевании. Инновационные хирургические технологии в лечении перихилярной холангиокарциномы позволяют резецировать инвазивные висцеральные сосуды и получить удовлетворительные результаты при приемлемом уровне операционной летальности и повышении ОВ. Резекция и реконструкция воротной вены и печеночной артерии существенно повышают радикальность обсуждаемых операций и расширяют возможности хирургического метода лечения перихилярной холангиокарциномы. У пациентов с недостаточным остаточным объемом части печени (менее 40%) и нарушением ее функций производилось увеличение объема печени в период подготовки к операции. Для этого осуществлялась предоперационная эмболизация ветвей воротной вены удаляемой части печени.

В рамках секции О.Г. Котенко также поделился опытом лечения гепатоцеллюлярной карциномы диаметром более 10 см.

Возможностям лапароскопии в хирургическом лечении КРР посвятил свое выступление **заместитель главного врача по хирургической части НИР, доктор медицинских наук Анатолий Анатольевич Шудрак**. Он отметил, что одновременно с первыми успешными результатами лапароскопических резекций ободочной и прямой кишки достоверно возросло количество локальных рецидивов, был отмечен недостаточный объем лимфодиссекций, развивались



Видеопрезентация операции с применением инновационного оборудования



Современное хирургическое оборудование



Пауза в интенсивной работе секции абдоминальных онкологов



специфические осложнения (имплантационные МТ в зоне установки порта). Все это диктовало необходимость проведения масштабных исследований. Вначале было показано лишь небольшое повышение качества жизни у пациентов, получавших лапароскопические операции по сравнению с обычными.

С каждым годом накапливается хирургический опыт, появляются новые результаты. В 2015 г. принят первый консенсус по стандартизации техники лапароскопической ТМЭ. Он включает: медиальный доступ к нижним брыжеечным сосудам, пересечение НБА, пересечение НБВ, ТМЭ по задней поверхности, ТМЭ по правой поверхности (если хирург – правша), проведение латеральной мобилизации, ТМЭ по левой поверхности, ТМЭ по передней стенке. Лапароскопия показана при ранних стадиях мКРР с хорошим прогнозом; при «раннем» раке прямой кишки рекомендуется проведение трансанальных органосохраняющих операций. При распространенном КРР лапароскопическая операция возможна лишь при условии достижения частоты краев резекции. При местнораспространенных осложненных формах КРР показаны открытые операции.



Аспектам МРТ-диагностики опухолей прямой кишки посвятил свое выступление рентгенолог НИР Александр Владимирович Ганич. Он подчеркнул, что МРТ является самым точным методом стадирования рака прямой кишки. Решение, будет ли пациенту проведено хирургическое лечение либо неoadьювантная терапия с последующим хирургическим вмешательством,

принимается на основании результатов стадирования и рестадирования при помощи МРТ. Поэтому очень важна адекватная коммуникация между хирургами и рентгенологами.

Основными требованиями при проведении стадирования рака прямой кишки посредством МРТ являются: выполнение T2-взвешенных изображений высокого разрешения в трех проекциях толщиной среза 3 мм; напряженность магнитного поля не менее 1,0 Т; предпочтительно выполнение диффузно-взвешенных изображений, а внутривенное контрастное усиление необязательно.

Говоря об аспектах стадирования, докладчик отметил: наличие опухолевого поражения лимфоузлов, безусловно, влияет на выбор тактики лечения, является важным прогностическим фактором; однако оценка вовлечения ЛУ, основанная только на размерах, неэффективна. Дополнительное использование других признаков вовлечения, таких как гетерогенный МР-сигнал и нечеткий наружный контур, значительно увеличивает эффективность метода. После неoadьювантной терапии необходимо рестадирование опухоли, при последующем хирургическом лечении – увеличение расстояния до латерального края резекции.

Зарубежными авторами предложен стандартизированный протокол описания стадирования рака прямой кишки при помощи МРТ.

Доклад, посвященный принципам оценки риска инцидентальных новообразований, представила член-корреспондент НАМН Украины, директор Института ядерной медицины и лучевой диагностики, доктор медицинских наук, профессор Ирина Николаевна Дыкан. Она отметила, что в связи с развитием современных визуализационных технологий повысилась частота выявления случайных образований (инциденталом), которые изначально не были причиной поиска. Несмотря на то что их часто именуют «болезнями современных технологий», эти находки в большинстве случаев не являются заболеванием. В целом шанс обнаружения инциденталомы, которая скрывает



в себе ЗН, не превышает 1% (Н. Welch, 2013). Наибольшая сложность заключается в том, чтобы выявить пациентов со значительным риском неблагоприятного исхода (при отсутствии лечения).

В 2015 г. предложен алгоритм принятия решений, основанный на оценке риска, при инциденталоме печени, выявленной благодаря КТ. У лиц в возрасте до 40 лет при отсутствии онкологического анамнеза, заболеваний печени ранее или повышенного риска их развития, а также клинических проявлений патологии печени инциденталомы считаются низкого риска. При наличии одного из этих факторов у лиц старше 40 лет риск определяется как средний; образования <0,5 см классифицируются как доброкачественные, не требуют дополнительного обследования и наблюдения. Высокую степень риска, в том числе образований размером <0,5 см, присваивают инциденталоме, если у пациента присутствует первичная опухоль с возможностью метастазирования в печень, имеется цирроз или другие факторы риска (гепатиты, склерозирующий холангит, гемохроматоз, прием оральных контрацептивов, анаболиков).

Пациентам с циррозом печени при выявлении у них с помощью УЗИ образования более 1 см с признаками гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) показано дополнительное обследование (трехфазное динамическое МРТ/МДКТ); диагноз ГЦК, установленный на основе такого обследования, считается окончательным до тех пор, пока не доказано обратное. Все больные хроническими заболеваниями печени, особенно циррозом, при выявлении солитарного инцидентального новообразования пребывают в статусе больных ГЦК до полного опровержения диагноза. При сочетании цирроза печени с солитарным образованием, имеющим нетипичную для ГЦК лучевую семиотику, рекомендована биопсия. При ГЦК ≥5 см в связи с высоким риском разрывов и малигнизации показаны хирургические малоинвазивные вмешательства. При отсутствии возможности удаления опухоли рекомендуется динамический контроль (МДКТ/МРТ) с интервалом 6-12 мес.



Научный сотрудник отдела опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства НИР Артем Игоревич Зелинский рассказал о принципах хирургического лечения билобарных метастазов КРР в печени. Он отметил, что адекватное лечение МТ – определяющий фактор в достижении длительной выживаемости пациентов. Важно, что 5-летние показатели безрецидивной и общей выживаемости при R0-резекциях печени при унилобарных и билобарных МТ достоверно не отличаются. Резекция показана, если: возможно полное удаление очагов (включая двухэтапные резекции печени), сохранение двух прилежащих сегментов печени и достаточного объема тканей, а также адекватного венозного и желчного оттока, артериального и портального притока.

Основная проблема лечения множественных МТ – малый объем планируемого остатка печени (не менее 30% при нормальной ткани, не менее 40% после ХТ, не менее 50% при циррозе). Онкологически допустима минимальная ширина R0-края резекции (1 мм).

Сегменториентированные резекции при билобарных МТ должны рассматриваться в первую очередь. С целью увеличения остатка печени может применяться эмболизация ветвей воротной вены. Она эффективна и безопасна, позволяет достичь гипертрофии до 10%. Одновременное пересечение паренхимы печени и лигирование воротной вены для двухэтапной резекции печени позволяют достичь 100% резектабельности, но сопровождаются повышенным риском

летальности, а онкологический эффект этого метода недостаточно изучен (в 30% случаев возникают рецидивы КРР в течение первого года). Активно изучаются варианты применения НеоХТ в этой клинической ситуации.



Исполняющий обязанности заведующего научно-исследовательским отделением опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства НИР, кандидат медицинских наук Андрей Владимирович Лукашенко рассмотрел современные подходы к профилактике и лечению нейроэндокринных опухолей (НЭО). В последние годы с развитием методов ИГХ выявляемость

НЭО возросла в сотни раз; в первую очередь эти опухоли поражают органы пищеварительной системы. В нашей стране их выявляемость на низком уровне – по аналогии с данными зарубежной статистики, в Украине должно ежегодно диагностироваться около 3 тыс. НЭО, в реальности определяют 150. И это большая проблема, поскольку НЭО принципиально отличаются по биологическим особенностям и при правильном лечении могут жить 10 и более лет даже при метастатическом заболевании. Большинство НЭО развиваются медленно (за исключением низкодифференцированных нейроэндокринных карцином высокой степени злокачественности), их развитие сопровождаются типичными гормональными синдромами. Эти опухоли поражают преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста. Прогноз прежде всего определяется степенью дифференцировки опухоли: при малоагрессивных НЭО адекватное хирургическое вмешательство даже при мультифокальном поражении поджелудочной железы позволяет сохранить этот орган не в ущерб радикализации (под контролем интраоперационного УЗИ). При метастатических НЭО 1-2 степени дифференцировки ХТ неэффективна и возможности лекарственной терапии ограничены; могут применяться аналоги соматостатина, ингибитор mTOR эверолимус, сунитиниб. При метастатических НЭО низкой степени дифференцировки ХТ обеспечивает некоторое улучшение.

В другом своем выступлении, говоря об особенностях мультимодального подхода при распространенном раке желудка, А.В. Лукашенко отметил, что за последние лет 40 особый прогресс в лечении этого заболевания не наблюдается, и такая ситуация характерна для всего мира. Важно, что в 2016 г. изменены стандарты NCCN в отношении лечения РЖ: стадия T<sub>2</sub> рассматривается как распространенный процесс, рекомендуется проводить НеоХТ (как и при более поздних стадиях), и только потом рассматривать вопрос хирургического лечения. Это связано с тем, что при проведении КТ и МРТ не визуализируется диссеминированный процесс. Успешная НеоХТ далее позволяет 50% пациентов оперировать лапароскопически, уменьшить риск дистанционного метастазирования. При наличии HER2+ РЖ наиболее эффективна терапия трастузумабом, но таких опухолей не более 20% из всех РЖ. Оптимальная схема НеоХТ в амбулаторном режиме – оксалиплатин в сочетании с капецитабином.

## Отдельные аспекты организации противораковой борьбы в Украине

В рамках секции «Организация противораковой борьбы: проблемы ранней диагностики и скрининга, семейная медицина, реабилитация и качество жизни онкологических больных» рассматривался опыт, накопленный по мере разработки и реализации различных программ раннего выявления злокачественных опухолей.

Продолжение на стр. 22.



Ignasio Zapardiel – как лечить пациенток с раком яичника, сохраняя фертильность



Объединяя усилия прессы и медицины: К.А. Котенко, И.И. Лесной



Теплая встреча коллег: Чехия, Испания, Украина

# XIII Съезд онкологов и радиологов Украины

## На пути к ожидаемым переменам

Продолжение. Начало на стр. 10.

Современная онкология располагает целым рядом методов, позволяющих достигать в этой области весьма обнадеживающих результатов. Под противораковой борьбой подразумевается система действий, направленных на снижение заболеваемости злокачественными опухолями и смертности от них, увеличение числа выздоровевших и обеспечение им полноценной, качественной жизни. Одним из основных условий, необходимых для достижения этой цели, является раннее выявление предопухолевых состояний и злокачественных опухолей.

**Младший научный сотрудник отделения онкогинекологии, врач кабинета патологии шейки матки НИР, кандидат медицинских наук Наталья Федоровна Лигирда** в своем докладе рассмотрела вопросы, касающиеся организации скрининга рака шейки матки (РШМ) в Украине. Она рассказала о нормативно-правовой базе в сфере организации и методологии проведения скрининга РШМ в Украине и констатировала, что эта база фактически не утверждена. Программа скрининга РШМ должна соответствовать двум основным требованиям: быть эффективной и финансово доступной. Стратегия контроля РШМ (Х. Bosch, 2014) включает несколько действующих моделей. Первая действующая модель профилактики – это цитологический скрининг в 25–65 лет с интервалом в 3 года. Вторая действующая модель – это тестирование на наличие вируса папилломы человека (ВПЧ) в возрасте от 30 до 60 лет с интервалом в 5 лет. Эта программа реализуется в Турции, Австралии и Нидерландах. Третья действующая модель в развитых странах – это вакцинация в 11 лет с последующим цитологическим скринингом в 25 и далее с интервалом в 3 года до 65 лет или ВПЧ-тестирование в возрасте от 30 до 50 лет с интервалом в 5 лет и через 10 лет – в 60. Четвертая модель представляет собой внедрение превентивной стратегии в профилактике РШМ и реализуется в Европе и Мексике. Она предусматривает вакцинацию ВПЧ-негативных женщин любого возраста до 40–50 лет непосредственно после ВПЧ-тестирования. Повторное ВПЧ-тестирование проводится в 55 лет. Пятая модель – теоретическая стратегия для популяции – это вакцинация девочек в возрасте 11 лет и одно ВПЧ-тестирование в 40 лет.

Н.Ф. Лигирда подчеркнула: цервикальный скрининг эффективно снижает показатель заболеваемости РШМ только в том случае, если он правильно организован. Это означает, что он должен базироваться на популяционном регистре, охватывать большинство групп риска среди населения и включать активный вызов пациенток для обследования. Доказано, что эффективность скрининга зависит от его программы и полноты охвата. В основном РШМ болеют те женщины, которые редко или никогда не обследуются в рамках программы скрининга.

**Кандидат медицинских наук Юрий Иосифович Михайлович (НИР)** продолжил рассматривать тему скрининга РШМ. По данным Национального канцер-регистра Украины, заболеваемость РШМ увеличивается начиная с 2012 г. и сегодня составляет 22,5 на 100 тыс. населения, при этом показатель смертности от РШМ имел тенденцию к снижению, но с 2014 г. снова начал возрастать. Скрининг РШМ – общепринятый метод диагностики предраковых состояний и рака на всех стадиях его развития. Своевременное выявление заболевания позволяет излечить до 80% пациенток и предупредить развитие инфильтративной формы рака, при которой не всегда

осуществимо радикальное лечение. Качественно проведенный цитологический скрининг дает возможность диагностировать дисплазии разной степени выраженности, лечение которых позволяет предупредить развитие инфильтративной формы рака, т.е. имеет важное медико-социальное значение и обладает экономической эффективностью. Докладчик отметил, что к настоящему времени разработан и подан в Министерство здравоохранения проект Закона «О внедрении программы скрининга РШМ» и протокол проведения скрининга. Сегодня в Украине функционирует 69 цитологических кабинетов, 148 цитологических лабораторий, 25 централизованных лабораторий, где работают 303 врача-цитолога. Всего в стране 538 кабинетов патологии шейки матки. В период с 01.01.2009 до настоящего времени в регионах Украины было открыто 286 таких кабинетов. Электронная система цитологического скрининга РШМ введена в шести областях: Черкасской, Харьковской, Днепропетровской, Запорожской, Закарпатской и Сумской.



Информационно-справочная служба всегда готова помочь

**Профессор Иван Иванович Смоланка** в своем докладе рассказал о ситуации, сложившейся в Украине с заболеваемостью РГЖ, и возможностях его ранней диагностики. Он отметил, что самые высокие показатели заболеваемости РГЖ наблюдаются в восточных и центральных регионах Украины. В 2013 г. зарегистрировано 16704 новых случая РГЖ, при этом 7880 женщин умерло на протяжении года. Ежегодно наблюдается рост заболеваемости женского населения на 2,6%. Согласно прогнозам, к 2020 г. уровень заболеваемости РГЖ будет увеличиваться и займет лидирующие позиции, опережая даже такие заболевания, как рак желудка и рак легких. В структуре смертности РГЖ уже в ближайшем будущем может занять 3-е место. В целом приоритеты противораковой борьбы в Украине на перспективу до 2020 г. будут определяться показателями заболеваемости и смертности от РГЖ, колоректального рака, рака поджелудочной железы, легких и желудка. Профессор И.И. Смоланка подчеркнул, что показатель 5-летней выживаемости при РГЖ в Украине составляет 56,2%, тогда как в развитых странах Европы он значительно выше. По данным рандомизированных исследований, снижение смертности в результате скрининга у женщин до 40 лет – менее 3%, от 40 до 49 лет – 17% и более 50 лет – 32%. Стратегия скрининга РГЖ для женщин возрастной группы 50–69 лет предполагает проведение маммографии в двух проекциях с интервалом 2 года. Основными причинами низкой выживаемости пациенток с РГЖ являются: недостаток финансовых средств, отсутствие в государстве

национальных планов по борьбе с раком, проблемы с организацией скрининговых программ, децентрализация лечения и ограниченный доступ к стандартной терапии. Внедрение эффективных медицинских технологий позволит повысить уровень диагностики РГЖ, а также общую выживаемость пациенток.

**Профессор Александр Иванович Ивашук** рассмотрел возможности применения инновационного оборудования для скрининга РГЖ – многоканального устройства АЛТЕК-10008. Принцип его работы заключается в измерении теплового потока – количества теплоты, передаваемой через изотермическую поверхность за единицу времени. Согласно проведенным исследованиям, тепловой поток поверхности кожи грудной железы, пораженной опухолью, более низкий, чем здорового органа, и продолжает снижаться по мере роста опухоли. Между всеми квадрантами правой и левой не поврежденной патологией железы у женщин на протяжении всех фаз менструального цикла отсутствует вероятная разница величины теплового потока. При наличии злокачественного новообразования величина теплового потока в каждом квадранте грудной железы существенно уменьшается. Докладчик подчеркнул: предложенный способ скрининга РГЖ при использовании данного устройства отличается высокой чувствительностью и специфичностью (что подтверждено соответствующими исследованиями), не требует облучения, характеризуется простотой в применении, мобильностью и финансовой доступностью.

**Онкохирург отделения маммологии Кировоградского областного онкологического диспансера Дмитрий Анатольевич Караськов** представил доклад о методах лечения лимфостаза верхних конечностей у больных, перенесших радикальное лечение при РГЖ. На базе Кировоградского областного онкологического диспансера с 2011 г. успешно работает реабилитационный центр, в котором восстанавливают и улучшают физическое, функциональное и эмоциональное состояние пациентов. Центр обслуживает всех больных онкологического профиля в процессе специального лечения либо после его завершения и рассчитан на круглосуточное пребывание 18 пациентов. На его базе разработаны и внедрены прогрессивные методики, включая специальные комплексы лечебной физкультуры, кинезотерапии, аппаратных мероприятий коррекции лимфостаза конечностей, ароматерапии, озонотерапии, лечебных ингаляций, психокорректирующих технологий.

**Заведующий лабораторией эпидемиологии рака Национального научного центра радиационной медицины НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Евгеньевич Присяжнюк** представил доклад о медицинских последствиях Чернобыльской катастрофы в Украине. Он рассказал о динамических моделях заболеваемости злокачественными новообразованиями в целом и отдельными нозологическими формами в группах населения, пострадавшего в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС). Заболеваемость оценивалась у лиц, эвакуированных из зоны отчуждения, а также проживающих на территориях, наиболее загрязненных радионуклидами. Установлен рост количества случаев лейкемии в этой группе населения. Кроме того, среди пострадавших от аварии на ЧАЭС обнаружено существенное повышение уровня заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), вызванное облучением этого органа за счет радиоактивного йода. Рост случаев заболеваемости РЩЖ зарегистрирован среди детей, подростков



НСК «Олимпийский»: пока на поле спокойно, в залах кипит работа



Современные технологии в хирургии: В.Д. Розуменко с коллегами



Работа съезда привлекла большое внимание прессы



С надеждой глядя в будущее: круглый стол молодых ученых

и взрослых. Эффект экспозиции в виде повышенного риска развития РЩЖ имеет тенденцию к росту с течением времени. Кроме того, зарегистрировано достоверное увеличение заболеваемости РГЖ среди женщин, пострадавших в результате аварии, но для установления возможной роли скрининг-эффекта и усовершенствования регистрации случаев заболевания необходимы дальнейшие исследования. Поскольку латентные периоды разных нозологических форм радиационно обусловленных опухолей различаются, в дальнейших исследованиях необходимо уделять особое внимание не только РЩЖ, РГЖ и лейкемии, но также злокачественным новообразованиям с более длительным латентным периодом: раку легкого, желудка, кишечника, яичника, мочевого пузыря, почки, множественной миеломе.

Институт онкологии Davidoff Center (г. Герцлия, Израиль) представил профессор Eyal Fening, посвятивший свой доклад новому перспективному подходу в ведении пациентов с РПЖ. Он огласил результаты исследования I фазы с использованием ультрагипофракционированной модулируемой радиотерапии (Ultra-Hypofractionated Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy). Этот метод обладает высокой точностью, минимизирует риск повреждения окружающих тканей, позволяет тщательно спланировать дозу и объем облучаемого участка. В исследование были включены ранее не получавшие лечения пациенты с локализованным РПЖ из группы низкого или среднего риска: клиническая стадия <T2b, индекс Глисона <7, уровни ПСА <20 нг/мл. Облучение проводилось в 5 фракций до достижения суммарной дозы в диапазоне 32,5-42,5 Гр.

Исследование показало, что этот метод перспективен при использовании у пациентов с РПЖ и хорошо переносится. Предварительные результаты исследования крайне обнадеживающие — при медиане наблюдения в 15 мес у пациентов не выявлялось клинических и биохимических признаков прогрессирования заболевания (уровни ПСА снизились после облучения и сохранялись в пределах нормы весь период наблюдения). Не наблюдалось проявлений токсичности выше 2 степени. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, а также мониторинг долговременной безопасности и эффективности. Профессор E. Fening также обсудил с коллегами перспективы скрининга РПЖ.

Вопросы реабилитации онкологических пациентов рассмотрел старший научный сотрудник ИЭПОР НАН Украины доктор медицинских наук Сергей Анатольевич Мисяк. Он напомнил, что необходимость своевременной восстановительной работы с онкологическими больными является такой же актуальной, как и много лет назад. Это обусловлено инвазивными методами диагностики, многоэтапным характером лечения, целым рядом неблагоприятных последствий, наблюдающихся у онкологических пациентов после завершения лечения. С.А. Мисяк рассказал о реабилитации инвалидов, которая включает медицинские, психологические, педагогические, физические, профессиональные и трудовые мероприятия. Основной целью реабилитации должно быть своевременное и эффективное возвращение

в общество лиц, перенесших онкологическое заболевание, восстановление их способности к трудовой деятельности, а также их индивидуальности и социальной ценности. По словам докладчика, главное в процессе реабилитации — это комплексный и системный подход, который позволит эффективно интегрировать хронических онкологических больных и инвалидов в социальную, трудовую, активную общественную жизнь.

Специалисты озвучили, что за последние 30 лет в развитых странах уровни смертности от рака снизились, в том числе благодаря эффективным программам скрининга и профилактики. Однако за этот же период в большинстве развивающихся стран показатели смертности возросли или остались на прежнем уровне, часто из-за ограниченного доступа к медико-санитарным услугам, недостаточной осведомленности населения и отсутствия скрининговых программ. Для успешной профилактики и скрининга ЗН важно тесное межсекторальное взаимодействие и сотрудничество между специалистами на всех уровнях служб здравоохранения с учетом украинских реалий.

Третий день работы съезда был посвящен организационным вопросам. Второе пленарное заседание объединило ведущих онкологов, ученых, организаторов в сфере здравоохранения для подведения итогов съезда и обсуждения концепции, устава и структуры Национальной ассоциации онкологов Украины. Основные организационные принципы ассоциации, а также ее роль в развитии отечественной онкологии обсудили с коллегами профессор Ю.В. Думанский и Е.А. Колесник. Был представлен и утвержден окончательный вариант устава. На этапе выборов правления ассоциации было выдвинуто множество кандидатур. В итоге участники заседания сошлись на том, что выбор членов правления должен осуществляться с учетом их функциональных обязанностей и что членов правления не должно быть слишком много, поскольку это помешает эффективной деятельности ассоциации — работа должна быть выполнена немалая и в короткие сроки. Программу развития онкологии в Украине представил А.А. Ковалев, многие участники заседания выступили с комментариями и предложениями. В завершение была принята Резолюция XIII Съезда онкологов и радиологов Украины (с ее положениями вы можете ознакомиться на стр. 59 — Прим. ред.).

Очевидно, что украинская онкология будущего и ее интеграция в европейское онкологическое сообщество во многом зависят от подготовки кадров. Круглый стол молодых онкологов Украины, проходивший параллельно с пленарным заседанием, был посвящен обсуждению возможностей зарубежных стажировок в подготовке молодых специалистов и участия в грантовых программах (Horizon 2020 и др.), а также перспектив для молодых онкологов, открывающихся благодаря членству в ESMO.

**Съезд онкологов оставил множество впечатлений и информации, которые надолго сохранятся в памяти. В этом выпуске тематического номера «Онкология» мы сосредоточили внимание на организационных вопросах — в связи с их безусловной актуальностью, — а также актуальных аспектах персонализированной терапии при целом ряде онкологических заболеваний. В следующем номере мы продолжим рассказывать о представленных на съезде достижениях абдоминальной онкологии, акцентируя внимание на хирургическом лечении, рассмотрим работу секции онкогинекологов, достижения экспериментальной онкологии и другие актуальные вопросы.**

Продолжение следует.

Тезисы съезда представлены на сайте НИР [www.unci.org.ua](http://www.unci.org.ua)

Подготовили Катерина Котенко, Снежана Галузова, Екатерина Сердюк

Фото Валерии Мезенцевой, Катерины Котенко, Елены Рудицы, Романа Мельника



Второе пленарное заседание: решение ключевых организационных вопросов, подведение итогов работы съезда



Создание Национальной ассоциации онкологов Украины. Идет голосование

## ПРЕС-РЕЛІЗ

### Результаты клинического исследования III фазы J-ALEX показали большую эффективность алектиниба по сравнению с кризотинибом у пациентов японской национальности с ALK-положительным немелкоклеточным раком легкого

Пероральный ингибитор киназы анапластической лимфомы (ALK) алектиниб (Алеценза) снижает риск прогрессирования заболевания или смерти (выживаемость без прогрессирования — ВБП) на 66% по сравнению с кризотинибом в популяции японцев с рецидивным или метастатическим ALK-положительным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) (отношение рисков — ОР — 0,34, 99% доверительный интервал — ДИ — 0,17-0,7, p<0,0001). Медиана ВБП не была достигнута у людей, получавших алектиниб (95% ДИ: 20,3 мес — верхняя граница не достигнута), по сравнению с медианой ВБП 10,2 мес (95% ДИ: 8,2-12) у пациентов, получавших кризотиниб.

«Это первое исследование, в котором сравнивались алектиниб и кризотиниб, в дальнейшем поможет увеличить ВБП пациентов, — отметила доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош» Сандра Хорнинг. — По результатам исследования эффективности и безопасности можно предположить, что данный препарат способствует значимому улучшению выживаемости пациентов с ALK-положительным раком легкого».

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) провело регистрацию препарата по ускоренной процедуре в декабре 2015 г. для лечения пациентов с ALK-положительным рецидивным или метастатическим НМРЛ или с непереносимостью кризотиниба.

J-ALEX — клиническое международное рандомизированное исследование III фазы, проведенное компанией Chugai, в котором сравнивались эффективность и безопасность применения алектиниба и кризотиниба в популяции японцев в качестве терапии 1-й линии для пациентов с ALK-положительным метастатическим НМРЛ. В исследовании принимало участие 207 пациентов с рецидивным или метастатическим НМРЛ, которые ранее не получали ALK-ингибиторы. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1. В результате:

- алектиниб снизил риск прогрессирования заболевания или смерти на 66% по сравнению с кризотинибом (ОР=0,34, 99% ДИ: 0,17-0,7, p<0,0001);
- медиана ВБП не была достигнута у людей, получавших алектиниб (95% ДИ: 20,3 мес — верхняя граница не достигнута), по сравнению с медианой ВБП 10,2 мес (95% ДИ: 8,2-12) у пациентов, получавших кризотиниб;
- побочные эффекты 3-4 степени встречались куда чаще у пациентов, получавших кризотиниб, чем у пациентов, получавших алектиниб (51% против 27%);
- наиболее частым нежелательным эффектом при применении алектиниба был запор (36%). Наиболее частыми побочными эффектами при применении кризотиниба были тошнота (74%), диарея (73%), рвота (59%), нарушение зрения (55%), дисгевзия (52%), запор (46%), повышение уровня аланинаминотрансферазы (32%) и аспартаттрансаминазы (31%).

В ходе клинического исследования J-ALEX продолжается сравнение алектиниба и кризотиниба в качестве терапии 1-й линии для пациентов с метастатическим НМРЛ, опухоль у которых определена как ALK-положительная с помощью сопутствующего иммуногистохимического теста VENTANA ALK (D5F3) CDx. На основе ускоренного одобрения применения алектиниба у пациентов с ALK-положительным рецидивным или метастатическим НМРЛ или с непереносимостью кризотиниба компания «Рош» стремится получить полноценное одобрение препарата в качестве терапии 1-й линии.

Пероральный таргетный препарат алектиниб создан компанией Chugai для пациентов с НМРЛ, чьи опухоли определены как ALK-положительные. ALK-положительный НМРЛ чаще встречается у молодых некурящих или малокурящих людей. Наиболее распространенный тип НМРЛ — аденокарцинома. Алектиниб в настоящее время одобрен в США для лечения пациентов с метастатическим ALK-положительным НМРЛ, у которых наблюдается непереносимость кризотиниба или заболевание обострилось на фоне терапии этим препаратом.

В двух ключевых исследованиях II фазы NP28761 и NP28673 на фоне терапии алектинибом произошло уменьшение опухоли у 44% пациентов с ALK-положительным НМРЛ. Алектиниб также продемонстрировал активность по отношению к метастазам в головном мозге, что свидетельствует о его способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Одним из способов, с помощью которых гематоэнцефалический барьер препятствует воздействию терапевтических молекул на головной мозг, является удаление их в ходе процесса, называемого «активный эффлюкс» (отток). Алектиниб не распознается системой активного эффлюкса, благодаря чему может проникать в ткани мозга и воздействовать на метастазы.

Перевод с англ. Екатерины Марушко

**XIII з'їзд онкологів та радіологів України**  
26-28 травня 2016 р.

**В последнее десятилетие взгляды на диагностику и лечение онкологических заболеваний претерпели кардинальные изменения. Для принятия правильных клинических решений современный онколог должен располагать наиболее целостной картиной биологических особенностей конкретной опухоли. Бурное развитие молекулярной диагностики породило принципиально новый, персонифицированный подход в онкологии. Сегодня он настолько важен, что принцип «от мультидисциплинарного подхода к индивидуальной диагностике и лечению» был положен в основу концепции XIII Съезда онкологов и радиологов Украины.**

## Персонифицированная терапия онкологических заболеваний: Взгляд сквозь призму новейших достижений

В рамках секции «Современные принципы профилактики, диагностики и лечения опухолей грудной железы» о значении молекулярного профилирования в целом, а также при метастатическом раке груди в частности рассказал известный европейский ученый, медицинский директор центров онкологической помощи Maggies, профессор Имперского колледжа по изучению рака (г. Лондон, Великобритания) Роберт Леонард. По его словам, распространенный рак грудной железы (РГЖ), как и другие опухоли на поздних стадиях, требует выбора лечения с учетом молекулярных характеристик. В основе персонифицированного подхода к лечению рака лежит выявление ряда биомаркеров в опухоли конкретного пациента. Биомаркеры (онкомаркеры) представлены определенными белками, генами или ферментами, которые можно идентифицировать различными лабораторными методами и оценить их роль в онкологическом процессе.

Лаборатория Caris (США) провела масштабные исследования, в рамках которых осуществлено молекулярное профилирование свыше 85000 солидных опухолей при более чем 150 различных типах опухолей на предмет выявления предиктивных биомаркеров, влияющих на течение онкологического заболевания и клинические результаты; кроме того, экспертами проанализировано более 120 тыс. научных публикаций. Результатом этих изысканий стала разработка инновационного молекулярного тестирования онкологических опухолей – Caris Molecular Intelligence.

**Сегодняшнее понимание персонифицированного подхода выходит за рамки выявления конкретной мишени для таргетной терапии. Если говорить о Caris Molecular Intelligence, речь идет об определении целого ряда биомаркеров, позволяющих предсказать чувствительность опухоли к цитостатикам, прогнозировать эффективность тех или иных комбинаций лекарственных средств, охарактеризовать конкретную опухоль – а в итоге подобрать максимально эффективное лечение. В конечном итоге надлежащая идентификация биомаркеров коррелирует с ответом на терапию, временем до прогрессирования заболевания и общей выживаемостью пациентов.**

Профессор Р. Леонард подчеркнул: чтобы добиться максимальной точности исследования, очень важен правильный выбор лабораторных технологий. Например, при определении активности в опухолевой клетке сигнального пути mTOR изучается процесс фосфорилирования мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). По данным К.А. David и Н. Juhl (2015), при иммуногистохимической (ИГХ) оценке нарушения протокола фиксации образца приводит к изменению профиля фосфорилирования mTOR экспрессии с отрицательного при фиксации через 5 или 10 мин до положительного при фиксации образца спустя 45 или 90 мин после проведения биопсии. Это подтверждает, что методы исследования, демонстрирующие эффективность *in vitro* в условиях научных лабораторий, обязательно будут результативными в рутинной клинической практике. Технологии, распространенные в экспериментальной онкологии, при использовании в диагностических целях способны давать искаженные результаты и не могут быть сертифицированы для применения в клинической практике.

Лаборатория Caris использует самые современные валидированные диагностические тесты, разработанные специально для применения в лабораторных условиях и отвечающие

международным стандартам (CAP, CLIA, NYS, ISO15189:2012). Кроме того, в рутинной практике лаборатории Caris предпринимаются дополнительные шаги по контролю качества исследований, например, специфичность каждого из диагностических антител подтверждается методом Western blotting.

Докладчик отметил, что качество исследования с использованием только антител варьирует в довольно широком диапазоне, поэтому многие из диагностических наборов были отклонены Caris. Так, без доказанной специфичности результаты ИГХ не могут быть валидными и не подлежат интерпретации. Наглядный тому пример – признание неактуальности метода ИГХ в определении предиктивного биомаркера ERCC1. Как показано L. Friboulet и соавт. (2013), ИГХ-анализ с использованием имеющихся в настоящее время антител к ERCC1 не позволяет обнаружить уникальную функциональную изоформу данного фермента. Поэтому полезность ИГХ-тестирования при принятии терапевтического решения ограничена. В то же время точное определение биомаркера ERCC1 эффективно в предсказании ответа опухоли на препараты платины. Как показало исследование с участием 1180 пациентов, проведенное в 2015 г. D. Spetzler и соавт., подтвержденное отсутствие ERCC1 при 23 типах опухолей является положительным предиктивным маркером: назначение препаратов платины в этом случае позволяет увеличить общую выживаемость больных. В этом исследовании ERCC1-статус определял принятие клинических решений в 53% случаев.

Тест Caris Molecular Intelligence предполагает тщательный анализ образца опухоли, полученного при биопсии или в ходе операции. Результаты тестирования позволяют подобрать конкретные препараты для химиотерапии, наиболее подходящие в каждом отдельно взятом клиническом случае. Выявление статуса опухоли относительно всех онкомаркеров, включенных в диагностическую панель, формирует в своей совокупности уникальный молекулярный профиль опухоли. Относительно используемой Caris панели биомаркеров профессор Р. Леонард отметил, что для 96% из них связь с чувствительностью к лекарственным препаратам имеет уровень доказательств 1 или 2.

**По результатам молекулярного профилирования лаборатория Caris представляет подробный отчет (28 страниц), который при необходимости содержит рекомендации экспертов относительно потенциально эффективного лечения. Отчет составляется с учетом истории болезни пациента, содержит обзор соответствующих клинических публикаций, позволяет рассмотреть возможность включения больного в текущие международные клинические исследования и т.д.**

В уже упомянутом регистрационном исследовании D. Spetzler и соавт. использование молекулярного профилирования Caris Molecular Intelligence и дальнейшее лечение с учетом полученных результатов обеспечили преимущество в общей выживаемости у 3000 пациентов (относительный риск 0,68;  $p=0,0001$ ). При этом в группе пациентов, которым проводилось молекулярное профилирование, положительный результат был достигнут при меньшем среднем количестве использованных режимов терапии. Таким образом, Caris Molecular Intelligence – это возможность не только подобрать каждому онкологическому больному индивидуальную максимально эффективную схему химиотерапии, но и отказаться от неэффективного лечения, тем самым снижая расходы и уменьшая токсическую нагрузку на организм пациента.

В целом ряде испытаний платформа для молекулярного профилирования Caris Molecular Intelligence, позволяющая одновременно оценить обширную панель биомаркеров, оказывалась эффективнее в принятии клинического решения, чем только секвенирование ДНК, т.е. обеспечивала клинические преимущества гораздо большему количеству пациентов. Так, из 100 онкологических больных, которым проводилось молекулярное профилирование, 74 было назначено индивидуализированное лечение, от которого в конечном итоге получили преимущество 30 пациентов. В то же время только 18 из 100 пациентов в группе сравнения было назначено лечение, основанное на результатах секвенирования ДНК; в итоге клиническое преимущество получили только 5 больных.

Профессор Р. Леонард представил опыт Имперского колледжа по изучению рака, показывающий эффективность молекулярного профилирования в выборе персонифицированной терапии при разных опухолях. В общей сложности 47 пациентам было проведено молекулярное профилирование. В эту группу вошли больные РГЖ ( $n=11$ ), раком яичника ( $n=21$ ), колоректальным раком ( $n=3$ ), опухолями неизвестной первичной локализации ( $n=5$ ) и другими видами онкологических заболеваний ( $n=7$ ). Молекулярный профиль опухоли определялся с целью выбора индивидуального лечения в каждом конкретном случае. Тест Caris Molecular Intelligence использовался докладчиком у больных с метастатическим HER2-позитивным РГЖ, ER-позитивным РГЖ, а также тройным негативным РГЖ. Благодаря проведению молекулярного профилирования в 8 случаях РГЖ из 11 удалось достичь ответа на лечение, еще в 2 случаях ответ на лечение пока не оценивался и в 1 случае не был достигнут. Докладчик отметил, что выбрать адекватные препараты для применения в 3-й линии терапии метастатического РГЖ без результатов молекулярного профилирования очень сложно.

**Анализ данных 149 пациентов с РГЖ, включенных в регистр лаборатории Caris, показывает: у пациентов с РГЖ, получивших персонифицированное лечение исходя из результатов теста Caris Molecular Intelligence, на 48% уменьшался риск смерти. В подгруппе пациенток высокого риска с тройным негативным РГЖ риск смерти после молекулярного профилирования и соответствующего лечения снижался на 80%.**

Немаловажно, что молекулярное профилирование приобретает особое значение, если речь идет о страховой медицине. По словам докладчика, этот аспект пока не особенно актуален для Украины, но может стать реальностью в ближайшем будущем.

Завершая свое выступление, профессор Р. Леонард подчеркнул, что молекулярное профилирование опухоли – это «будущее, которое рядом». В Украине молекулярное профилирование стало доступным благодаря компании «Амакса Украина» («Амакса Фарма»). Максимально полная информация о биологических особенностях опухоли позволяет принять максимально эффективное и обоснованное решение о лечении в тех случаях, когда стандартные подходы к терапии исчерпаны. Решение о назначении терапии должен принимать врач совместно с пациентом, информируя больного обо всех возможных опциях, доступных именно в его случае. Современным онкологам необходимо грамотно использовать этот важный и эффективный инструмент в сочетании с современными медицинскими технологиями.

# Профессор Роберт Леонард: «Своим биологическим поведением злокачественная опухоль напоминает хамелеона»

**Нам удалось пообщаться с профессором Р. Леонардом вскоре после его выступления. Эксклюзивное интервью, на которое он согласился, позволило сформировать более объемное видение возможностей молекулярного профилирования и будущих перспектив его развития. Выдающийся ученый оказался интересным собеседником, сопровождая серьезные ответы образными сравнениями и настоящим британским юмором.**

**?** Интерес к молекулярному профилированию опухолей сегодня велик во всем мире. Как Вы видите дальнейшие тенденции в развитии этого направления диагностики?

— Молекулярное профилирование опухоли приобретает все большее значение при постановке диагноза и выборе терапии. Мне кажется, этот метод исследования будет стремиться к тому, чтобы быть максимально простым и доступным. Нельзя утверждать, что сегодня такой подход идеален: это не так. Но этот подход просто обязан развиваться, поскольку чем более распространенным является рак, тем с большим разнообразием молекулярных структур мы имеем дело. Сегодня известны не только молекулярные различия между опухолями одной и той же локализации, но также генетическая и фенотипическая неоднородность клеток в пределах одного и того же новообразования. Мало того, влияние цитостатиков и лучевой терапии, многочисленные мутации и действие естественного отбора приводят к существенным изменениям в опухолевых клетках — молекулярный профиль опухоли на ранних и поздних стадиях

ее развития или при рецидиве может иметь принципиальные различия.

Мои коллеги говорят, что при распространенных стадиях заболевания повторяют тестирование через каждые несколько недель терапии — настолько быстро опухоль может претерпевать изменения. Своим биологическим поведением злокачественная опухоль напоминает хамелеона: как эти ящерицы меняют окраску своего тела в зависимости от окружения, так и молекулярный профиль опухоли изменяется со временем под воздействием целого ряда внешних и внутренних причин. Чем дольше пациент проходит лечение, тем большим вызовом для онколога становится поиск методов и препаратов, которые позволяют успешно контролировать заболевание. В связи с процессом адаптации клеток опухоли те препараты, которые использовались пациентом в предшествующих линиях терапии, уже не проявят свой максимальный терапевтический потенциал и даже могут оказаться неэффективными в силу приобретенной резистентности. Рак сопротивляется лечению, используя все доступные для этого биологические механизмы. Поэтому

клиницисты вынуждены со временем менять режимы лечения, используя альтернативные терапевтические агенты. Только такой подход позволит достичь хороших результатов, и только молекулярное профилирование обеспечит выбор реально действующего препарата.

**?** Насколько нам известно, Вы поначалу скептически относились к возможностям персонализированной диагностики рака. Но сегодня все иначе. Что заставило Вас изменить мнение?

— Да, я исходно был настроен очень скептически, воспринял появление этого метода с недоверием. Мне нужно было увидеть, что он на самом деле эффективен. В настоящее время в тех случаях, когда может быть проведено молекулярное профилирование, я действительно его рекомендую. Оно оправдало себя на практике, предоставляет пациентам реальный шанс установить биологические особенности и даже происхождение опухоли (в тех случаях, когда оно неизвестно), а также подобрать комбинированное лечение.

Признаюсь, подобная ситуация коснулась одного из моих родственников, который в возрасте 57 лет перенес сложное хирургическое лечение и химиолучевую терапию по поводу рака пищевода, но спустя некоторое время заболевание вернулось. После проведения молекулярного профилирования (использовалась даже не широкая панель тестов, которую предлагает лаборатория Caris, а всего лишь определение маркера PDL-1) выявление положительного профиля по PDL-1 и назначение соответствующей иммунотерапии позволило достичь отличных результатов: пациент жив, опухоль мертва.

**?** В Украине молекулярное профилирование может быть проведено благодаря сотрудничеству компании «Амакса Украина» («Амакса Фарма») с лабораторией Caris. В то же время в странах с ограниченным доходом населения, к которым сегодня относится наша страна, доступ к проведению персонализированной диагностики более ограничен, чем, например, в Великобритании. При каких локализациях важно выбирать именно этот подход? Что должны учитывать украинские онкологи?

— Молекулярное профилирование рекомендовано в первую очередь на стадии метастатического прогрессирования, а также при появлении резистентности к противоопухолевой терапии 1-й линии. Можно с уверенностью говорить о значимости этого метода прежде всего при таких локализациях, как рак легкого, определенно — при раке груди. По мнению моего коллеги профессора Hani Gabra, молекулярное профилирование также



Роберт Леонард

необходимо проводить при раке яичника. Это заболевание, как и рак груди, отличается относительно медленным прогрессированием, давая онкологам время для того, чтобы принять все необходимые меры и выбрать оптимальный подход. В то же время высокоагрессивные опухоли, в том числе рак легкого, не дают нам возможности ждать результатов теста на протяжении до двух месяцев — после первичного выявления опухоли мы должны оперативно предпринять все возможные шаги. Но при прогрессировании этого заболевания, появлении метастазов биопсия и молекулярное профилирование необходимы. Таким образом, мы всегда ищем некий компромисс. Однако иногда найти его весьма непросто.

Кроме того, молекулярное профилирование может быть очень важным, когда речь идет о редких опухолях (например, рак почки, мочевого пузыря), для которых сегодня не существует установленных стандартов лечения, и обязательно — в тех случаях, когда локализация первичной опухоли неизвестна. Исследование возможностей молекулярного профилирования при разных видах опухолей продолжается.

**?** Каково Ваше впечатление о XIII Съезде онкологов Украины, научном уровне этого форума и украинской онкологии в целом? Ведь это уже не первый украинский научный форум, в котором Вы принимаете активное участие.

— Могу с уверенностью сказать, что я действительно впечатлен. Масштаб нынешнего мероприятия на самом деле выдающийся, а его научный уровень высок. Кроме того, обращает на себя внимание активная поддержка этого форума огромным количеством зарубежных фармацевтических компаний, что свидетельствует о его высокой оценке и признании мировым научным и фармацевтическим сообществом.

Компания «Амакса Украина» (украинское подразделение компании «Амакса Фарма») представляет тест Caris Molecular Intelligence в Украине. Компания «Амакса Украина» представила на съезде онкологов информационный стенд Caris Molecular Intelligence и подробную информацию о доступе к этому виду диагностики. Отношение к молекулярному профилированию разное: как и в случае с другими инновациями, у этого метода есть активные сторонники, но встречаются и скептики. В то же время, как показал нынешний съезд, подавляющее большинство специалистов подчеркивают: персонализированный подход, в основе которого лежит глубокое понимание биологии опухолевой клетки, определяет развитие мировой онкологии в постгеномной эре.

Подготовила Катерина Котенко  
Фото Валерии Мезенцевой

## Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

CARIS MOLECULAR  
INTELLIGENCE<sup>®</sup>  
ENABLING PRECISION MEDICINE

Амакса Фарма представляє  
унікальний та найбільш комплексний  
біомаркерний аналіз пухлин у світі\*

» Клінічно значимі  
біомаркери виявлені в 95% випадків

» Клінічна база даних - більше  
120 тисяч наукових публікацій

» Мультитехнологічний  
метод визначає 55 асоціацій  
«лікарський засіб/ціль»

» Складені профілі  
більше 70 000 пухлин



www.amaxa.ua  
www.caris-amaxa.com  
www.carislifesciences.com



Амакса Фарма  
04655, Україна, Київ, пр. Московський, 28-А  
тел.: +380 44 580 10 10  
caris@amaxa-pharma.com

Информация для врачей. Принадлежит к разработкам в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для розничного использования на семинарах, симпозиумах, конференциях и медицинских тематик.  
© 2015 Caris Life Sciences. Все права защищены. TN9237 2015.  
\* Von Hoff et al. J Clin Oncol (suppl. abstr. 4013). www.carislifesciences.com



А.А. Ковалев

## Ближайшее будущее украинской онкологии – цели, задачи, пути решения и перспективы

Сегодня, наверное, можно говорить о том, что украинская онкология переживает период больших перемен и судьбоносных решений. Важнейшие из них связаны с грядущим окончанием сроков действия общегосударственной программы, регламентирующей деятельность онкологической службы Украины. Необходима новая государственная программа, а возможно, и новый взгляд на пути развития украинской онкологии, четкая постановка конкретных задач и, главное, их выполнение. Сегодня и в следующие несколько месяцев будут заложены основы развития онкологической службы на ближайшие годы.

По завершении XIII Съезда онкологов и радиологов Украины мы подняли эти вопросы в эксклюзивном интервью: свой взгляд на будущее украинской онкологии нам озвучил новый главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии послепломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев.

**?** В этом году истекает срок действия государственной программы. Очевидно, что разработка и утверждение новой программы – приоритетная задача для онкологической службы Украины. Что уже сделано в этом направлении, какие шаги еще предстоит предпринять и когда ожидать появления новой программы? Какова позиция Министерства здравоохранения в этом вопросе?

– Организация онкологической помощи населению Украины действительно регулируется государственной целевой программой, назовем ее коротко – «Онкология». Впервые такая программа была утверждена в 2002 г. В 2008 г. по инициативе Национального института рака была разработана и принята ныне действующая программа, срок действия которой заканчивается в текущем, 2016 г. Особо следует отметить, что настоящая программа впервые имеет законодательную силу, поскольку ратифицирована Законом Украины «Про затвердження Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року» от 23.12.2009 № 1794-VI.

Поскольку срок действия нынешней программы истекает, не только онкологов и онкологических пациентов нашей страны, но и все население Украины волнует целый ряд вопросов. В частности, останутся ли после 2016 г. проблемы онкологии приоритетными для здравоохранения, внесет ли их государство в повестку дня, предусматривающую решение вопросов социального развития Украины, будут ли инвестированы государственные средства в противораковую борьбу или развитие нашей службы будет происходить хаотично, без учета государственных интересов и без государственного регулирования.

Почему мы считаем, что новая программа «Онкология» в Украине остро необходима? Во-первых, наличие существования проблемы, которая требует государственной поддержки и координации деятельности центральных и местных органов исполнительной власти. Во-вторых, решение вопросов онкологии в государственных масштабах возможно только на основе межотраслевого и межрегионального взаимодействия. В-третьих, в Украине существуют, пусть и ограниченные, но реальные ресурсы для обеспечения выполнения этой программы – финансовые, материально-технические и профессиональные. И самое главное – цели будущей программы соответствуют приоритетным направлениям государственной политики, которые были определены в законах Украины, указах президента Украины и программах Кабинета Министров.

Таким образом, все основания и условия для разработки новой государственной программы

«Онкология» в нашей стране есть. При создании этой программы мы должны руководствоваться приказом Кабинета Министров Украины от 31.01.2007 № 106, который четко регулирует порядок и механизм разработки, согласования, утверждения, а в итоге – исполнения всех положений настоящего документа.

Инициатором и заказчиком новой программы является Министерство здравоохранения Украины. Министр поручил нам разработать и представить на XIII Съезде онкологов и радиологов Украины концепцию будущей программы, что мы и сделали, посвятив этому вопросу отдельное пленарное заседание. Делегаты съезда в целом одобрили предложенную концепцию развития онкологической службы, что дало нам возможность быстро двигаться от концепции к программе и от программы к закону Украины.

Следует отметить, что в вопросе дальнейшего развития украинской онкологической службы мы имеем полное взаимопонимание с Министерством здравоохранения в лице министра В.В. Шафранского и его команды. Очень важную помощь в подготовке и продвижении программы оказывает наш коллега, депутат и член комитета здравоохранения Верховной Рады Украины К.В. Яринич. Их деятельность на арене государственной политики активно влияет на процесс принятия решений и наше продвижение вперед.

**?** В чем будущая программа «Онкология» должна отличаться от нынешней? Какие недостатки важно исправить, какой опыт учесть? Какие цели должны быть достигнуты за период ее действия?

– Очень важно было сначала сформулировать основную цель будущей программы. После многочисленных консультаций участники рабочей группы пришли к единодушному мнению.

С одной стороны, все мы понимаем, что главная задача нашей профессии – оказание качественной онкологической помощи. Мы знаем также, что основная цель системы организации здравоохранения – сделать эту помощь доступной для населения. Но мы сегодня видим еще одну, ключевую и глобальную цель всей нашей деятельности – обеспечение здоровья нации. То есть не только лучше или дешевле лечить больного, но улучшить в целом состояние здоровья наших соотечественников.

**Главная цель будущей государственной программы сформулирована следующим образом: уменьшение потерь общества от рака путем снижения онкологической заболеваемости и смертности на основе осуществления межотраслевых мероприятий по профилактике, раннему выявлению, комплексному лечению и реабилитации онкологических больных.**

Нам было важно, чтобы в программе были правильно определены приоритеты развития онкологической службы. Для этого в качестве

руководства были взяты рекомендации ВОЗ. Как известно, ВОЗ выделяет три группы стран в зависимости от уровня ресурсов: страны с низким уровнем ресурсов, высоким и средним (Украина).

Наша страна осуществила эпидемиологический переход, средняя продолжительность жизни превысила 60 лет, большая часть населения живет в городах, ресурсы ограничены по количеству, качеству и доступности. Онкологические заболевания в таких странах, как Украина, представляют собой одну из основных причин смертности. Распространенными факторами риска являются табакокурение, некоторые виды пищи (красное мясо), ожирение, инфекционные агенты, профессиональные канцерогены.

К слабым сторонам здравоохранения Украины относятся проблемы организации, распределения ресурсов, неправильная расстановка приоритетов. К сожалению, в число приоритетных направлений в украинской онкологии не входят первичная профилактика и ранняя диагностика онкологических заболеваний, ошибочным приоритетом до сих пор остается лечение без учета экономической эффективности.

Среди намеченных нами новых приоритетов важное место занимают мероприятия по профилактике рака. Мы намерены значительно активизировать масштабную борьбу с табакокурением как причиной минимум 1/3 всех случаев онкологических заболеваний; в нашем распоряжении – экономически обоснованная программа вакцинации девочек и молодых женщин от вируса папилломы человека как основной причины рака шейки матки. Кроме того, мы хотим привлечь внимание государства на такую проблему, как профессиональный рак. Все перечисленное – реально управляемые факторы онкологического риска, которые государство может контролировать. Отдельно следует упомянуть о необходимости ранней диагностики и скрининга у симптомных и бессимптомных пациентов.

**В рекомендациях ВОЗ по определению онкологических государственных приоритетов есть такие: в стране экономически не оправдано развитие высокотехнологических методов терапии рака без стимулирования государственных программ его раннего обнаружения.**

Основами ранней диагностики в онкологии являются санитарно-просветительная работа с населением, а также додипломная и последипломная подготовка врачей с формированием у них онкологической настороженности как особого типа мышления. Основной целевой аудиторией наших образовательных программ должны стать семейные врачи, которые первыми контактируют с пациентами. Создание новых современных учебников, фильмов, адаптированных образовательных программ, проведение мастер-классов по ранней диагностике визуальных форм

рака должны стать первостепенной задачей кафедр онкологии последипломного образования и областных онкологических диспансеров.

Важно подчеркнуть, что выявление предопухольной патологии или ранних доклинических стадий рака у бессимптомных пациентов возможно не за счет проведения формальных профилактических осмотров, а только за счет внедрения государственных программ популяционного скрининга.

Казалось бы, для сверхранней диагностики рака у нас есть все. Нам хорошо известны все этапы развития злокачественной опухоли — от доброкачественных дисплазий до инвазивной карциномы. Обычно этот период занимает 7-10 лет. Неужели этого времени недостаточно для организации и проведения профилактических диагностических мероприятий? У нас есть простые, недорогие и эффективные инструменты диагностики (например, маммография, кольпоскопия, колоноскопия, эпилюминисцентная дерматоскопия и многие другие), однако организовать государственную систему популяционного скрининга хотя бы одной локализации рака в Украине за прошедшие годы мы так и не смогли.

Почему? Во-первых, не был решен вопрос, кто будет реализовывать скрининговые программы, чья это зона ответственности. Очевидно, что проведение скрининга лежит вне круга задач областных онкологических диспансеров, которые должны прежде всего заниматься радикальным комбинированным лечением уже заболевших. Следует признать, что здоровые люди без каких-либо жалоб вряд ли пойдут в онкологический диспансер на профилактическое обследование. Сформировать положительное общественное мнение по отношению к онкологическому скринингу — важная и нелегкая задача. Более того, наши соотечественники неохотно посещают больницы даже в случае острой необходимости.

Опыт показывает, что общелечебная сеть тоже не спешит брать на себя роль скринингового центра. Так или иначе, после реформирования системы здравоохранения ни на 1-й, ни на 2-й уровень эти задачи официально не были возложены.

Может быть, в нашей системе здравоохранения эффективно смогут работать только частные скрининго-диагностические центры, в которых онкологический скрининг будет фрагментом различных диагностических и лечебных направлений. Допускаю, что к реализации программы популяционного скрининга в некоторых регионах Украины будут привлечены государственные поликлиники. Не исключено, что в других регионах Украины для реализации скрининга пойдут иным путем. Например, во Львове для этих целей планируют привлечь гранты МВФ. В любом случае онкологическим скринингом в стране уже давно пора заняться, а не просто декларировать желаемое.

Вопросы профилактики рака и онкологического скрининга не должны быть объектом популизма и политических спекуляций. Результаты скрининга (снижение онкологической заболеваемости и смертности) общество увидит не ранее чем через 10-15 лет и только в том случае, если будет организовано планомерное постоянное выполнение утвержденного диагностического протокола. Одноразовые рекламные мероприятия, широко освещаемые в прессе и на телевидении, как это практикуется в некоторых регионах Украины, недопустимы. Это не скрининг. Кроме освоения заложенных финансов и дискредитации самой идеи скрининга, они ни к чему не ведут.

В целом, согласно 3-й версии Европейских рекомендаций по борьбе с раком, в Украине следует для начала организовать скрининг рака шейки матки, рака молочной железы и рака

толстого кишечника. Не исключено, что в перспективе, после анализа онкологической заболеваемости и смертности, возникнет необходимость в проведении скрининга рака других локализаций.

Забегая немного вперед, хочу сказать, что в нашей стране скоро появится возможность проведения генетического скрининга для прогнозирования риска наследственного рака. Это стало возможным благодаря разработке в некоторых лабораториях Украины современных методов молекулярной биологии (секвенирование нового поколения).

Напомню, методы диагностики (как инструмент скрининга) у нас есть, главная сложность — организация процесса. А для этого нужна политическая воля тех, кто заседает в органах местного самоуправления и руководит областными департаментами здравоохранения.

### ❓ **Какие другие задачи развития онкологии в Украине, помимо профилактики и раннего выявления рака, заложены в будущую программу?**

— Да, для снижения бремени онкологических заболеваний в будущей программе предусмотрено обеспечение гарантированного уровня оказания медицинской помощи онкологическим пациентам, максимально возможное повышение качества их жизни, возможность адаптации в обществе пациентов, завершивших лечение, создание надлежащих условий для больных в терминальном состоянии.

Безусловно, одним из приоритетов программы будет радикальное лечение. Это одна из наиболее сложно решаемых проблем. Во всем мире стоимость современных противоопухолевых технологий постоянно увеличивается и часто становится непосильным грузом для стран даже с развитыми системами здравоохранения и большими доходами.

Для Украины с каждым днем все большую актуальность приобретает вопрос материального оснащения онкологической службы, поскольку в большинстве профильных учреждений возможности и результаты лечения чаще всего не достигают уровня европейских стандартов.

Нам предстоит многое сделать в части обеспечения онкологических диспансеров современными технологиями, но чтобы предоставить нашим пациентам современную и действительно эффективную помощь в условиях нестабильной экономической ситуации и дефицита ресурсов, необходимо задействовать новые механизмы финансирования. Возможно, это будет механизм частно-государственного партнерства, как следует из концепции реформирования здравоохранения, предложенной Министерством здравоохранения Украины.

### ❓ **Какой Вы видите свою миссию в качестве главного специалиста Министерства здравоохранения по специальности «Онкология»? Почему Вы взяли на себя эту ответственную роль?**

— Для меня это назначение оказалось неожиданным. В связи с тем что должность главного онколога Украины была вакантной, прежде чем принять решение, министерство впервые провело своеобразный конкурс. Главным врачам онкологических диспансеров, главным областным онкологам и заведующим кафедрами онкологии было предложено внести несколько кандидатур для рассмотрения в Минздрав Украины, и коллеги практически единогласно предложили на эту должность меня. Такое голосование облегчило министерству принятие кадрового решения.

Должность внештатного специалиста Министерства здравоохранения Украины по специальности «Онкология» предполагает не преференции, а большую ответственность. Сегодня нам как никогда нужна полная консолидация для того, чтобы донести до общества позицию онкологов

страны по реформированию здравоохранения. Мы обязаны убедить правительство, что внесение вопросов онкологии в программу развития общества — это инвестиции не только в здоровье украинского населения, но и в обеспечение государственной безопасности.

Очень важно создать реально действующее единое медицинское пространство. Мы должны быть консолидированы не только в пределах онкологической службы: важно мыслить шире. Не секрет, что сегодня лечением онкологических больных занимаются и учреждения общелечебной сети, и частные онкологические клиники. Несмотря на ограничения на уровне приказов Минздрава Украины, этот процесс на протяжении последних десятилетий остановить не удалось. С одной стороны, ведущие хирургические институты страны и некоторые частные клиники действительно имеют в своем арсенале такие технологии противоопухолевого лечения, которые недоступны онкологическим диспансерам, и это хорошо. С другой стороны, важно признать, что врачи общей лечебной сети достаточно часто пренебрегают современными стандартами и протоколами, что негативно сказывается на отдаленных результатах лечения онкологических больных. Нередко онкологического пациента оперируют в плановом порядке так называемые случайные хирурги (и это официальный термин!), не имеющие достаточного опыта или даже сертификата онкохирурга. Еще хуже, когда тот же оперирующий хирург продолжает лечение больного в виде адъювантной или паллиативной химиотерапии. Часто это лечение заключается в назначении какого-либо одного известного хирургу, часто дорогостоящего, препарата, который может быть вообще не прописан в наших лечебных протоколах. И это недопустимо.

Очевидно, что пришло время наладить взаимодействие специалистов, начать конструктивный диалог между онкологическими и неонкологическими государственными и частными лечебными учреждениями нашей страны в пределах единого медицинского пространства. Для этого мы планируем проводить в будущем не только узкопрофессиональные онкологические конференции, но и крупные междисциплинарные конгрессы.

Как главный эксперт Министерства здравоохранения по специальности «Онкология» я вижу своими задачами участие в подготовке национальных стандартов лечения и контроле их выполнения, организации и проведении обучающих программ, налаживании контактов с ведущими зарубежными онкологическими клиниками, внедрении новых технологий противоопухолевой терапии. Стремлюсь доказать преимущества персонализированного подхода к лечению пациентов с онкологическими заболеваниями, способствовать развитию фундаментальной молекулярной и трансляционной онкологической науки.

**Ощущаю готовность к любым профессиональным и общественным действиям, которые способствовали бы развитию украинской онкологии, с тем чтобы на ближайшем крупном онкологическом форуме президент или премьер-министр Украины смог повторить слова, с которыми вице-президент США Джо Байден обратился к онкологам на конгрессе ASCO в июне текущего года: «Весь мир сегодня смотрит на вас. Ваш успех может изменить буквально все. Вы нужны нам теперь более, чем когда-либо...»**

Продолжение следует.

Подготовила Катерина Котенко





В.Ф. Чехун

## Экспериментальная онкология в решении проблем трансляционной медицины

**В рамках XIII Съезда онкологов и радиологов Украины с успехом прошла секция, посвященная концептуальным вопросам экспериментальной и фундаментальной онкологии. Итоги съезда, а также перспективы развития трансляционной медицины в Украине с нами обсудил директор Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого (ИЭПОР) НАН Украины, академик НАН Украины Василий Федорович Чехун.**

**?** Каким, на Ваш взгляд, был нынешний съезд онкологов? Что представляется особенно важным сегодня?

— Приятно отметить, что съезд прошел на высоком профессиональном уровне. Были озвучены интересные результаты клинических и фундаментальных исследований. Подводя итоги деятельности онкологической службы за последние пять лет, можно отметить существенный прогресс в диагностике и лечении онкологических больных. Однако остается много нерешенных вопросов. Поэтому особых оснований для праздничного настроения нет. Проблем возникает значительно больше, чем возможностей для их решения. Насколько успешно решаются существующие проблемы? Насколько реализация программы «Онкология» позволит нам повышать эффективность оказания помощи больным?

Программа «Онкология» очень важна, но следует помнить, что все предшествующие годы она не финансировалась в полном объеме. При составлении новой программы важно учитывать, каковы реальные ресурсы для ее выполнения в будущем, насколько она будет реализована. Очевидно, что в развитии онкологической службы ключевую роль играют практические действия, конкретные — хотя бы небольшие — шаги, которые свидетельствовали бы о положительной динамике базовых показателей заболеваемости и смертности.

На съезде было представлено множество фармацевтических компаний — и это замечательно. Благодаря их усилиям онкологи могут познакомиться с лучшими зарубежными технологиями и инновационными препаратами, но сможем ли мы обеспечить ими всех больных? К сожалению, ответ звучит отрицательно. Последние годы из государственного бюджета выделялись только средства на химиотерапию, и то их было катастрофически недостаточно; к счастью, некоторые пациенты получают доступ к современному лечению путем участия в международных исследованиях. Но ищет ли государство в условиях дефицита ресурсов доступные альтернативы с учетом экономического положения всей страны и каждой отдельно взятой семьи? Нужно ли ориентироваться исключительно на существующий ассортимент фармацевтических компаний, предлагающих брендовые, иными словами — дорогостоящие препараты, или мыслить шире? Вероятно, следовало бы разработать стратегию и тактику, которые бы позволили предложить протоколы лечения, с одной стороны, максимально эффективные, а с другой — доступные для всех категорий больных, диагноз которых не позволяет ждать лучших времен.

Например, в этом году в г. Брюсселе на Генеральной ассамблее онкологических институтов стран Европы обсуждались вопросы возможности использования новых технологий иммуноадаптивной терапии рака. Для нас они не менее актуальны. Ведь у нас накоплен огромный материал по результатам эффективного применения методов биотерапии. Очевидно, что существующие стандарты не обеспечивают потребностей онкологических больных, поэтому необходимо поднимать вопросы, которые действительно способны изменить к лучшему систему оказания медицинской помощи пациентам этой категории.

Нам не нужно ждать 5 лет до проведения очередного съезда — информация в современной онкологии обновляется очень быстро; то, что было прогрессивным 2-3 года назад, сегодня считается рутинной. Мы должны оперативно анализировать состояние проблемы, быстро вносить рациональные предложения и активно внедрять их в жизнь. Безусловно, украинской онкологии в своем развитии важно придерживаться общей стратегии, ориентируясь на мировые стандарты скрининга, лечения, реабилитации, но обязательно — с учетом наших реалий.

**?** Нужен ли новый механизм принятия решений для такого оперативного реагирования?

— Медицина сама по себе консервативна — и это правильно. Слишком резкие изменения тоже неоправданы, необходимо исследовать и получать доказательные результаты. Спешить нужно медленно. Для включения в программу «Онкология», в стандарты и протоколы можно предлагать только те методы, средства и подходы, которые уже себя оправдали. Все эти действия должны четко соответствовать законодательной базе; в отдельных случаях при необходимости, возможно, потребуются внесение изменений в законодательную базу, что поможет эффективно внедрять прогрессивные отечественные технологии. Так давайте будем думать и в этом направлении. Я прекрасно осознаю, что протоколы лечения не должны противоречить европейским стандартам. Но также нельзя забывать, что пациенты не могут ждать и нуждаются в действенной и доступной помощи уже сегодня. Мы получаем тысячи звонков от пациентов и их родственников именно с такими требованиями! Необходимо искать компромиссные решения, приемлемые одновременно для пациента, врача и государства.

В начале сентября запланирована коллегия и заседание ученого совета Министерства здравоохранения Украины, где будут озвучены все проблемные вопросы отечественной онкологии. Надеюсь, что присутствующие там коллеги будут говорить не только о статистике, констатации фактов о недостаточном финансировании программы, но и о реальных действиях, которые мы можем предложить больным. Мы должны искать варианты реальных и эффективных программ, протоколов лечения, услуг для того, чтобы смягчить социальное бремя, обусловленное еще и онкологическими заболеваниями, улучшить качество и повысить продолжительность жизни больных.

**?** Поможет ли трансляционная медицина в решении этих задач?

— Действительно, сегодня существуют реальные перспективы и возможности использования отечественных технологий в онкологии. Их важно обсуждать, проводить стандартизацию, внедрять в практику — это позволит при гораздо меньших затратах получить реальный положительный результат, который смогут ощутить все.

**?** Какие методы ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого может предложить для внедрения на национальном уровне?

— Сегодня ИЭПОР имеет десятки патентов и целый пакет инновационных предложений. Одним из методов, позволяющих достоверно улучшить результаты терапии, является противоопухолевая вакцина, о которой мы неоднократно говорили. Десятилетиями наш институт развивает это направление исследований, накоплен уникальный опыт по разработке и применению вакцины — но мы до сих пор не можем добиться разрешения на включение ее в нормативные документы в качестве терапии сопровождения для достаточно многочисленной категории больных, у которых эффективность химио- и лучевой терапии минимальна. И это притом что сегодня вакциноterapia рака — направление, которое активно развивается во всем мире; постоянно разрабатываются и совершенствуются технологии создания вакцин. Таких примеров можно привести множество. К сожалению, на государственном уровне нет реальной поддержки и желания максимально использовать внутренние ресурсы для оказания помощи пациентам. О причинах такого положения догадываются многие. И это существенно замедляет темпы внедрения инноваций в онкологии.

Учитывая, что рак — не локальный процесс, а заболевание всего организма, его лечение требует целостного

подхода. Важно лечить не локальный опухолевый процесс, а опухолевую болезнь в целом. С этой целью в ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого разработаны средства, направленные на поддержку и повышение противоопухолевой резистентности всего организма. В их числе — препарат интерферона, антиоксиданты, сорбционная терапия, средство для лечения и профилактики костных метастазов. Разработаны схемы, направленные на снижение токсических эффектов химиотерапии. У нас целый арсенал предложений, которые могут быть полезны отечественной медицине.

Речь идет не только о терапии сопровождения. Украинскими специалистами получена принципиально новая лекарственная форма на основе наночастичек металлов, которая позволяет концентрировать и избирательно накапливать противоопухолевый препарат в злокачественном новообразовании. Данная технология, с одной стороны, решает проблему целенаправленности воздействия химиопрепаратов, а с другой — снижает токсичность терапии. Она разработана и потенциально готова к внедрению, ее эффективность подтверждена. Сегодня нам важно найти партнера — производителя препарата, который помог бы внедрить эту технологию в онкологическую практику. Отдельного внимания заслуживают возможности фотодинамической терапии онкологических больных, основоположником этого направления был безвременно ушедший от нас профессор Гамалея Николай Федорович.

**?** Не так давно Вы рассказывали о создании центра трансляционной медицины на базе ИЭПОР. На каком этапе реализация этого значимого проекта?

— В настоящее время мы все еще на пути создания такого центра. Предполагается, что центр трансляционной медицины позволит нам своевременно внедрять передовые технологии диагностики и лечения, в том числе брать на вооружение лучшие мировые методы и предлагать их пациентам. Но пока что мы сталкиваемся с проблемами нормативной документации. Если бы нам, как академической клинике, разрешили апробацию новых технологий, мы могли бы оказать помощь множеству пациентов с запущенными формами онкологических заболеваний, исчерпавших другие варианты лечения. В итоге и клиницисты не имеют возможности помочь пациентам с терминальными стадиями заболевания, и пациентам не дают возможности воспользоваться дополнительным шансом на продление жизни. Сегодня материально-техническая база центра трансляционной медицины укомплектована на 80%, но мы не можем получить официальное разрешение на его деятельность, ищем пути достижения эффективного партнерства с государством и бизнесом.

Признаюсь, когда наш институт посещают иностранные делегации и мы показываем им свои разработки, зарубежных коллег всегда впечатляют возможности, которыми мы потенциально обладаем. В то же время сейчас нет механизмов, ресурсов и — еще раз подчеркну — законодательной базы, которые позволили бы институту предложить эти разработки на украинский рынок.

Научная мысль стремительно движется вперед, появляются новые многообещающие результаты и технологии. К сожалению, на этом пути наших ученых — если говорить о фундаментальной науке в целом — постоянно поджидают стихийные процессы и многочисленные потрясения, которые не позволяют реализовать замечательные идеи и технологии, разработанные в Украине. Сегодня, как никогда ранее, ученым и клиницистам важно объединяться и совместно искать пути решения наболевших проблем онкологии.



Е.А. Колесник

# По итогам XIII Съезда онкологов и радиологов Украины: опыт, перспективы, впечатления

**Национальный институт рака (НИР) как ведущее онкологическое учреждение нашей страны отвечает за организацию и проведение съезда онкологов Украины. О съезде и многом, что с ним связано, нам рассказала директор НИР, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник.**

## ❓ Какие впечатления оставил после себя нынешний съезд онкологов? Чем он запомнился, чем отличался от предыдущих?

— Проведение текущего, XIII Съезда онкологов Украины было очень своевременным. Прошлый съезд состоялся пять лет назад, за этот период слишком многое в Украине изменилось, накопилось множество наболевших вопросов, касающихся как государственной программы «Онкология»\*, так и общей концепции развития этой отрасли медицины. Украинская онкологическая общественность столкнулась с такими проблемами, решить которые можно лишь совместными усилиями. Неслучайно местом проведения съезда был выбран г. Киев.

Хотелось бы отметить, что нынешний съезд онкологов отличался особым размахом. С его проведением связан целый ряд событий, произошедших впервые. Так, впервые съезд собрал более 1500 зарегистрированных участников и на нем выступали докладчики из 15 стран мира. Речь идет не только о ближнем зарубежье — это представители Европейского Союза, Японии, Кореи, Израиля и других стран, обладающих современными наработками в области диагностики и лечения онкологических заболеваний. Это подтверждает, что интерес мирового сообщества к украинской онкологии довольно велик. Кроме того, впервые на разных секциях съезда онкологов присутствовали семейные врачи, реабилитологи, хирурги общего профиля, гастроэнтерологи, рентгенологи и представители других специальностей, деятельность которых связана с выявлением опухолей или отдельными этапами диагностики, лечения и реабилитации онкологических больных. Общее количество участников значительно превысило наши ожидания, слушатели даже не вмещались в аудитории, им приходилось стоять. И это учитывая, что НСК «Олимпийский», в котором проходил съезд, — единственный комплекс в г. Киеве, который позволял проводить одновременно до восьми научных секций, а также разместить масштабную выставку фармацевтических компаний и медицинского оборудования.

## ❓ Какие важные решения были приняты в рамках съезда?

— На съезде обсуждалось множество актуальных вопросов, были приняты действительно важные решения. Необходимым шагом стало утверждение Концепции развития онкологии. В нее в том числе заложены принципы и приоритеты, которые возможно реализовать в условиях дефицита финансовых средств и которые через 5-7 лет могут дать реальные результаты в виде общего улучшения здоровья нации. Также приняты основные положения государственной программы «Онкология». К сожалению, несмотря на активную подготовку, нам не удалось полностью сформировать ее в рамках съезда. Программа всеобъемлюща, включает не только медицинское, но и целый ряд важных сопутствующих вопросов. В их числе — экология человека, питания, популяризация здорового образа жизни, то есть проблемы, которые онкологи не могут решить самостоятельно. Кроме того, программа требует тщательной проработки — это слишком ответственный проект, чтобы делать его наспех. Таким образом, сегодня мы продолжаем активно работать над ее созданием. К сожалению, принятию программы препятствует целый ряд дополнительных сложностей, которые от нас не зависят: это и военные действия, и безызвестный приказ Кабинета Министров от 01.03.2014 № 65, предусматривающий прекращение подготовки проектов новых государственных программ. На сегодняшний день к решению этой проблемы активно подключились депутаты, поэтому есть основания рассчитывать, что запрет будет снят в отношении программы «Онкология», ведь без нее крайне проблематично не только двигаться дальше в развитии онкологической службы, но и обеспечивать лечение больных. Считаю важным подчеркнуть, что проект государственной программы, который мы подадим на рассмотрение, будет адаптирован к реальным условиям. Кроме того, мы планируем его обсуждение на международном уровне, в рамках крупнейших онкологических форумов. Первые значимые шаги к интеграции в европейское онкологическое сообщество уже сделаны, нас активно поддерживают зарубежные ассоциации (Европейское общество медицинских онкологов — ESMO, Европейское общество хирургов-онкологов — ESSO и др.).

\* Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року (Закон України «Про затвердження загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року» від 23.12.2009 № 1794-VI; наказ МОЗ України від 14.05.2010 № 409/39).

Важным достижением съезда стало основание Ассоциации онкологов Украины как структуры, которая в будущем сможет принимать многие стратегические решения. Ее создание, инициатором которого выступил НИР, отвечает требованиям сегодняшнего дня. Ранее в украинской онкологии существовали только разрозненные профессиональные общества, каждое из которых работало в своем режиме и не могло решать проблемы, связанные с онкологической отраслью в целом. По итогам голосования ассоциацию возглавил член-корреспондент НАМН Украины, профессор Юрий Васильевич Думанский.

Предполагается, что Ассоциация онкологов Украины будет отвечать за многие вопросы, связанные с коммуникацией на международном уровне, аккредитацией и лицензированием, созданием общей концепции развития отрасли, а также участвовать в разработке стандартов и контролировать их выполнение — так, как это принято в европейских странах. Очень важно, чтобы в принятии решений, влияющих на развитие украинской онкологии, участвовала онкологическая общественность, а не только представители Министерства здравоохранения. Новая ассоциация способна стать такой силой, защищать и отстаивать интересы онкологов на государственном уровне, а также в международном онкологическом сообществе. Предполагается, что Ассоциация онкологов Украины уже в ближайшее время войдет в Международный противораковый союз (International Union Against Cancer — UICC).

## ❓ В конце прошлого года Вы сообщили нам о потенциальной возможности создания в Киеве международного обучающего центра при поддержке ведущего европейского научного центра в области миниинвазивной хирургии — Institute for Research in Digestive Cancer Surgery (IRCAD). Этот вопрос планировали обсуждать с зарубежными партнерами в рамках XIII Съезда онкологов Украины. Какова ситуация сегодня?

— Действительно, мы вели и ведем переговоры о создании центра миниинвазивной хирургии, зарубежные коллеги нас в этом активно поддерживают. Проблема только одна — финансирование. Отмечу, что иностранные специалисты готовы участвовать в этом проекте на волонтерских началах, но само по себе создание и оборудование центра требует немалых финансовых затрат. Сегодня мы работаем над решением проблем с финансированием, в том числе ведем переговоры с общественными организациями. Мы не оставляем надежду и продолжаем работать.

Отмечу, что секция «Проблемы и достижения абдоминальной онкологии» была самой многочисленной по количеству участников и объему обсуждаемых проблем и наиболее продолжительной по времени. Кроме того, при подготовке съезда мы воспользовались зарубежной практикой проведения так называемого Pre-Meeting Course: 25 мая, непосредственно перед открытием съезда, состоялся мастер-класс с международным участием «Современные технологии в хирургии желудочно-кишечного тракта», в ходе которого своим опытом поделились ведущие специалисты из Франции, Италии, Швеции, Греции, Польши, Японии, Кореи. На мастер-классе были показаны методы хирургического лечения, обсуждались преимущества и недостатки тех или иных хирургических методик. Программа мастер-класса, как и возможность непосредственного общения с ведущими мировыми экспертами, привлекло внимание многих хирургов-онкологов. Формат Pre-Meeting Course позволил всем заинтересованным специалистам принять в нем активное участие.

## ❓ Подводя итоги съезда онкологов — какие общие впечатления, какие выводы можно сделать на будущее?

— На мой взгляд, в целом съезд удался, все намеченное было выполнено. Немного сократилась программа последнего дня, поскольку некоторые специалисты разъезжались раньше, но это характерно для всех масштабных и продолжительных научных форумов. В целом работа съезда показала, насколько специалисты соскучились по реальной плодотворной работе и знаниям — ведь далеко не все украинские врачи имеют возможность регулярно посещать крупные зарубежные конгрессы. Много лет съезд онкологов проходил в Крыму, и это имело свои преимущества, но близость моря, удаленность от столицы отвлекали от работы.

Возможно, всеукраинские съезды онкологов следует проводить чаще, например раз в 3 года, а в промежутках организовывать крупные узконаправленные конференции

с международным участием, как это уже практикуется НИР в ряде направлений онкологии. Важно на регулярной, ежегодной основе обсуждать вопросы по разным направлениям онкологии, корректировать существующие протоколы лечения. Ведь в современной онкологии изменения происходят очень быстро, и мы должны за ними успевать. Ежегодно появляются новые научные данные, меняющие подходы к лечению конкретных заболеваний, одобряются к применению и проходят государственную регистрацию в Украине принципиально новые противоопухолевые препараты. Хирургические методики тоже претерпевают серьезные изменения, набирает обороты малоинвазивная хирургия — если говорить об абдоминальной онкологии, сегодня мировые эксперты уже практически не проводят открытых операций. Постепенно, на наших глазах, травматическая хирургия становится историей, отходит в прошлое. В связи с этим в онкохирургии нужно шире использовать формат однодневных мастер-классов, посвященных оперативному лечению конкретной локализации (рак желудка, колоректальный рак и т.д.). Подобный формат облегчает участие специалистам из регионов.

Хотелось бы выразить глубокую благодарность всем спонсорам съезда. В нем участвовали практически все компании, работающие в Украине. Качество рекламных стендов, уровень предоставляемой информации не уступали таковым на ведущих зарубежных форумах.

Приятно отметить, что работа съезда сопровождалась активной поддержкой прессы. Это важно, ведь проведением этого масштабного форума мы стремились привлечь внимание к проблеме онкологических заболеваний не только медицинской общественности, но и украинского социума в целом. Если не принять необходимых мер сегодня, через несколько лет положение может стать катастрофическим: смертность от рака уже находится на 2-м месте после сердечно-сосудистых заболеваний. И это при наличии реальной возможности повлиять на заболеваемость отдельными нозологиями, всего лишь изменив отношение общества к некоторым аспектам образа жизни. Должны уйти в прошлое массовое курение, особенно в общественных местах, повальное увлечение загаром. Отмечу, что в прогрессивных странах Европы уже входит в моду отсутствие загара — учитывая достоверную связь избыточного солнечного облучения с развитием ряда онкологических заболеваний, призывать людей к красивому загару сродни преступлению. Важно всячески поддерживать в обществе те тенденции, которые укрепляют здоровье, а не вредят ему.

## ❓ Расскажите о планах на ближайшее будущее. Какова она, жизнь НИР после съезда?

— Уже на следующий день после закрытия съезда все отделения НИР функционировали в обычном ритме. Как было сказано, ведется активная работа над программой «Онкология». Кроме того, практически каждое отделение НИР занимается разработкой унифицированных протоколов по диагностике и лечению соответствующих онкологических заболеваний. По мере готовности они передаются в Государственный экспертный центр.

Продолжаются работы, связанные с расширением НИР, — напомним, что около половины всей территории института сегодня занята стройкой. К сожалению, по независящим от нас причинам растягиваются запланированные ранее сроки строительных работ, на которые мы рассчитывали, когда было выделено государственное финансирование. Когда всю связанную со строительством документацию передали в НИР, обнаружилось множество недочетов. Появились изменения в конструкциях, связанные с простоем, поэтому нужно вносить поправки в проект. Сегодня администрация НИР усиленно работает над организацией аудита, проведением экспертизы выполненных работ для последующей коррекции проекта. Мы планировали начать стройку летом, но, скорее всего, реально строительные работы начнутся ближе к зиме, ведь важно действовать в правовом поле.

В планах на будущее — организация 1,5-сменной работы консультативной поликлиники НИР и кол-центра для пациентов, ведь их число только увеличивается и они нуждаются в удобном и действенном механизме связи со специалистами.

Подготовила Катерина Котенко

# АВАСТИН®

## бевацизумаб



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

Угнетение  
роста опухоли<sup>1</sup>

Достоверное  
увеличение показателей  
выживаемости<sup>2-8</sup>

### АВАСТИН®

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

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

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к бевацизумабу или какому-либо другому компоненту препарата, препаратам на основе клеток 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. Hurwitz H, et al. N Engl J Med 2004; 350 (23): 2335-2342. 3. Burger RA, et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83. 4. Sandler, et al. N Engl J Med 2006; 355:2542-2550. 5. Crino, et al. Lancet Oncol 2010, 11(8): 733-740. 6. Patel, et al. Jour of Clin Oncol., 2013; 31 (34):4349-57. 7. Melichar B, et al. Annals of Oncol., 2013; 24(9):2396-2402. 8. Gray R,et al. Jour of Clin Oncol, 2009; 27(30): 4966-4972

# Бевацизумаб при раке шейки матки

**Первый за последние десять лет метод лечения, позволяющий увеличить продолжительность жизни женщин [1]**

Основанием для включения бевацизумаба в схемы ведения пациенток с распространенным раком шейки матки (РШМ) стали результаты рандомизированного исследования III фазы GOG 240. Окончательный анализ результатов исследования подтвердил увеличение выживаемости пациенток при добавлении бевацизумаба к стандартным режимам химиотерапии (ХТ). В результате он стал первым таргетным препаратом, получившим одобрение регулирующих органов США для лечения распространенного РШМ, и первой за несколько лет новой терапевтической опцией, способной увеличить выживаемость у этой категории пациенток. Сегодня данное показание зарегистрировано также и в Украине.

Наиболее распространенной причиной РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ), который распространяется через сексуальный контакт и провоцирует злокачественное перерождение клеток эпителия шейки матки. ВПЧ обнаруживается в 95% образцов опухолей, удаленных при хирургическом вмешательстве. В настоящее время известно 80 типов ВПЧ, из которых 30 инфицируют аногенитальную область и только пять (HPV 16, 18, 31, 33, 45) считаются вирусами высокого онкогенного риска.

Распространенность РШМ в развитых странах резко сократилась благодаря внедрению цитологического скрининга и ДНК-тестирования на наличие инфицирования онкогенными штаммами ВПЧ. Дальнейшее снижение заболеваемости и смертности от РШМ связывают с проведением вакцинации.

Несмотря на наличие лицензированных вакцин для профилактики заражения онкогенными типами ВПЧ и пропаганду профилактических осмотров, случаи выявления запущенных стадий заболевания все еще распространены. Только в США ежегодно диагностируется около 12 тыс. новых случаев РШМ [2]. Для малообеспеченных групп населения, а также в странах с низким доходом РШМ остается серьезной проблемой.

Ежегодно в мире регистрируют более 600 тыс. первичных пациенток с РШМ [2]. Более 7 тыс. случаев первичного РШМ выявляется среди украинских женщин (данные 2013 г.), около 2,5 тыс. женщин умирают от этого заболевания, причем многие – в трудоспособном возрасте. По обновленным

данным Национального канцер-регистра за 2014 г., зарегистрирован 4101 случай РШМ [3]. Это заболевание остается одним из наиболее распространенных в онкологической практике, занимая 4-е место в общей структуре смертности онкологических больных и 1-е – в структуре смертности от злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин [3]. С 1997 по 2006 г. рост смертности от РШМ среди женщин в возрасте 20-24 лет составил 70%, а в возрастной группе 30-34 года – почти 30%. В 20% рак шейки матки диагностируется в запущенных стадиях (III-IV), что в первую очередь связано с нерегулярными профилактическими осмотрами [3].

Для женщин репродуктивного возраста на начальных этапах заболевания актуален вопрос органосохраняющего лечения. С другой стороны, РШМ характеризуется более агрессивным течением по сравнению с другими гормонозависимыми опухолями, специфические особенности связаны с непосредственным участием вируса в патогенезе заболевания.

На ранней стадии и при местнораспространенном опухолевом процессе РШМ успешно подвергается хирургическому лечению, ХТ и лучевой терапии (ЛТ) либо комбинированному лечению, тогда как пациентки с метастазами или рецидивами, развившимися после ХТ на основе препаратов платины, имеют ограниченные возможности для лечения. Кратковременный ответ на ХТ у больных с распространенным РШМ указывает на относительную химиорефрактерность заболевания. Как самостоятельный

метод лечения ХТ используется при рецидивах и первично распространенной опухоли. Одним из важных моментов, лимитирующих использование цитостатиков, является наличие побочных токсических проявлений, связанных с их введением.

## Предпосылки для применения таргетной терапии при РШМ

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) представляет собой ключевой медиатор ангиогенеза опухоли, процесс которого в свою очередь непосредственно связан со стадией заболевания и обратно пропорционален выживаемости. Сосудистые маркеры являются отличительными чертами для инвазивного РШМ, причем увеличение плотности микроскопических сосудов при опухолях шейки матки коррелирует с плохим прогнозом. VEGF участвует в процессах митогенеза, ангиогенеза, обеспечивает выживание эндотелиальных клеток и индукцию гематопоэза. У пациенток с дисплазией шейки матки и инвазивным раком увеличивается экспрессия VEGF и гипоксия-индуцибельного фактора 1 $\alpha$  (HIF-1). При инвазивном фенотипе РШМ отмечается только повышенная регуляция VEGF. Сверхэкспрессия онкогенных подтипов ВПЧ приводит к накоплению белка HIF-1 и повышенной экспрессии VEGF.

В нативном состоянии ВПЧ существует в виде эписом, состоящих из циркулярной двухцепочечной ДНК. При интеграции

генетического материала онкогенного вируса в ДНК клетки-хозяина смещается рамка считывания ДНК, нарушается экспрессия генов и инициируется неопластический процесс в результате деградации или инактивации туморсупрессорного протеина p53 и белка ретинобластомы соответственно. Показано, что стимуляция избыточной выработки VEGF осуществляется благодаря прямому воздействию вируса через p53-независимый механизм.

Бевацизумаб представляет собой гуманизированное VEGF-нейтрализующее моноклональное антитело, обладающее самостоятельной противоопухолевой активностью. С момента появления этот таргетный препарат исследуется в лечении опухолей разных локализаций, рост и распространение которых тесно связаны с VEGF.

14 августа 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило принципиально новое показание к применению бевацизумаба (Авастин®) для лечения пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ. Основанием для утверждения послужили результаты исследования, проведенного Гинекологической онкологической группой (GOG), посвященного изучению эффективности ХТ с добавлением бевацизумаба или без него при распространенном РШМ. В этом базовом исследовании III фазы GOG 240 продемонстрировано значительное увеличение выживаемости в группе, получавшей лечение с добавлением бевацизумаба, по сравнению с группой ХТ [4]. Результаты исследования были предварительными представлены в рамках пленарного заседания Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2013 г. и опубликованы в The New England Journal of Medicine за 20 февраля 2014 г. Также в 2014 г. проведен подробный обновленный анализ токсичности на основе протокола, включающего 346 событий. Эти результаты были впервые озвучены доктором Krishnansu Tewari (кафедра акушерства и гинекологии, University of California, Irvine Medical Center, Orange, США) в рамках конгресса ESMO в сентябре 2014 года в г. Мадриде.

В апреле 2015 г. на основании результатов исследования GOG 240 бевацизумаб в сочетании с ХТ был одобрен Европейской комиссией для применения в странах ЕС по аналогичному показанию (у пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ).

## Дизайн исследования GOG 240

В рандомизированное исследование III фазы GOG 240 были включены 452 пациентки с рецидивирующим или метастатическим РШМ из 164 медицинских центров США и Испании. После рандомизации пациентки были распределены в две группы, получавшие только ХТ или ХТ с добавлением бевацизумаба. Средний возраст пациенток составил 49 лет, группы были рандомизированы по клиническим показателям (70-73% рецидивирующий РШМ), предварительной химиолучевой терапии (74-75%) и количеству рецидивов в области таза (53-54%) [2].

Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость (ОВ). Снижение риска смерти на 30% считалось клинически значимым. Как вторичные конечные точки рассматривались выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ответ на лечение. Кроме того, тщательно исследовалась токсичность.

В исследовании также сравнивались два режима ХТ. Первый состоял из цисплатина в дозе 50 мг на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела

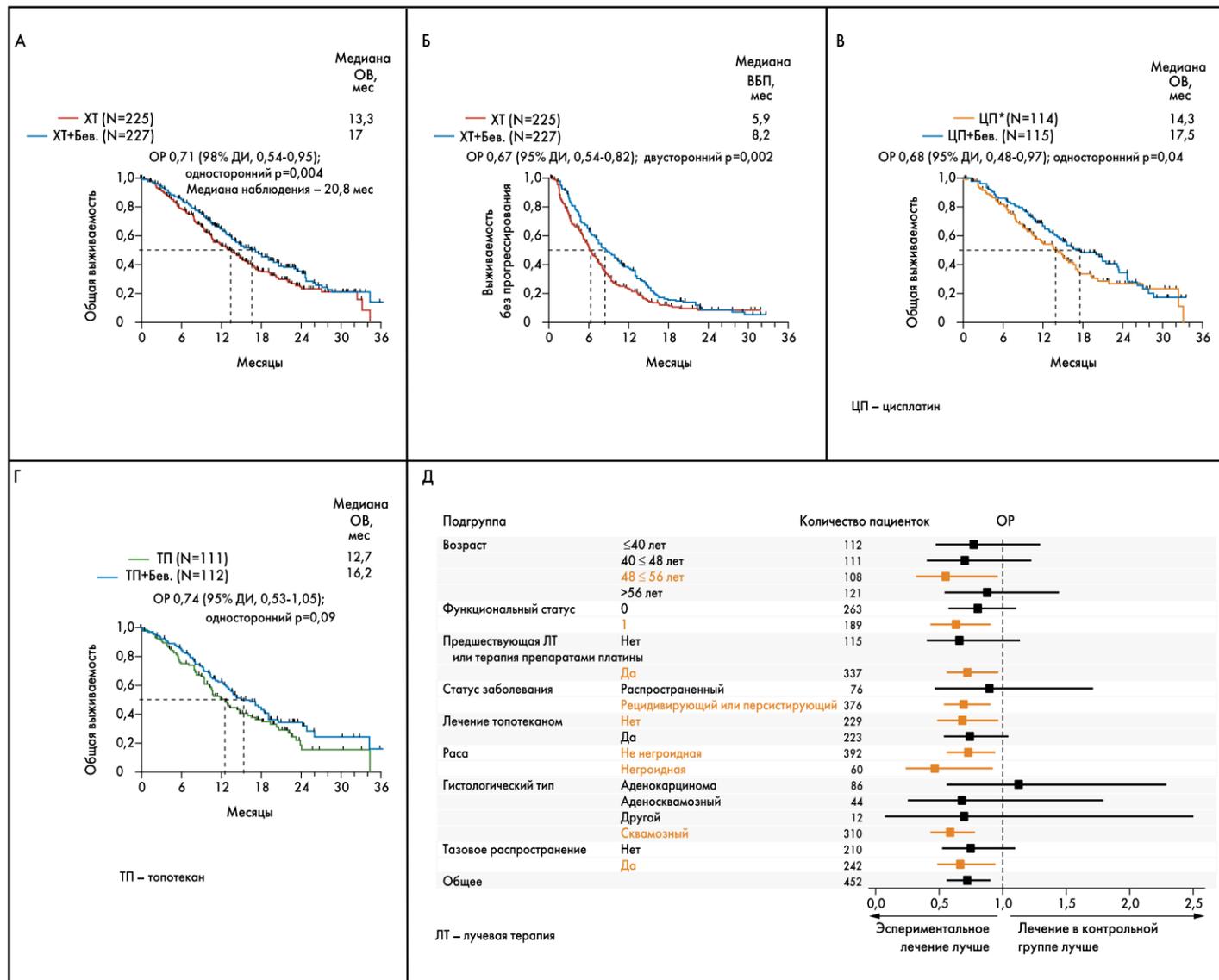


Рис. 1. Показатели общей и беспродвижной выживаемости пациенток, включенных в исследование GOG 240, а также выявленные прогностические факторы эффективности бевацизумаба

Продолжение на стр. 32.

# Бевацизумаб при раке шейки матки

Первый за последние десять лет метод лечения, позволяющий увеличить продолжительность жизни женщин [1]

Продолжение. Начало на стр. 31.

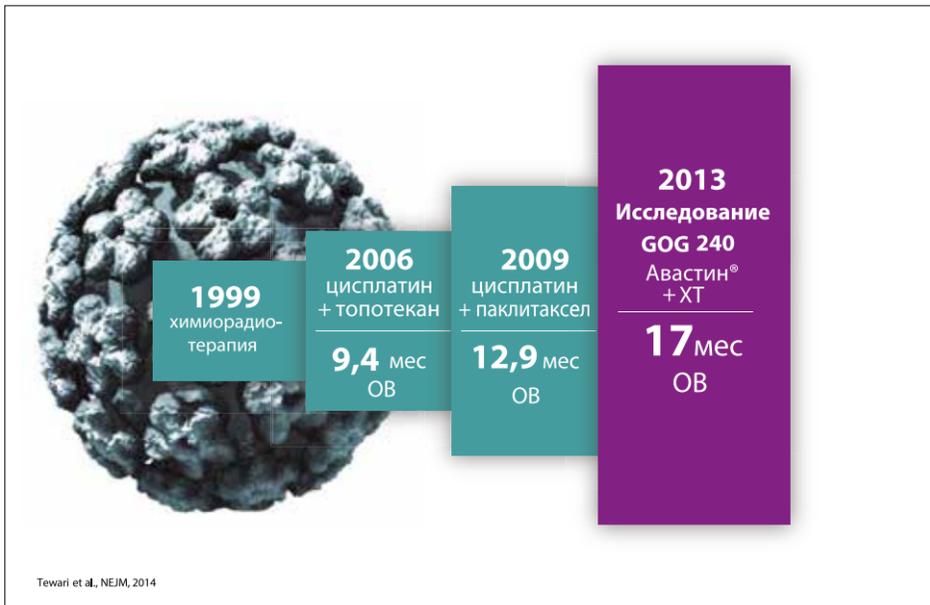


Рис. 2. Увеличение общей выживаемости при РШМ

и паклитаксела в дозе 135 или 175 мг на 1 м<sup>2</sup>. Второй режим включал в себя топотекан в дозе 0,75 мг на 1 м<sup>2</sup> в дни с 1-го по 3-й плюс паклитаксел в дозе 175 мг на 1 м<sup>2</sup> в день 1-й. Каждый из этих режимов был изучен отдельно, а также с добавлением бевацизумаба в дозе 15 мг на 1 кг массы тела на 1-й день каждого цикла). Циклы терапии повторялись через каждые 21 день до прогрессирования заболевания, развития неприемлемых токсических эффектов либо подтвержденного полного ответа на лечение.

Исследование GOG 240 проводилось с использованием 2×2 факторного дизайна, позволяющего определить, способствует ли сочетание ХТ с бевацизумабом и/или комбинация, не содержащая препаратов платины (топотекан + паклитаксел), улучшению ОВ у женщин с рецидивирующим/персистирующим и метастатическим РШМ.

Среднее количество курсов лечения для пациенток, получавших только ХТ, составило 6 (диапазон от 0 до 30); среди получавших ХТ в комбинации с бевацизумабом этот показатель составил 7 (диапазон от 0 до 36). Прекратили лечение в рамках исследования 97% пациенток; наиболее распространенной причиной было прогрессирование заболевания (у 51% больных, получавших ХТ, и у 38%, получавших ХТ в комбинации с бевацизумабом).

## Эффективность лечения

К моменту проведения первичного анализа 62% пациенток были живы, средняя продолжительность периода наблюдения составляла 12,5 мес. По сравнению с комбинацией цисплатин-паклитаксел (с бевацизумабом или без него), применение комбинации топотекана и паклитаксела было связано со значительно более высоким риском прогрессирования (относительный риск – ОР – 1,39; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,09-1,77), но не оказывало существенного влияния на ОВ (ОР смерти 1,20; 99% ДИ 0,82-1,76). Кроме того, у пациенток, получавших только ХТ, не наблюдалось значительных различий в смертности между подгруппой, ранее получавшей препараты платины (ОР 1,18; 95% ДИ 0,84-1,65) и без предшествующего воздействия препаратов платины (ОР 1,35; 95% ДИ 0,68-2,69).

При медиане наблюдения 20,8 мес был зарегистрирован 271 случай смерти (60% от общего объема популяции, включенной в исследование). Добавление бевацизумаба значительно улучшало медиану ОВ как по сравнению с ХТ (17 мес по сравнению с 13,3 мес; ОР смерти 0,71; 98% ДИ 0,54-0,95) (рис. 1А). Также наблюдалось значительное

улучшение ВВП (8,2 против 5,9 мес; ОР прогрессирования заболевания 0,67; 95% ДИ 0,54-0,82) (рис. 1Б).

Частота ответа на лечение была значительно выше среди пациенток, получавших бевацизумаб, чем в группе, не получавшей таргетную терапию (48 против 36%) (относительная вероятность ответа 1,35; 95% ДИ 1,08-1,68; p=0,008, двухсторонний тест).

Полный ответ на лечение в группе, получавшей бевацизумаб, отмечен у 28 пациенток, в группе ХТ – у 14 (p=0,03). Лечение было прекращено у 21 пациентки. Применение схемы цисплатин-паклитаксел-бевацизумаб, по сравнению со схемой цисплатин-паклитаксел, было связано с ОР смерти 0,68 (95% ДИ 0,48-0,97) (рис. 1В). Общий ответ на лечение составил 50% (цисплатин-паклитаксел-бевацизумаб) и 45% (цисплатин-паклитаксел) (p=0,51, двухсторонний тест), полный ответ имели 17 и 9 пациенток соответственно.

Режим топотекан-паклитаксел-бевацизумаб, по сравнению с режимом топотекан-паклитаксел, был связан с ОР смерти 0,74 (95% ДИ 0,53-1,05) (рис. 1Г). Уровень ответа составлял 47% (топотекан-паклитаксел-бевацизумаб) и 27% (топотекан-паклитаксел) (p=0,002, двухсторонний тест), полный ответ отмечен у 11 и 5 пациенток соответственно.

В ходе исследования было выявлено несколько значимых прогностических факторов. Преимущество лечения бевацизумабом также наблюдается при анализе подгрупп в зависимости от возраста, функционального статуса, расы, плоскоклеточного гистологического типа, статуса в отношении предварительного получения препаратов платины, рецидивирующего или распространенного заболевания и тазового расположения опухоли (рис. 1Д).

Следует отметить: дальнейший анализ результатов исследования показал, что преимущества, предоставляемые включением бевацизумаба в схему лечения, оказались устойчивыми и после 50 мес наблюдения, о чем свидетельствует сохраняющееся разделение кривых выживаемости.

## Безопасность

Безопасность лечения отслеживали в течение каждого цикла. Дозу бевацизумаба в процессе лечения изменяли только в том случае, если масса тела пациентки изменялась более чем на 10%. Если проведение ХТ задерживалось из-за низкого абсолютного количества нейтрофилов или тромбоцитопении, бевацизумаб также не применялся. Терапия бевацизумабом могла быть отложена или прекращена в зависимости

от возникновения, продолжительности и тяжести неконтролируемой артериальной гипертензии (систолическое артериальное давление >150 мм рт. ст. или диастолическое >100 мм рт. ст.), протеинурии (соотношение белок-креатинин  $\geq 3,5$ ), артериального или венозного тромбоза, коагулопатии, нарушения кишечной проходимости или непроходимости.

В таблице представлена частота побочных эффектов, которые потенциально могут быть связаны с терапией бевацизумабом. Гипертензия 2-й степени или выше была наиболее распространенным нежелательным эффектом у пациенток, получавших бевацизумабсодержащий режим, по сравнению с пациентками, получавшими только ХТ (25 против 2%, p=0,001), но ни одна пациентка не прервала лечение бевацизумабом из-за гипертензии.

В группе, получавшей бевацизумаб, отмечена достоверно большая частота развития гастроинтестинальных фистул (6% против 0 в группе сравнения) и тромбоэмболических осложнений (8% против 1 в группе сравнения). Не было достоверных различий по частоте развития нейтропении и болевого синдрома между группами. Кровотечения в желудочно-кишечном тракте и мочеполовой системе были редкими, признаков кровотечения в центральной нервной системе не обнаружено. Фатальные побочные эффекты развились у 4 пациенток (1,8%), которые получали ХТ и бевацизумаб (p=0,1). В целом наблюдаемые побочные эффекты были подобны таковым, отмечавшимся в других исследованиях с применением бевацизумаба.

## О препарате Авастин®

Ингибирование VEGF с помощью бевацизумаба эффективно в сочетании с широким спектром химиотерапевтических препаратов и других видов противоопухолевого лечения с ограниченным дополнительным воздействием на побочные эффекты. Благодаря этому препарату антиангиогенная терапия стала одной из фундаментальных основ современного лечения рака.

С момента первоначального утверждения в США для лечения распространенного колоректального рака в 2004 г. бевацизумаб стал первым препаратом антиангиогенной терапии, получившим широкое распространение для лечения онкологических пациентов.

Продолжается расширение показаний к его применению на основании новых полученных доказательств его эффективности (увеличение ОВ и/или ВВП) при ряде опухолей. Авастин® одобрен в ЕС при поздних стадиях рака молочной железы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, рака почки, яичников,

## В Украине Авастин® утвержден к применению по шести показаниям:

- лечение метастатического колоректального рака в сочетании с ХТ на основе препаратов фторпиримидина;
- лечение метастатического рака молочной железы;
- лечение распространенного нерезектабельного, метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака легкого, за исключением преимущественно плоскоклеточного рака легкого, в сочетании с ХТ на основе препаратов платины;
- лечение распространенного и/или метастатического почечноклеточного рака, чувствительного к препаратам платины, в качестве 1-й линии терапии в комбинации с интерфероном альфа-2а;
- лечение распространенного эпителиального рака яичника, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины в качестве 1-й линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитаксолом. Лечение рецидивирующего эпителиального рака яичника, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины у взрослых, которые получили не более двух предшествующих режимов ХТ и ранее не получали анти-VEGF терапии;
- лечение персистирующего, рецидивирующего или метастатического РШМ в комбинации с паклитаксолом и цисплатином, или паклитаксолом и топотеканом в качестве альтернативы – для пациентов, которые не могут получить терапию препаратами платины. Это показание утверждено в Украине 18 мая текущего года.

РШМ. Помимо аналогичных показаний, данный препарат одобрен в США и более чем 60 других странах для лечения пациентов с прогрессирующей глиобластомой (после предшествующей терапии). Сегодня исследуются возможности применения бевацизумаба при более чем 50 типах опухолей в рамках около 500 текущих клинических испытаний, и уже свыше 1,5 млн пациентов во всем мире прошли лечение этим препаратом.

## Литература

1. <http://www.roche.com/media/store/releases/medcor-2015-04-08.htm>
2. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J. et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. New England Journal of Medicine, 2014; 370: 734-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748.
3. Бюллетень Національного канцер-реєстру № 17 – «Рак в Україні, 2014-2015».
4. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
5. NCCN Guidelines Version 1.2016, Cervical Cancer.

Подготовила Катерина Котенко

Распространенность злокачественной опухоли является главным фактором, определяющим прогноз, интенсивность и продолжительность лечения РШМ. Авторы ключевого исследования GOG 240, основываясь на полученных результатах, говорят о том, что добавление бевацизумаба к ХТ снижает риск смерти пациенток с распространенным или рецидивирующим РШМ даже в тех случаях, когда они ранее получали препараты платины или ЛТ. Достижимые благодаря назначению бевацизумаба преимущества (рис. 2) не сопровождаются существенным снижением качества жизни. Также показано, что сочетание топотекана и паклитаксела не превышало по эффективности комбинацию цисплатина и паклитаксела даже у тех пациенток, которые получали цисплатин прежде. В настоящее время бевацизумаб входит в международные руководства по ведению пациенток с РМЖ – рекомендуется его применение вместе с ХТ при рецидивирующих и первично-распространенных формах заболевания. Так, в обновленном руководстве Национальной онкологической сети США (NCCN) 2016 г. рекомендовано использование бевацизумаба в сочетании с двумя режимами химиотерапии: комбинацией паклитаксела и цисплатина либо паклитаксела и топотекана [5]. Отмечено, что цисплатин является наиболее эффективным химиопрепаратом при метастатическом РШМ. Большинство пациенток с метастатическим или рецидивирующим заболеванием получают в качестве первичного лечения цисплатин/ЛТ и впоследствии могут терять чувствительность к препаратам платины. Поэтому во второй линии терапии комбинация топотекана и паклитаксела (хотя в исследованиях и показала меньшую эффективность) рассматривается в качестве альтернативного режима для пациенток, теряющих чувствительность к цисплатину. При назначении таргетной терапии бевацизумабом необходимо учитывать соотношение пользы и риска у конкретной пациентки.

## Асоціація дитячих онкогематологів України

Укладачі: С.Б. Донська, к. мед. н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гематологія», голова Асоціації дитячих онкогематологів України, завідувач Центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», заслужений лікар України; О.А. Рижак, заступник голови Асоціації дитячих онкогематологів України, завідувач відділення трансплантації кісткового мозку Центру ДОГ і ТКМ НДСЛ «Охматдит», заслужений лікар України; Ю.Б. Базалук, лікар відділення трансплантації кісткового мозку Центру ДОГ і ТКМ НДСЛ «Охматдит»

# Профілактика та лікування грибкових інфекцій у дітей з онкогематологічними та гематологічними захворюваннями

## Клінічне керівництво

### Розділ I. Обґрунтування та доказовість

Перші рекомендації з лікування інфекцій, викликаних *Candida* та *Aspergillus* у пацієнтів з гематологічними захворюваннями, було розроблено на I Європейській конференції з лікування інфекцій при лейкемії (ECIL-1) (Herbrecht et al., Eur. J. Cancer Supplement, 2007). Потім вони були оновлені на подальших конференціях ECIL-2 і ECIL-3 (Maertens et al., Bone Marrow Transplant., 2011). На конференції ECIL-3 було складено перші рекомендації з лікування мукових інфекцій (Skiada et al., Haematologica, 2013).

Наступні оновлення у 2013 р. передбачали доповнення попередніх рекомендацій результатами аналізу нових даних, отриманих при лікуванні інфекцій, що викликає *Candida*, *Aspergillus* і *Mucorales*, у пацієнтів з гематологічними захворюваннями.

Окрім того, при оцінці ступеня обґрунтованості рекомендацій для інфекцій, викликаних *Candida* і *Aspergillus*, 5-бальна шкала (від А до Е) була замінена на 3-бальну (від А до С), яка вже використовувалася раніше для інфекцій, викликаних *Mucorales* (без зміни шкали для оцінки ступеня якості доказів – див. нижче).

Ця настанова базується на доказовій базі ECIL-1 – ECIL-5, а також на останніх рекомендаціях ESCMID (Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних хвороб), що були розроблені у 2012 та 2014 роках для лікування мікотичних інфекцій у хворих з гематологічною патологією.

У рекомендаціях наведено принципи профілактики й лікування мікотичних інфекцій у дітей під час проведення поліхіміотерапії та/або імуносупресивної терапії, а також у курсі аутологічної та аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (ТСГК) залежно від ступеня ризику розвитку небезпечних для життя пацієнта мікозів (табл.).

При адаптації вищевказаних джерел для застосування в Україні врахована також доступність проведення тих чи інших досліджень для діагностики мікозів та можливість використання зареєстрованих в Україні протигрибкових препаратів у дитячому віці. Алгоритм профілактики й лікування грибкових інфекцій у кожному окремому центрі (відділенні) має базуватися на цих рекомендаціях та обов'язково враховувати локальні додаткові фактори, а саме:

- можливість розвитку резистентних штамів грибів (особливо різновидів дріжджів) при довготривалому використанні у відділенні одного виду азолів;
- підвищення ризику розвитку системної грибкової інфекції у конкретного пацієнта за наявності додаткових умов контамінації їх спорами, як-то: участь у сільськогосподарських роботах, контакт з домашніми тваринами, проведення ремонтних робіт у місці проживання пацієнта, у відділенні або поряд тощо;
- підвищення ризику інвазії грибів в організмі: наявність центрального венозного катетера (ЦВК), довготривала (понад 2 тижні) терапія кортикостероїдами та/або комбінована терапія антибіотиками широкого спектру дії, інвазивний мікоз в анамнезі тощо.

Таблиця. Стратифікація вірогідності розвитку інвазивної грибкової інфекції в дитячій онкології/гематології та при ТСГК

Ступінь ризику	Популяція пацієнтів
Високий ризик (≥10%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гострий мієлоїдний лейкоз</li> <li>• рецидив гострого лейкозу</li> <li>• аlogenна ТСГК</li> </ul>
Низький ризик (≤5%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гострий лімфобластний лейкоз</li> <li>• неходжкінські лімфоми</li> <li>• аутологічна ТСГК</li> </ul>
Зустрічається спорадично	<ul style="list-style-type: none"> <li>• солідні пухлини у дітей</li> <li>• пухлини головного мозку</li> <li>• лімфома Ходжкіна</li> </ul>

Особливо слід пам'ятати, що одним з найважливіших факторів ризику розвитку системного мікозу є сама собою тривалість нейтропенії понад 2(!) тижні.

### Ступені обґрунтованості рекомендацій та рівні доказовості

#### Ступінь обґрунтованості рекомендацій

- А – безумовно рекомендовано до використання.
- В – використання підтримується помірно.
- С – використання підтримується мінімально.

#### Рівні доказовості

I – підтверджено результатами хоча б одного добре спланованого рандомізованого дослідження.

II – підтверджено результатами хоча б одного добре спланованого нерандомізованого клінічного дослідження, результатами когортних досліджень або аналітичних досліджень типу «випадок – контроль» (бажано за участю багатьох центрів), багатьма серіями випадків, наявними результатами неконтрольованих експериментів.

III – підтверджується точкою зору визнаних спеціалістів, базується на клінічному досвіді, описах окремих випадків, звітах експертних комісій.

### Розділ II. Профілактика мікотичних інфекцій у дітей при хіміотерапії та/або імуносупресивній терапії і під час проведення ТСГК

Залежно від ризику розвитку системного мікозу (див. табл.) ECIL-4 як первинну профілактику при лікуванні лейкозів у дітей рекомендує застосовувати такі протигрибкові препарати:

- ітраконазол (BI);
- посаконазол (VI);
- ліпосомальний амфотерицин В (BII);
- флуконазол (CI).

При цьому використання інших препаратів – мікафунгіну, вориконазолу – ще не мало рівня доказовості. Водночас при лікуванні пацієнтів з конкретним захворюванням дотримуються рекомендацій, наведених у відповідних клінічних протоколах. Так, при лікуванні хворих на гострий лімфобластний лейкоз протоколом ALL IC-BFM-2009 передбачено (при розвитку нейтропенії в дитини) профілактичне використання конвенційного амфотерицину В в альтернуючому режимі.

Обов'язково слід враховувати, що застосування препаратів азолів має обмеження при використанні у схемах поліхіміотерапії / імуносупресивної терапії алкалоїдів барвінку (вінкристину, вінбластину). За неможливості використання азолів для профілактики препаратом вибору може бути мікафунгін.

Рекомендації ESCMID'2014 щодо первинної профілактики інвазивного аспергільозу в дитячій гематології при лікуванні пацієнтів з високим ризиком передбачають використання:

- посаконазолу (AII);
- вориконазолу (AII);
- ітраконазолу (AII);
- мікафунгіну (BII);
- ліпосомального амфотерицину В (BII);
- каспофунгіну (CII) (в «Інструкції» відсутні показання до профілактичного використання).

Застосування оральних форм антимікотичних препаратів може бути обмежено у зв'язку з розвитком мукозиту та порушенням їх ентеральної абсорбції.

Рекомендації ESCMID'2012 як первинну профілактику інвазивного кандидозу в дитячій гематології при лікуванні пацієнтів з високим ризиком передбачають використання:

- мікафунгіну (AI/AII);
- посаконазолу (BII);
- вориконазолу (AI/BI);
- ітраконазолу (BII);
- ліпосомального амфотерицину В (BII).

Використання флуконазолу при інвазивних мікозах обмежено у зв'язку з його низькою ефективністю щодо пліснявих грибів і в умовах обмежених діагностичних можливостей.

Поняття вторинної профілактики передбачає обов'язкове призначення антимікотиків пацієнту, що вже мав інвазивний мікоз в анамнезі. Вибір препарату в такому випадку має бути обумовлений спектром протигрибкових препаратів, що використовувалися для лікування попереднього епізоду мікозу. (Наприклад, раніше проведене лікування вориконазолом виключає застосування флуконазолу та/або ітраконазолу як вторинну профілактику.)

### Розділ III. Емпірична протигрибкова терапія при фебрильній нейтропенії

За рекомендаціями ECIL-4, при персистенції фебрильної нейтропенії (рівень гранулоцитів <500/мкл та збереження фебрилітету протягом понад 96 год, незважаючи на призначення антибіотиків широкого спектру дії) передбачається проведення емпіричної протигрибкової терапії з використанням каспофунгіну (AI) й ліпосомального амфотерицину В (AI) та продовження антифунгальної терапії до виходу пацієнта з нейтропенії.

З огляду на можливі організаційні проблеми (відсутність цілодобової доступності лікарів – дитячих гематологів у кожному з лікувальних центрів/відділень, відсутність доступу до спеціальних методів досліджень у цілодобовому режимі, обмежений спектр медикаментів тощо), високий ризик розвитку фатальних для життя пацієнтів ускладнень, а також базуючись на довготривалому досвіді багатьох центрів в Україні та за її межами, емпіричне призначення протигрибкових препаратів при глибокій та довготривалій нейтропенії слід проводити не пізніше 72 год від початку епізоду фебрилітету.

Рекомендації ESCMID'2014 як емпіричну протигрибкову терапію передбачають використання:

- каспофунгіну (AI);
- ліпосомального амфотерицину В (BI);
- вориконазолу (BII);
- мікафунгіну (BII);
- ітраконазолу (CII) (препарат може бути корисним у випадку нетривалої нейтропенії, однак його ефективна внутрішньовенна форма на сьогодні в Україні відсутня).

### Розділ IV. Діагностика мікотичної інфекції

У діагностуванні грибкової інфекції важливими є як методи лабораторної діагностики, так і зображувальні техніки.

За рекомендаціями ECIL-3, використання звичайної рентгенографії не є показаним, оскільки негативний результат не виключає наявності легеневого мікозу. ECIL-3,4 передбачають проведення хворим з факторами ризику мультислайсової комп'ютерної томографії (КТ) легенів (товщина зрізу 1 мм) у разі збереження фебрилітету понад 96 год та/або появи клінічних ознак пневмонії (AI). При цьому зазначається, що доведення контрастування не підвищує ефективності дослідження, проте обов'язковою є оцінка результатів у цифровому форматі.

Для виявлення пізніх легених вогнищевих утворень більш інформативним є дослідження за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Для інших локалізацій грибкової інфекції переваги мають:

- КТ-дослідження:
- при грибкових синуситах;
- при ураженні черевної порожнини (за винятком ситуації з підозрою на гепатолієнальний кандидоз, де переваги має МРТ);

Продовження на стор. 34.

Укладачі: **С.Б. Донська**, к. мед. н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гематологія», голова Асоціації дитячих онкогематологів України, завідувач Центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», заслужений лікар України; **О.А. Рижак**, заступник голови Асоціації дитячих онкогематологів України, завідувач відділення трансплантації кісткового мозку Центру ДОГ і ТКМ НДСЛ «Охматдит», заслужений лікар України; **Ю.Б. Базалук**, лікар відділення трансплантації кісткового мозку Центру ДОГ і ТКМ НДСЛ «Охматдит».

# Профілактика та лікування грибкових інфекцій у дітей з онкогематологічними та гематологічними захворюваннями

## Клінічне керівництво

Продовження. Початок на стор. 33.

– МРТ-дослідження – при ураженні центральної нервової системи та орбіти.

За наявності неспецифічних змін у легенях за даними КТ ЕСІЛ-4 дає рекомендації щодо подальшого проведення бронхоскопії та/або біопсії і призначення препаратів антипліснявої дії (ВІІ).

За даними ESCMID\*2014, серед лабораторних методів досліджень для діагностики легеневого аспергільозу застосовуються пряма флуоресцентна мікроскопія (АІІ), гістологічне дослідження (АІІІ), культура на стерильних та нестерильних середовищах (АІІІІ), дослідження галактоманану на матеріалі бронхоальвеолярного лаважу та у крові (АІІ/ВІІ). Проведення полімеразної ланцюгової реакції не є рекомендованим.

### Розділ V. Кандидоз

При лікуванні кандидемії до визначення збудника в гематологічних пацієнтів ефективними є:

- каспофунгін (АІІ);
- мікафунгін (АІІ);
- ліпосомальний амфотерицин В (АІІ);
- вориконазол (ВІІ);
- конвенційний амфотерицин В (СІІ);
- флуконазол (СІІ) (необхідно враховувати можливість резистентності).

Після визначення збудника терапія здійснюється:

- 1) щодо *C. albicans*:
  - ехінокандинами (АІІ);
  - ліпосомальним амфотерицином В (ВІІ);
  - вориконазолом (СІІ);
  - флуконазолом (СІІ) (необхідно враховувати можливість резистентності);
- 2) щодо *C. glabrata*:
  - ехінокандинами (АІІ);
  - ліпосомальним амфотерицином В (ВІІ);
- 3) щодо *C. krusei*:
  - ехінокандинами (АІІІ);
  - ліпосомальним амфотерицином В (ВІІ);
  - вориконазолом (СІІ).

За наявності ЦВК вважається необхідним його видалення (рівень доказовості в гематологічних пацієнтів – ВІІ). Якщо ж це неможливо, рекомендується лікування ехінокандинами та (за наявності) ліпосомальною формою амфотерицину В (ВІІІ).

У разі розвитку інвазивного кандидозу внутрішніх органів лікування здійснюється з використанням зазначених вище препаратів до повної ліквідації клінічних проявів ураження (гепатоспленомегалії, вогнищ уражень тощо).

### Розділ VI. Аспергільоз

Лікування інвазивного аспергільозу проводиться за допомогою:

- 1-ша лінія терапії:
- вориконазолу (АІ);
  - ліпосомального амфотерицину В (ВІ);
  - комбінації вориконазолу з ехінокандином (СІІІ).

Не показано використання конвенційного амфотерицину В (АІ).

- 2-га лінія терапії:
- вориконазолу (за умови моніторингу терапевтичної концентрації та якщо пацієнт раніше не отримував препарат) (АІ);
  - каспофунгін (АІІІ);
  - ліпосомального амфотерицину В (ВІ) або ліпідного комплексу амфотерицину В (ВІІ) за умови, якщо пацієнт не отримував амфотерицин В раніше;
  - комбінованої терапії (СІІ).

Інші варіанти включають використання ітраконазолу (за умови моніторингу терапевтичної концентрації), посаконазолу (за умови моніторингу терапевтичної концентрації), а також мікафунгін (рівень доказовості не визначено).

Принципи ведення пацієнтів з інвазивним аспергільозом також передбачають можливість використання хірургічного лікування (видалення вогнищ), гранулоцитарних ростових факторів та гранулоцитарного концентрату (рівні доказовості не визначено).

### Розділ VII. Рігкісні мікози

#### 1. Мукормікоз

Лікування мукормікозу передбачає використання у 1-й лінії терапії:

- ліпосомального амфотерицину В або ліпідного комплексу амфотерицину В (ВІІ);
- посаконазолу (СІІІ);
- комбінованої терапії (СІІІ).

При цьому посаконазол рекомендується використовувати як альтернативний препарат, коли амфотерицин В є абсолютно протипоказаним.

У 2-й лінії терапії використовується:

- посаконазол (ВІІ);
- комбінація ліпідного амфотерицину В та каспофунгін (СІІІ) або
- комбінація ліпідного амфотерицину В та посаконазолу (СІІІ).

Ведення пацієнтів з мукормікозом також передбачає моніторинг поточного стану хворого й можливе хірургічне втручання (АІІ), використання гіпербаричної оксигенації, гранулоцитарних ростових факторів та гранулоцитарного концентрату (рівень доказовості не визначено).

#### 2. Фузаріоз та сцедоспоріоз

Перевага при лікуванні надається вориконазолу (ВІІ).

Ліпідні форми амфотерицину В та посаконазол є альтернативними препаратами (рівень доказовості не визначено).

### Розділ VIII. Дозування протигрибкових препаратів у педіатричній практиці

Протигрибкові препарати та їх дозування	
Флуконазол	8-12 мг/кг 1 р/добу в/в або per os
Ітраконазол	5 мг/кг/д 2 р/добу per os + МТКП*
Посаконазол	800 мг/д 2-4 р/добу per os + МТКП*
Вориконазол	Діти віком 2-12 років, діти віком 12-14 років з масою тіла <50 кг: • навантажувальна доза (протягом перших 24 год лікування) – 18 мг/кг 2 р/добу; • підтримувальна доза – 16 мг/кг 2 р/добу. Діти 12-14 років з масою тіла ≥50 кг, діти віком від 15 років незалежно від маси тіла: • навантажувальна доза – 6 мг/кг 2 р/добу; • підтримувальна доза – 4 мг/кг 2 р/добу.
Каспофунгін	50 (день 1-й – 70) мг/м <sup>2</sup> 1 р/добу в/в (max 70 мг/д)
Мікафунгін	2-4 мг/кг 1 р/добу в/в
Ліпосомальний амфотерицин В	3 (->5) мг/кг 1 р/добу в/в
Ліпідний комплекс амфотерицину В	5 мг/кг 1 р/добу в/в

\*МТКП – моніторинг терапевтичної концентрації препарату у крові.

### Розділ IX. Клінічні ситуації та антимікотики

#### 1. Первинна протигрибкова профілактика в дітей з лейкозами

Препарат	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Посаконазол	ВІ
Ітраконазол	ВІ
Ліпосомальний амфотерицин В	ВІІ
Флуконазол	СІ
Інші опції, включаючи вориконазол, мікафунгін, аерозольний ліпосомальний амфотерицин В	Немає рівня доказовості

Обережно при одночасному застосуванні: ітраконазол, або посаконазол, або вориконазол з вінкристином!  
За неможливості використання азолів для профілактики препаратом вибору може бути мікафунгін.

#### 2. Профілактика інвазивного аспергільозу в дитячій гематології:

пацієнти групи високого ризику з лейкозом de novo (гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз), рецидивом лейкозу, мієлодиспластичним синдромом, апластичною анемією тяжкого ступеня

Препарат	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Посаконазол	АІІ
Вориконазол	АІІ
Ітраконазол	АІІ
Мікафунгін	ВІІ
Ліпосомальний амфотерицин В	ВІІ
Аерозольний ліпосомальний амфотерицин В	СІІ
Каспофунгін	СІІ

#### 3. Профілактика інвазивного аспергільозу в дитячій гематології:

– алогенна ТСГК, посттрансплантаційна фаза;  
– реакція «трансплантат проти господаря», імуносупресивна терапія

Препарат	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Посаконазол	АІІ
Вориконазол	АІІ
Ітраконазол	ВІІ
Мікафунгін	ВІІІ

Ліпосомальний амфотерицин В	BII
Аерозольний ліпосомальний амфотерицин В	CIII
Каспофунгін	CIII

#### 4. Профілактика інвазивного кандидозу в дитячій гематології

Препарат	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Мікафунгін	AI (ало-ТСГК) AII (ауто-ТСГК, хіміотерапія)
Вориконазол	AI (ало-ТСГК) BI (ауто-ТСГК, хіміотерапія)
Ітраконазол	BII
Посаконазол	BII
Ліпосомальний амфотерицин В	BI (за винятком ТСГК)
Флуконазол	Використання є обмеженим через неефективність щодо пліснявих грибів, особливо за недостатніх можливостей діагностики

#### 5. Емпірична протигрибкова терапія при фебрильній нейтропенії

Препарат	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
<b>ECIL-4</b>	
Каспофунгін	AI
Ліпосомальний амфотерицин В	AI
Емпірична протигрибкова терапія до резолюції нейтропенії	BII
<b>ESCMID 2014</b>	
Каспофунгін	AI
Ліпосомальний амфотерицин В	BI
Вориконазол	BII
Мікафунгін	BII
Ітраконазол	CII
Флуконазол	Немає рівня доказовості

#### 6. Кандидоз

Терапія до визначення збудника	
Препарат	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Каспофунгін	AII

Мікафунгін	AII
Ліпосомальний амфотерицин В	AII
Ліпідний комплекс амфотерицину В	BII
Амфотерицин В дезоксихолат	CII
Флуконазол	CIII
Вориконазол	BII

#### Терапія після визначення збудника

<i>Candida spp.</i>	Препарат
<i>C. albicans</i>	Ехінокандини (AII)
	Флуконазол (CIII)
	Вориконазол (CIII)
	Ліпосомальний амфотерицин В (BII)
<i>C. glabrata</i>	Ехінокандини (AII)
	Ліпосомальний амфотерицин В (BII)
<i>C. krusei</i>	Ехінокандини (AIII)
	Вориконазол (CIII)
	Ліпосомальний амфотерицин В (BII)

#### 7. Терапія інвазивного аспергілозу

Препарат	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
<b>1-ша лінія</b>	
Вориконазол	AI
Ліпосомальний амфотерицин В	BI
Ліпідний комплекс амфотерицину В	BII
Ітраконазол	CIII
Комбінації	CIII
Проти використання – амфотерицин В дезоксихолат	AI
<b>2-га лінія</b>	
Ліпосомальний амфотерицин В	BII
Ліпідний комплекс амфотерицину В	BII
Каспофунгін	BII
Ітраконазол	CIII

Посаконазол	BII
Вориконазол	BII
Комбінації	BII

#### 8. Рідкісні мікози

Препарат	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
<b>Мукормікоз – 1-ша лінія терапії</b>	
Амфотерицин В дезоксихолат	CII
Ліпідний комплекс амфотерицину В	BII
Ліпосомальний амфотерицин В	BII
Посаконазол	CIII
Комбінації	CIII
<b>Мукормікоз – 2-га лінія терапії</b>	
Посаконазол	BII
Комбінація ліпідного комплексу амфотерицину В та каспофунгін	BIII
Комбінація ліпідного комплексу амфотерицину В та посаконазолу	BIII

#### Розділ X. Антимікотики та клінічні ситуації

##### 1. Флуконазол

Клінічна ситуація	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Первинна профілактика	CI
Емпірична терапія фебрильної нейтропенії	CIII
Кандидемія до ідентифікації <i>Candida</i>	CIII
Кандидемія після ідентифікації <i>Candida</i>	CIII

##### 2. Ітраконазол

Клінічна ситуація	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Первинна профілактика	BI
Емпірична терапія фебрильної нейтропенії	CII
Профілактика інвазивного аспергілозу	AII/BII
Інвазивний аспергілоз, 1-ша лінія	CIII

Продовження на стор. 36.

Укладачі: **С.Б. Донська**, к. мед. н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гематологія», голова Асоціації дитячих онкогематологів України, завідувач Центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», заслужений лікар України; **О.А. Рижак**, заступник голови Асоціації дитячих онкогематологів України, завідувач відділення трансплантації кісткового мозку Центру ДОГ і ТКМ НДСЛ «Охматдит», заслужений лікар України; **Ю.Б. Базалук**, лікар відділення трансплантації кісткового мозку Центру ДОГ і ТКМ НДСЛ «Охматдит»

# Профілактика та лікування грибкових інфекцій у дітей з онкогематологічними та гематологічними захворюваннями

## Клінічне керівництво

Продовження. Початок на стор. 33.

3. Посаконазол	
Клінічна ситуація	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Первинна профілактика кандидозу	VI, обережно при одночасному застосуванні з вінкристином!
Профілактика інвазивного аспергілозу в дітей з групи високого ризику	AII
Профілактика інвазивного кандидозу в дітей з групи високого ризику	BII
Інвазивний аспергілоз, терапія порятунку	BII
Мукормікоз, 1-ша лінія	CIII
Мукормікоз, терапія порятунку	+ Ліпідний комплекс амфотерицину В – BIII

4. Вориконазол	
Клінічна ситуація	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Первинна профілактика	Немає рівня доказовості, обережно при одночасному застосуванні з вінкристином!
Терапія фебрильної нейтропенії	BII
Профілактика інвазивного аспергілозу в дітей з групи високого ризику	AII
Інвазивний аспергілоз, 1-ша лінія	AI
Інвазивний аспергілоз, терапія порятунку	BII
Кандидемія до ідентифікації <i>Candida</i>	BII
Кандидемія після ідентифікації <i>Candida</i>	CIII

5. Амфотерицин В дезоксихолат	
Клінічна ситуація	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Первинна профілактика	Немає рівня доказовості
Кандидемія до ідентифікації <i>Candida</i>	CII
Інвазивний аспергілоз	Проти застосування – AI

6. Ліпідний комплекс амфотерицину В	
Клінічна ситуація	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Кандидемія до ідентифікації <i>Candida</i>	BII
Кандидемія при неможливості видалення ЦВК	+/- Ехінокандини – BIII
Інвазивний аспергілоз, 1-ша лінія	BII
Інвазивний аспергілоз, терапія порятунку	BII
Мукормікоз, 1-ша лінія	BII
Мукормікоз, терапія порятунку	+ Каспофунгін або посаконазол – BIII

7. Ліпосомальний амфотерицин В	
Клінічна ситуація	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Первинна профілактика	BII
Терапія фебрильної нейтропенії	AI/BI
Кандидемія до ідентифікації <i>Candida</i>	AII
Кандидемія після ідентифікації <i>Candida</i>	BII
Кандидемія при неможливості видалення ЦВК	+/- Ехінокандини – BIII
Профілактика інвазивного аспергілозу	BIII
Інвазивний аспергілоз, 1-ша лінія	BI
Інвазивний аспергілоз, терапія порятунку	BII

8. Каспофунгін	
Клінічна ситуація	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Терапія фебрильної нейтропенії	AI
Кандидемія до ідентифікації <i>Candida</i>	AII
Кандидемія після ідентифікації <i>Candida</i>	AII/AIII
Кандидемія при неможливості видалення ЦВК	+/- Ліпосомальні форми амфотерицину В – BIII
Профілактика інвазивного аспергілозу в дітей групи високого ризику	CII/CIII
Інвазивний аспергілоз, терапія порятунку	BII
Мукормікоз, терапія порятунку	+ Ліпідний комплекс амфотерицину В – BIII

9. Мікафунгін	
Клінічна ситуація	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Первинна профілактика	Немає рівня доказовості. Мікафунгін може бути препаратом вибору при неможливості використання азолів
Терапія фебрильної нейтропенії	BII
Профілактика інвазивного кандидозу	AI
Кандидемія до ідентифікації <i>Candida</i>	AII
Кандидемія після ідентифікації <i>Candida</i>	AII/AIII
Кандидемія при неможливості видалення ЦВК	+/- Ліпосомальні форми амфотерицину В – BIII
Профілактика інвазивного аспергілозу	BII/BIII

10. Комбінована терапія	
Клінічна ситуація	Ступінь обґрунтованості та рівень доказовості
Кандидемія при неможливості видалення ЦВК	BIII Ехінокандини + ліпідні форми амфотерицину В
Інвазивний аспергілоз, 1-ша лінія	CIII Різні комбінації
Інвазивний аспергілоз, терапія порятунку	BII Різні комбінації
Мукормікоз, терапія порятунку	BIII Ліпідний комплекс амфотерицину В + каспофунгін або посаконазол

### Література

- Cordonnier C., Calandra T. The first European conference on infections in leukaemia: why and how? Eur J Cancer 2007; 5 (suppl 2): 2-4.
- Maertens J., Marchetti O., Herbrecht R. et al. and the Third European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL-3 – 2009 update. Bone Marrow Transplant 2011; 46: 709-18.
- Hope W.W., Castagnola E., Groll A.H. et al., ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (suppl. 7): 38-52.
- 2013 – Update of the ECIL Guidelines for Antifungal Therapy in Leukemia and HSCT Patients (ECIL-5). September 19-21, 2013.
- Skiaada A., Lanterrier F., Groll A.H. et al. and the European Conference on Infections in Leukemia. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). Haematologica 2013; 98: 492-504.
- Andreas H. Groll et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. Lancet Oncol 2014; 15: 327-40.
- 2014 ESCMID Aspergillus Guidelines, May 10-13, 2014.

## ПРЕС-РЕЛІЗ

# Обинутузумаб в сочетании с бендамустином одобрен в Европейском Союзе для пациентов с фолликулярной лимфомой, получавших лечение ранее

**На основании результатов исследования III фазы Европейская комиссия утвердила таргетный препарат обинутузумаб (Газива®) в сочетании с химиотерапией бендамустином и последующей поддерживающей терапией обинутузумабом для лечения пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ). Этот режим одобрен для больных, которые не ответили на терапию ритуксимабом (Мабтера®) либо другими ритуксимаб-содержащими препаратами, или у которых заболевание прогрессировало в период до 6 мес после завершения терапии ритуксимабом.**

Утверждение обинутузумаба Европейской комиссией базируется на результатах основного исследования III фазы GADOLIN, которое показало, что применение обинутузумаба в сочетании с бендамустином и последующей поддерживающей монотерапией обинутузумабом привело к сокращению риска прогрессирования заболевания или смерти (выживаемость без прогрессирования – ВБП) на 52% (относительный риск – ОР – 0,48; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,34-0,68;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с монотерапией бендамустином по оценке независимого наблюдательного комитета. По оценке исследователей, медиана ВБП на фоне режима с включением обинутузумаба более чем вдвое превысила таковую по сравнению с монотерапией бендамустином (29,2 мес против 13,7 мес; ОР=0,48; 95% ДИ 0,35-0,67;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, у пациентов, получавших режим с включением обинутузумаба, также наблюдалось снижение риска смерти на 38% (ОР=0,62; 95% ДИ 0,39-0,98) по сравнению с теми, кто получал монотерапию бендамустином.

Как заявила доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош» Сандра Хорнинг, утверждение обинутузумаба является важной вехой в лечении людей с фолликулярной лимфомой в Европе. Для тех больных, у которых не наблюдается прочного терапевтического эффекта на фоне применения ритуксимаб-содержащих режимов, обинутузумаб в сочетании с бендамустином является важным новым вариантом лечения, снижающим риск прогрессирования заболевания или смерти более чем в 2 раза.

Фолликулярная лимфома – самая распространенная индолентная форма неходжкинских лимфом (НХЛ), составляющая около 1/5 всех случаев НХЛ [1]. Данное заболевание считается неизлечимым и имеет рецидивирующий характер. Ежедневно в странах Европы этот тип НХЛ диагностируется более чем у 50 человек. По приблизительным оценкам, ежегодно во всем мире впервые диагностируется свыше 75 000 случаев ФЛ [2]. Частота ответа на первоначальную ритуксимаб-содержащую терапию ФЛ, которая в настоящее время является стандартом оказания медицинской помощи таким больным, превышает 90%. Однако поскольку заболевание остается некурабельным, со временем развиваются рецидивы [3, 4]. При каждом рецидиве заболевание все тяжелее поддается лечению, а если пациент не отвечает на 1-ю линию терапии либо рецидивы развиваются во время терапии ритуксимабом или в пределах 6 мес после ее завершения, ему необходимо альтернативное лечение. Такие пациенты часто имеют плохой прогноз, и доступные для них терапевтические опции ограничены [5].

После текущего утверждения обинутузумаб одобрен в Европе для лечения двух распространенных видов онкогематологических заболеваний. Как известно, обинутузумаб был утвержден в сочетании

с хлорамбуцилом для пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ), ранее не получавших лечение и имеющих сопутствующие заболевания, которые не позволяют им получать терапию на основе полной дозы флударабина. Это утверждение стало возможным благодаря основному исследованию CLL11, в ходе которого сочетание обинутузумаба с хлорамбуцилом показало более высокую эффективность по сравнению с ритуксимабом в сочетании с хлорамбуцилом или монотерапией хлорамбуцилом.

В феврале текущего года обинутузумаб (Газива®) в сочетании с последующей терапией бендамустином получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для пациентов с ФЛ, которые не реагируют на ритуксимаб-содержащий режим.

### О клиническом исследовании GADOLIN

Открытое многоцентровое рандомизированное исследование III фазы GADOLIN посвящено изучению эффективности терапии обинутузумабом в сочетании с бендамустином и последующей поддерживающей терапией обинутузумабом до прогрессирования заболевания или на срок до 2 лет. Группа сравнения в этом исследовании получала монотерапию бендамустином. В исследование GADOLIN были включены 396 пациентов с индолентными НХЛ, в том числе 321 пациент с ФЛ, у которых заболевание прогрессировало на фоне терапии ритуксимабом или в течение 6 мес после нее.

Первичной конечной точкой исследования GADOLIN являлась ВБП по оценке независимого наблюдательного комитета, вторичными конечными точками стали ВБП по оценке исследователей, лучший общий ответ, полный ответ, частичный ответ, продолжительность ответа, общая выживаемость и профиль безопасности терапии.

Оценка результатов исследования в группе пациентов с ФЛ показала следующее.

- ▶ Режим с включением обинутузумаба улучшал ВБП по сравнению с монотерапией бендамустином по оценке независимого комитета. Медиана ВБП не была достигнута у тех пациентов, которые получают обинутузумаб, тогда как на фоне бендамустина этот показатель составил 13,8 мес.
- ▶ Показатель ВБП по оценке исследователей согласуется с таковым по оценке независимого комитета и более чем в 2 раза превышает таковой при монотерапии бендамустином (29,2 мес против 13,7 мес; ОР=0,48; 95% ДИ 0,35-0,67;  $p < 0,0001$ ). Режим с включением обинутузумаба также уменьшил риск смерти (увеличил общую выживаемость) на 38% по сравнению с монотерапией бендамустином на основе анализа, проведенного спустя 8 мес после первичного анализа (ОР=0,62; 95% ДИ 0,39-0,98). Медиана общей выживаемости не была достигнута в обеих группах сравнения.
- ▶ Наиболее распространенными неблагоприятными событиями 3-4 степени, которые наблюдались по крайней мере у  $\geq 2\%$  пациентов в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения, были: снижение количества лейкоцитов (33 против 26%), реакции, связанные с инфузией (11 против 6%), и инфекции мочевых путей (3 против 0%).

### Обинутузумаб в онкогематологии

Обинутузумаб представляет собой моноклональное гликоинжиниринговое антитело, взаимодействующее с рецептором CD20, который экспрессируется на некоторых В-лимфоцитах, но не на стволовых

клетках или клетках плазмы. Обинутузумаб обладает способностью уничтожать целевые В-лимфоциты как непосредственно, так и вместе с иммунной системой организма. В Европейском Союзе и Швейцарии препарат обинутузумаб присутствует под торговой маркой Газиваро (Gazyvaro®), в других странах, включая США, – как Газива (Gazyva®).

В настоящее время обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом утвержден более чем в 70 странах мира для применения при ХЛЛ. Утверждение было основано на исследовании CLL11, которое показало значительное улучшение ряда клинических исходов ХЛЛ, в том числе ВБП, частоты общего ответа, полного ответа и минимальной остаточной болезни на фоне обинутузумаб-содержащего режима по сравнению с ритуксимаб-содержащим режимом.

Кроме того, недавно было объявлено, что исследование III фазы III GALLIUM, в которое вошли лица, ранее не получавшие лечения ФЛ, достигло своей первичной конечной точки. В исследовании GALLIUM лечение обинутузумабом в сочетании с режимом СНОР, СVP или бендамустином и последующей монотерапией обинутузумабом сравнивалось с комбинацией ритуксимаба и химиотерапией с последующим поддерживающим лечением ритуксимабом. Оценивалась эффективность и безопасность этих режимов. Промежуточный анализ результатов этого исследования показал, что лечение на основе обинутузумаба обеспечивает преимущество в отношении ВБП по сравнению с ритуксимаб-содержащим режимом. Профиль неблагоприятных событий, развивающихся на фоне лечения обинутузумабом или ритуксимабом, согласуется с таковым, наблюдавшимся в предыдущих клинических исследованиях, когда каждый из указанных таргетных препаратов применялся в комбинации с различными химиопрепаратами. Результаты исследования GALLIUM будут вскоре представлены широкой медицинской обществу, а также переданы на рассмотрение в регуляторные органы на предмет утверждения.

**Сегодня обинутузумаб изучается в рамках большой клинической программы, к которой относится много исследований, в том числе клиническое исследование III фазы GOYA. В последнем сравнивается обинутузумаб или ритуксимаб в сочетании с режимом СНОР в 1-й линии терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Кроме того, в настоящее время планируются или проводятся многочисленные исследования эффективности применения обинутузумаба в сочетании с другими уже утвержденными или исследуемыми препаратами, в том числе с иммунотерапией и ингибиторами тирозинкиназ, при целом ряде онкологических заболеваний крови.**

### Литература

1. Shankland K.R., Armitage J.O., Hancock B.W.: Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 380 (9844): 848-57, 2012.
2. Ferlay J. et al. GLOBOCAN2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
3. Dotan E., Aggarwal M.D. et al. Impact of Rituximab (Rituxan) on the Treatment of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. Pharmacy & Therapeutics. 2010; 35(3): 148-157.
4. Salles G.A., Morschhauser F. et al. Obinutuzumab (GA101) in Patients With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Results From the Phase II GAUGUIN Study. Journal of Clinical Oncology. 2013. 31(23): 2920-2926.
5. Sehn L., Chua N.S. et al. GADOLIN: Primary results from a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. ASCO 2015 Chicago Abstract LBA8502.

Перевод с англ. и адаптация Катерины Котенко

# NeoSphere

эффективность и безопасность применения пертузумаба в комбинации с трастузумабом в неoadьюванте у женщин с местнораспространенным, воспалительным или ранним HER2-положительным раком молочной железы

## 5-летний анализ результатов исследования

В мае текущего года были опубликованы результаты пятилетнего наблюдения пациенток с местнораспространенным, воспалительным или ранним HER2-положительным (HER2+) раком молочной железы (PMЖ), получавших неoadьювантную терапию пертузумабом и трастузумабом в рамках многоцентрового открытого рандомизированного исследования II фазы NeoSphere. В этом исследовании впервые в истории медицины применялось двойное таргетное воздействие на рецептор эпидермального фактора роста. Попытка сочетать два вида моноклональных антител стала важной вехой в лечении PMЖ, в том числе воспалительного подтипа этого заболевания.

Эффективность трастузумаба в лечении HER2+ PMЖ послужила стимулом для поиска новых комбинаций HER2-направленной терапии. Пертузумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, препятствующее димеризации домена HER2. В связи с тем что трастузумаб и пертузумаб имеют разные сайты связывания, они способны проявлять взаимодополняющий эффект. В то время как трастузумаб блокирует расщепление HER2 и подавляет лиганднезависимый сигнальный путь, пертузумаб воздействует путем ингибирования лигандзависимого сигнала, препятствуя образованию димеров между HER2-рецепторами и другими рецепторами семейства HER (EGFR/HER1, HER3 и HER4). Оба таргетных препарата также индуцируют антителозависимый клеточно-опосредованный цитотоксический эффект.

Неoadьювантный режим идеально подходит для быстрой проверки эффективности новых комбинаций HER2-направленной терапии: получение данных о патологическом ответе на лечение служит суррогатным маркером долгосрочной эффективности. Таким образом, исследование NeoSphere является новаторским не только за счет использования комбинации двух таргетных препаратов, поразному воздействующих на одну мишень: оно также демонстрирует потенциал неoadьювантного режима в изучении новых лекарственных средств.

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании NeoSphere приняли участие ранее не получавшие лечения женщины с местнораспространенным, воспалительным или ранним HER2+ PMЖ. В период с 17 декабря 2007 г. по 22 декабря 2009 г. в исследование были включены 417 пациенток из 59 медицинских центров 16 стран мира. Все пациентки распределялись путем рандомизации на 4 группы: А (n=107), В (n=107), С (n=107) и D (n=96). По исходным характеристикам группы были хорошо сбалансированы (табл. 1).

В рамках исследования пациентки получили 4 курса неoadьювантной терапии по схемам:

- трастузумаб (8 мг/кг нагрузочной дозы, затем 6 мг/кг каждые 3 недели) плюс доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели с увеличением дозы до 100 мг/м<sup>2</sup> при условии хорошей переносимости (группа А);
- пертузумаб (840 мг нагрузочной дозы, затем 420 мг каждые 3 недели) и трастузумаб в комбинации с доцетакселом (группа В);
- пертузумаб и трастузумаб (группа С);
- пертузумаб и доцетаксел (группа D).

Средняя интенсивность дозы доцетаксела была очень близка к максимальной запланированной дозе 31,25 мг/м<sup>2</sup> в неделю во всех группах. Подавляющее большинство пациенток успешно завершили предусмотренные 17 курсов трастузумаба. Частота случаев отсрочки, замедления, прерывания или прекращения введения трастузумаба и доцетаксела была незначительна и сопоставима между группами.

После хирургического лечения пациентки получали дополнительно 3 цикла химиотерапии по режиму FEC (5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup>, эпирубицин 90 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) каждые 3 недели (пациентки в группе С получили 4 цикла доцетаксела до начала FEC) и трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 недели до завершения годовичного курса лечения – в общей сложности 17 циклов.

Первичной конечной точкой в исследовании был патологический полный ответ на лечение (ППО). Вторичными конечными точками, результаты относительно которых обнаружены в последнем анализе, являлись 5-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), проанализированная в популяции пациенток, получивших лечение (intention-to-treat, ИТТ), и выживаемость без

признаков заболевания (у прооперированных больных). Исследование NeoSphere завершилось 22 сентября 2014 г. (последняя пациентка, последнее посещение). На момент первичного анализа у 87 пациенток заболевание прогрессировало либо наступила смерть.

### Результаты первичного анализа

Большинство пациенток достигли объективного ответа (полный или частичный ответ) после получения неoadьювантной терапии. Наиболее выраженный клинический ответ был зарегистрирован в группе В, где применялась двойная блокада рецепторов HER2. В этой же группе выявлено и наибольшее количество пациенток, у которых не определялись опухолевые клетки в лимфоузлах при хирургическом вмешательстве и которые впоследствии достигли ППО.

ППО был отмечен у 31 из 107 женщин (29%; 95% доверительный интервал – ДИ – 20,6-38,5), получавших терапию трастузумабом и доцетакселом (группа А), по сравнению с 49 из 107 (45,8%; ДИ 36,1-55,7), получавших комбинацию пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела (группа В, p=0,0141). Для сравнения, ППО достигли 23 из 96 женщин (24%; ДИ 15,8-33,7), получавших пертузумаб и доцетаксел (группа D), и 18 из 107 (16,8%; ДИ 10,3-25,3), получавших антитела без химиотерапии (группа С, табл. 2).

Меньшая частота достижения ППО отмечена при гормон-рецептор-положительных опухолях, что соответствует результатам предшествующих исследований. Среди пациенток с отрицательным гормональным статусом опухоли ППО были отмечены у 36 из 57 женщин (63,2%), получавших оба таргетных анти-HER2 препарата и химиотерапию (группа В). В группе С (без химиотерапии) ППО развивался у 15 из 55 (27,3%) пациенток с отрицательным гормональным статусом опухоли, превышая показатели, достигнутые у больных с гормон-рецептор-положительными опухолями во всех группах исследования.

В соответствии с решением исследователей, небольшое количество пациенток имели недостаточный клинический ответ во время получения неoadьювантной терапии. При этом количество таких случаев было выше в группе С, где пациентки получали антитела без химиотерапии: не зарегистрировано случаев недостаточного ответа в группе А, 1 (0,9%) случай в группе В, 7 (6,5%) – в группе С и 1 (1%) – в группе D.

Наиболее распространенными побочными эффектами, развивавшимися на фоне неoadьювантной терапии, были алопеция, нейтропения, диарея, тошнота, усталость, сыпь, воспаление слизистых оболочек. Большинство побочных эффектов были 1-2-й степени. Наиболее распространенными побочными эффектами 3-й степени или выше были нейтропения, фебрильная нейтропения и лейкопения, которые считаются связанными с терапией доцетакселом. Частота фебрильной нейтропении составила 7-8% в группах А, В, и D; ни одна пациентка не имела фебрильной нейтропении в группе С (не получавшей доцетаксел). Общая частота неблагоприятных событий класса 3 или выше была самой низкой в группе С – 8 (2%) из 326 событий – и колебалась в других группах от 12% (97 из 803 событий в группе В) до 14% (110 из 806 в группе А). На фоне неoadьювантной терапии количество серьезных нежелательных явлений было

Таблица 1. Основные характеристики пациенток, включенных в исследование NeoSphere

	Трастузумаб + доцетаксел (группа А; n=107)	Пертузумаб, трастузумаб, доцетаксел (группа В; n=107)	Пертузумаб + трастузумаб (группа С; n=107)	Пертузумаб + доцетаксел (группа D; n=96)
Средний возраст (лет, диапазон)	50 (32-74)	50 (28-77)	49 (22-80)	49 (27-70)
Раса, этническая группа				
Негроидная	0	2 (2%)	1 (1%)	3 (3%)
Европеидная	80 (75%)	77 (72%)	79 (74%)	61 (64%)
Монголоидная	25 (23%)	23 (21%)	22 (21%)	25 (26%)
Другая	2 (2%)	5 (5%)	5 (5%)	7 (7%)
Исполнительный статус по ECOG				
0	100 (94%)*	96 (90%)	92 (86%)	80 (83%)
1	6 (6%)*	11 (10%)	15 (14%)	16 (17%)
ER-положительный и/или PR-положительный статус	50 (47%)	50 (47%)	51 (48%)*	46 (48%)
ER-негативный и PR-негативный статус	57 (53%)	57 (53%)	55 (52%)*	50 (52%)
Операбельный	64 (60%)	65 (61%)	65 (61%)	60 (63%)
Местнораспространенный	36 (34%)	32 (30%)	35 (33%)	31 (32%)
Воспалительный	7 (7%)	10 (9%)	7 (7%)	5 (5%)
Статус лимфоузлов				
N0	32 (30%)	31 (29%)*	32 (30%)	28 (29%)
N1	48 (45%)	53 (50%)*	46 (43%)	41 (43%)
N2	22 (21%)	22 (21%)*	24 (22%)	22 (23%)
N3	5 (5%)	0	5 (5%)	5 (5%)
Медиана размеров опухоли (мм) при клиническом обследовании (диапазон)	50 (20-200)	55 (20-150)	50 (20-200)	50 (0-180)

Данные представлены как количество (%), если не указано иное. ECOG – Восточная объединенная группа онкологов. ER – рецептор эстрогенов. PR – рецептор прогестерона.  
\* Данные утеряны для одной пациентки.

Таблица 2. Патологический полный ответ в популяции ИТТ в зависимости от статуса гормональных рецепторов и наличия опухолевых клеток в подмышечных лимфоузлах во время операции

	Трастузумаб + доцетаксел (группа А; n=107)	Пертузумаб, трастузумаб, доцетаксел (группа В; n=107)	Пертузумаб + трастузумаб (группа С; n=107)	Пертузумаб + доцетаксел (группа D; n=96)
ППО в ИТТ-популяции	31 (29%, 20,6-38,5)	49 (45,8%, 3,1-55,7)*	18 (16,8%, 10,3-25,3)**	23 (24%, 15,8-33,7)**
ППО при отсутствии опухолевых клеток в лимфоузлах	23 (21,5%, 14,1-30,5)	42 (39,3%, 3-49,2)	12 (11,2%, 5,9-18,8)	17 (17,7%, 10,7-26,8)
ППО при наличии опухолевых клеток в лимфоузлах	8 (7,5%, 3,3-14,2)	7 (6,5%, 2,7-13)	6 (5,6%, 2,1-11,8)	6 (6,3%, 2,3-13,1)
ППО при ER+ и/или PR+ статусе	10/50 (20%, 10-33,7)	13/50 (26%, 14,6-40,3)	3/51 (5,9%, 1,2-16,2)	8/46 (17,4%, 7,8-31,4)
ППО при ER- и PR- статусе	21/57 (36,8%, 24,4-50,7)	36/57 (63,2%, 49,3-75,6)	15/55 (27,3%, 16,1-41)	15/50 (30%, 17,9-44,6)

Данные представлены как n(%; 95% ДИ) или n/N (%; 95% ДИ).  
\*p=0,0141 vs группы А. \*\*p=0,0198 vs группы А. \*\*\*p=0,003 vs группы В.

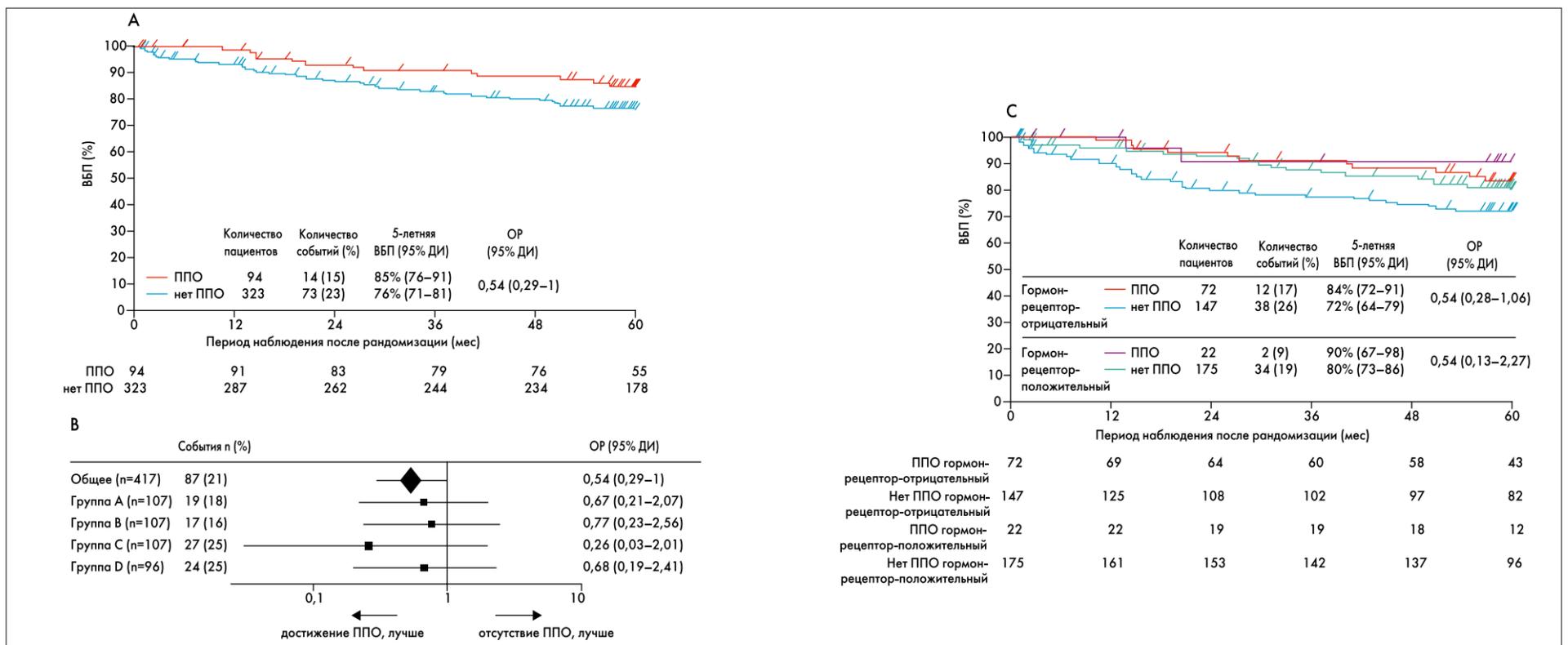


Рис. 1. Анализ подгрупп после пятилетнего наблюдения в исследовании NeoSphere: ВВП в соответствии с ППО

(А) Кривая Каплана – Мейера, отражающая ВВП в зависимости от достижения ППО для всех групп, вместе взятых. Пометки на кривой обозначают периоды, в которые были отмечены события. Зависимость рассчитана по достижении 60 мес (конец запланированного периода наблюдения). Тем не менее сводные статистические данные, представленные здесь, охватывают весь период наблюдения. Один случай позднего прогрессирования РМЖ произошел в группе, не достигшей ППО через 71 мес наблюдения; один летальный случай произошел через 76 мес наблюдения в группе, достигшей ППО, из-за состояния, не связанного с лечением или прогрессированием РМЖ (цереброваскулярное событие).

(В) Отношение рисков и 95% ДИ для ВВП в соответствии с достижением ППО для каждой отдельной группы.

(С) Кривая Каплана – Мейера, отражающая ВВП в зависимости от достижения ППО и рецепторного статуса опухоли. Один летальный случай произошел через 76 мес наблюдения в подгруппе пациенток, имеющих гормон-рецептор-отрицательную опухоль и достигших ППО. Смерть наступила в результате цереброваскулярного события, не связанного с лечением, при отсутствии признаков прогрессирования РМЖ. Еще два случая позднего прогрессирования заболевания отмечены через 63 и 71 мес наблюдения в подгруппе пациенток с гормон-рецептор-положительным РМЖ, достигших ППО.

составляемым в группах А, В и D (15–20 серьезных побочных эффектов в каждой группе, 10–17% больных), но ниже в группе С (4 серьезных побочных эффекта у 4% пациенток).

Таким образом, при проведении первичного анализа было отмечено, что применение пертузумаба и трастузумаба в сочетании с доцетакселом в неoadьювантной терапии увеличивало частоту полной морфологической ремиссии до 45,8%, то есть почти в два раза по сравнению с группой, получавшей только трастузумаб и доцетаксел. ППО достигался всего через 12 недель неoadьювантной терапии в популяции, в которой треть пациенток была с местнораспространенным заболеванием. Хотя комбинация пертузумаба и доцетаксела оказалась эффективной, сочетание химиотерапии с двойной блокадой антителами позволяло достичь наибольшей эффективности по сравнению с другими предложенными режимами. Применение двойной блокады в сочетании с доцетакселом не сопровождалось существенным увеличением побочных эффектов или кардиологического риска.

Следует особо отметить, что ППО достигнут у 17% пациенток, получавших сочетание таргетных препаратов без химиотерапии. Это позволило авторам исследования предположить, что некоторая часть HER2+ опухолей может быть ликвидирована без применения химиотерапии, что могло бы оказаться ценной клинической опцией для женщин, которым противопоказаны цитостатики. Тем не менее у трети пациенток не достигнута реакция на режим без включения цитостатика, что отчасти связывают с короткой продолжительностью неoadьювантной терапии. По мнению авторов, отсутствие ответа на комбинированную терапию антителами у значительной доли пациенток подчеркивает необходимость поиска прогностических биомаркеров, позволяющих предсказать ответ на режим, не содержащий цитостатиков.

У всех участниц исследования оценивали 16 различных биомаркеров, в том числе экспрессию, мутации *P13KCA*, *p95HER2* и экспрессию рецептора инсулиноподобного фактора роста. Несмотря на то что у ER+ подгрупп по сравнению с ER- подгруппами эти биомаркеры экспрессировались неодинаково, ни один из них не позволял прогнозировать ответ на пертузумаб.

#### Результаты пятилетнего наблюдения

На момент подведения итогов пятилетнего наблюдения 87 (21%) из 417 пациенток имели прогрессирующее заболевание или умерли. Адювантная терапия по режиму FEC была завершена у 103 (100%) из 103 пациенток в группе А, 96 (94%) из 102 в группе В, 85 (90%) из 94 в группе С и 85 (97%) из 88 в группе D. В среднем пациентки получили 3 цикла FEC (диапазон 1–3). Случаи проведения лучевой терапии на область молочной железы или подмышечные лимфоузлы, а также адьювантной гормональной терапии были равномерно распределены по группам.

Проведенный исследователями анализ подгрупп показал связь между ППО и ВВП. В целом 94 (23%) из 417 пациенток достигли ППО после лечения. Из них у 14 (15%) впоследствии отмечены случаи прогрессирования заболевания, по сравнению с 73 (23%) из 323 пациенток, которые не достигли ППО. Общая пятилетняя ВВП составила 85%

(95% ДИ 76–91) у пациенток, достигших ППО, по сравнению с 76% (95% ДИ 71–81) у пациенток, которые его не достигли (относительный риск – ОР – 0,54; 95% ДИ 0,29–1; рис. 1А). Результаты были последовательными в каждой группе (рис. 1В) как при гормон-рецептор-положительном, так и при отрицательном статусе (рис. 1С).

Пятилетние показатели ВВП составили 81% (95% ДИ 71–87) в группе А, 86% (ДИ 77–91) в группе В, 73% (ДИ 64–81) в группе С и 73% (ДИ 63–81) в группе D (ОР 0,69, 95% ДИ 0,34–1,4 для группы В против группы А; ОР 1,25, ДИ 0,68–2,3 для группы С против группы А и ОР 2,05, ДИ 1,07–3,93 для группы D против группы В). Показатели выживаемости без признаков заболевания согласуются с показателями ВВП и составили 81% (95% ДИ 72–88) в группе А, 84% (ДИ 72–91) в группе Б, 80% (ДИ 70–86) в группе С и 75% (ДИ 64–83) в группе D. Пациентки, достигшие ППО после получения неoadьювантной терапии (из всех групп, вместе взятых), имели более длительную ВВП по сравнению с теми, которые его не достигли (85%, ДИ 76–91, против 76%, ДИ 71–81, соответственно; ОР 0,54, 95% ДИ 0,29–1).

При пятилетнем анализе результатов исследования NeoSphere не выявлено новых или долгосрочных проявлений токсичности, профиль безопасности и переносимости был аналогичным по группам (в неoadьювантный и адьювантный периоды лечения). Наиболее распространенными нежелательными явлениями класса 3 или более были нейтропения, фебрильная нейтропения и лейкопения. Количество пациенток, перенесших один или несколько серьезных побочных эффектов, было одинаковым во всех группах (19–22 случая серьезных нежелательных явлений в каждой группе у 18–22% больных). Исследователи предполагают, что ППО на неoadьювантную терапию может быть ранним индикатором долгосрочного результата при раннем HER2+ РМЖ. В целом для всех групп, вместе взятых, у пациенток, достигших ППО, улучшалась ВВП. Более того, это улучшение наблюдалось в пределах каждой группы независимо от гормон-рецепторного статуса. Тем не менее, как отмечают авторы, эти результаты должны быть интерпретированы с осторожностью, поскольку было мало событий в каждой группе, что приводит к большой вариативности (широкому диапазону ДИ).

#### NeoSphere в контексте других международных исследований

Эти результаты исследования NeoSphere согласуются с данными метаанализа CTNeoBC (P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch et al., 2014) и нескольких других исследований, в которых отмечена связь между неoadьювантной анти-HER2-терапией и улучшением долгосрочных результатов лечения. В их числе – долгосрочный анализ исследования NannaH, в котором ППО был связан с улучшением бессобытийной выживаемости пациенток с эстроген-рецептор-положительными и эстроген-рецептор-отрицательными опухолями. Результаты исследования NeoALTTO показали значительное увеличение частоты ППО на фоне неoadьювантной терапии комбинацией лапатиниба и трастузумаба по сравнению с трастузумабом. Но в исследовании ALTTO не показано достоверных различий по ВВП при использовании аналогичной комбинации анти-HER2 препаратов

в адьювантном режиме. Следует отметить значительные различия в дизайне этих исследований и существенную разницу между популяциями пациенток. Анализ результатов этих двух исследований с использованием метода проведения метаанализа FDA не выявил диссонанса между результатами NeoALTTO и ALTTO, подтвердив наличие положительной связи между ППО и бессобытийной выживаемостью.

Хотя достижение ППО было связано с улучшением долгосрочных результатов лечения, у большинства пациенток (77%) в исследовании NeoSphere не удалось добиться полного ответа на лечение. Однако наличие остаточной болезни не обязательно является маркером неудачного проведения любой неoadьювантной терапии. Девятилетний анализ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 (Wolmark et al., 2001) показал, что клинический ответ (полный или частичный) коррелирует с долгосрочными результатами лечения. Поэтому важно отметить, что участницы исследования NeoSphere, не добившиеся ППО, но получавшие пертузумаб, имели, похоже, более продолжительную ВВП по сравнению с пациентками, не добившимися ППО и не получавшими пертузумаб. Эти данные свидетельствуют о том, что ППО не является единственным показателем эффективности как неoadьювантной терапии, так и пертузумаба. В настоящее время продолжается исследование III фазы APHINITY (NCT01358877), в котором исследуется пертузумаб в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в адьювантном режиме.

**В исследовании NeoSphere комбинация трастузумаба и пертузумаба с доцетакселом в неoadьювантном режиме позволила достичь ППО у 45,8% больных. Долгосрочные результаты исследования обнадеживают. Показано, что изменения в опухоли после неoadьювантной терапии позволяют сделать долгосрочный прогноз. При недостаточной эффективности неoadьювантного режима впоследствии повышается риск рецидива. Преимущества, достигнутые благодаря применению двойной блокады рецептора эпидермального фактора роста, сохраняются и через пять лет наблюдения. В целом результаты исследования NeoSphere обеспечивают новое понимание связи между глубиной ответа на лечение и долгосрочными исходами РМЖ, а также поддерживают использование ППО в качестве первичной конечной точки и раннего индикатора для будущих исследований эффективности анти-HER2-препаратов в неoadьювантном режиме.**

По заказу ООО «Рош Украина»

#### Литература

- Gianni L., Pienkowski T., Im Y.-H. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32.
- Gianni L., Pienkowski T., Im Y.-H. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial // *Lancet Oncol* 2016. Published Online May 11, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).

Подготовила Катерина Котенко



Г.И. Климяк

# Детская онкология в Украине: проблемы и пути решения

**Если говорить об организации специализированной онкологической помощи в целом, в последние годы особое внимание уделялось детской онкологии. В то же время в этой области существует целый ряд важных нерешенных проблем, актуальность которых серьезно недооценена. Об этом рассказал главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Детская онкология», заведующий научно-исследовательским отделением детской онкологии Национального института рака (НИР), кандидат медицинских наук Григорий Иванович Климяк.**

**?** Поделитесь своим впечатлением от работы секции детской онкологии в рамках XIII Съезда онкологов и радиологов Украины.

— Проблемы детской онкологии вызвали на съезде небывалый интерес. Наша аудитория включала представителей онкологических клиник из разных регионов Украины. Очень приятно, что в работе секции приняли участие не только детские онкологи (сегодня в Украине всего 34 таких специалиста), но и представители других специальностей. Можно смело говорить о том, что украинская медицинская общественность очень внимательно следит за новейшими тенденциями в детской онкологии. Во многом это связано с внедренными в последнее время инновациями как в хирургическом, так и в консервативном лечении, более активным включением химиотерапии в схемы комплексного лечения онкобольных детей.

К сожалению, не все детские онкологи присутствовали на съезде. В то же время важно отметить высокое качество научных работ. На секции были представлены доклады, отражающие опыт НИР, других крупных региональных центров. Выступали представители Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, с которыми мы активно сотрудничаем, а также Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова, кафедры детской хирургии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Института глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины (г. Одесса), кафедры детской онкологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, Западноукраинского специализированного детского медицинского центра (г. Львов), Днепропетровской областной детской клинической больницы. В целом был рассмотрен интегральный подход в детской онкологии, который интересен самым разным специалистам. Также решались некоторые важные организационные вопросы.

**?** На Ваш взгляд, как главного специалиста Министерства здравоохранения Украины, над решением каких проблем детской онкологии сегодня важно работать?

— Исходя из тем, обсуждаемых в обществе и даже на государственном уровне, можно сделать вывод, что основная проблема детской онкологии — это отсутствие медикаментов. Действительно, задержки в поставках медикаментов существуют, и это одна из базовых проблем —

но не главная. Медикаменты в конечном итоге будут закуплены и поступят в распоряжение онкологов\*. Развитием детской онкологии необходимо заниматься в комплексе, важно решать многие другие, не менее актуальные вопросы, которые фактически остаются за пределами внимания государства и общества.

Ежегодно в Украине выявляется около 1200 случаев онкологических заболеваний у детей. По сравнению с любыми другими направлениями онкологии, мы имеем дело с небольшим количеством пациентов, лечение которых специфично и существенно отличается от такового у взрослых. Детскую онкологическую службу проще привести в соответствие с современными мировыми стандартами, поскольку это не потребует значительных усилий и затрат. Даже в нынешних условиях это не только осуществимо, но могло бы послужить хорошей моделью для последующего реформирования других разделов медицины.

Сегодня существует множество вопросов, решать которые необходимо в правовом поле и на уровне всего государства, и они напрямую не связаны с поставками медикаментов. Это вопросы грамотного использования существующих ресурсов, доступа к диагностике, организации сестринского ухода и многие другие.

**?** И все же, какова в настоящее время ситуация с медикаментами?

— С одной стороны, вдохновляет то, что закупки будут международными, хотя как это реализуется на практике — непонятно. Кроме того, упрощение процесса регистрации лекарственных средств позволяет рассчитывать, что медикаменты будут приобретаться с выигрывшем в цене. Однако все это пока на уровне предположений. Препараты для детской онкологии начинают поступать в НИР. Кроме того, лечение производится препаратами, закупленными за собственные средства института (в текущем году на эти нужды было израсходовано 7 млн грн, что в 2 раза больше, чем в предыдущие годы); кроме того, мы используем препараты, оставшиеся от государственных закупок прошлых лет. До сих пор, несмотря на официальные обращения в Министерство здравоохранения Украины, мы не получили официальный ответ на вопрос, когда и какие препараты поступят в наше распоряжение. Этот феномен мы связываем сугубо с техническими вопросами, отсутствием конкретного ответственного лица. Отчасти это инструмент переговоров и ценообразования, но за этим приоритет — большие дети — «размывается». В любом случае это затрудняет нам планирование закупок за средства НИР, а также взаимодействие с общественными организациями, чтобы в существующих условиях обеспечить непрерывную медицинскую помощь детям.

**?** Какие сложности связаны с диагностикой злокачественных новообразований у детей?

— Это серьезная многокомпонентная проблема. Можно сказать, что сложности

присутствуют на всех этапах диагностики. Так, в этом году впервые МЗ Украины согласилось на закупку реактивов для иммуногистохимической диагностики. По сравнению с общим объемом средств, выделенных на закупку медикаментов, наша критическая потребность в диагностических реактивах составляет менее 1%. Но сегодня реактивов нет, и когда они будут — неизвестно, хотя от результатов исследования зависит выбор конкретной ветки протокола лечения. И это притом что фактически в НИР находится лаборатория, с которой сверяются все другие центры детской онкологии в Украине.

Клинические онкологи в значительной степени являются заложниками морфологического заключения. Проблемы проведения морфологической диагностики сопряжены в том числе с растущим количеством загадочных частных структур, которые принимают для исследования морфологические препараты. Почему эти структуры имеют право на платной основе ставить диагноз, не обладая опытом диагностики в детской онкологии, при отсутствии коммуникации с детскими клиническими онкологами? Подозрительный диагноз должен быть установлен в государственном учреждении коллегиально, а при наличии сомнений — реферироваться у главного специалиста. Не знаком лично ни с одним морфологом из частной лаборатории, который бы связывался с детским онкологом и активно сотрудничал с клиницистами. Но ведь постановка морфологического диагноза требует от специалиста огромного опыта и знаний, глубокого аналитического ума и тесной коммуникации с коллегами; этому не научиться по книгам. Многообразие противоречащих результатов от разных морфологов (не говоря о дополнительных затратах) в итоге порождает недоверие к врачу. Вместе с тем заключения зарубежных специалистов не всегда являются адекватными. Уверен, что порядок постановки морфологического диагноза в детской онкологии должен быть жестко регламентирован.

Другой актуальной проблемой является доступность лучевой диагностики. Когда дети не могут пройти качественное обследование в региональных медицинских учреждениях, они приезжают в НИР и неизбежно становятся в очередь, ведь на том же самом оборудовании параллельно обследуется несопоставимо большее количество взрослых. Эти вопросы нужно решать на местах, чтобы дети с подозрением на злокачественные новообразования имели «зеленый коридор» — то есть могли по месту жительства своевременно пройти компьютерную и магнитно-резонансную томографию на высоком уровне, без оплаты дорогостоящих контрастных веществ. В каждом регионе есть достаточно большое количество государственных и частных диагностических центров, где такие исследования могут быть проведены. Учитывая, что среди 1200 онкобольных детей во всей Украине примерно лишь у половины

имеются солидные опухоли, требующие лучевой диагностики, эта задача вполне осуществима. Кроме того, важна стандартизация лучевой диагностики у детей, обучение специалистов работе с этой специфической категорией пациентов.

**?** Вы неоднократно упоминали, что проблема доступности медикаментов гораздо шире, чем проблема своевременности государственных закупок. На что важно обратить внимание в этом контексте?

— Регулярность и рациональность снабжения медикаментами — это важный и сегодня почти риторический вопрос, для решения которого требуется реформирование едва ли не всей системы здравоохранения и системы выделения финансовых средств. Поскольку детские онкологические заболевания являются спорадическими и предсказать заболеваемость невозможно, регионы не могут рассчитать заранее точную потребность в препаратах для детской онкологии. Нередки случаи, когда при наличии заполненной аптеки областной больницы врачам не хватает какого-то медикамента, который вынуждены покупать родители ребенка — это случается даже при полноценном бюджетном финансировании (ведь препараты по государственной программе закупаются только один раз в год). Юридически выверенного механизма передачи медикаментов между больницами, который позволил бы решить эту проблему, сегодня не существует. Кроме того, речь идет о медикаментах, которые рассчитаны на курс лечения, в ходе которого возможны изменения. Процесс создания общего резерва медикаментов, прообразы которого сегодня существуют, тоже не продвигается — хотя такую задачу мы неоднократно ставили перед Министерством здравоохранения. В итоге, невзирая на годы обсуждений, наши пациенты остаются незащищенными.

Не имея возможности полноценно выполнить протокол лечения в регионах, пациенты приезжают в НИР. В результате на 45 коек у нас нередко приходится 50-60 пациентов, и только сверхусилиями удается избежать очередей. Задержка выполнения протоколов в таких условиях реальна и может сказываться на эффективности лечения. Решать вопрос об увеличении коечного фонда детского отделения в НИР нецелесообразно — по количеству коек наше отделение и так находится на пределе управляемости. Конечно, можно было бы создать отдельный центр детской онкологии, но на сегодняшний день это нереальная задача.

Кроме того, годами лежит в риторической плоскости вопрос обеспечения конкретными препаратами, которые в нашей стране не зарегистрированы. Существуют протоколы лечения, но кто должен отвечать за соблюдение в нашей стране утвержденных государством стандартов? Например, начиная с 1993 г. мы всем специалистам, которые сменяли друг друга на посту министра здравоохранения,

\* В ноябре 2015 г. между Министерством здравоохранения Украины и международной организацией Crown Agents был подписан договор, предусматривающий закупку препаратов для лечения онкологических и онкогематологических заболеваний, включая химиотерапию и препараты сопровождения. На закупку препаратов для лечения онкобольных детей на 2016 г. из государственного бюджета было выделено 353 млн грн. МЗ Украины сообщало, что медикаменты поступят до конца февраля.

отправляли письма с просьбой о регистрации дактиномицина – одного из важных противоопухолевых антибиотиков, в некоторых случаях безальтернативного. Потребность государства в дактиномицине с учетом детей и взрослых пациентов составляет около 1000 флаконов в год – этот объем легко обеспечить. Подобная ситуация сложилась и с некоторыми другими медикаментами, например тиоптепой. Потребность в этом препарате еще ниже, но он нужен для самой сложной и высокотехнологичной отрасли лечения, способной составить гордость отечественной медицины, – трансплантологии. При отсутствии его регистрации мы пользуемся альтернативными схемами, хотя в развитых странах в конкретных клинических случаях именно тиоптепа является препаратом выбора. Ее применение позволяет не только гарантированно снизить риск осложнений, но и спасти жизни. Возможным выходом могло бы стать разрешение на ввоз этого препарата персонально для пациентов – раз уж нет государственной регистрации, а дистрибьюторы не заинтересованы объемами продаж. Но и такое отсутствует. Подчеркну: речь идет о препаратах, имеющих доказательную базу, доказанный положительный эффект и включенных в международные стандарты лечения.

Важно помнить, что детская онкология – это не только закупка медикаментов, но еще и правильное соблюдение всего протокола лечения, который соответствует международным требованиям, имплементирован в наши условия и применяется годами. Лечение, не соответствующее стандартам, приводит к тому, что шансы на выздоровление ребенка не будут максимально использованы.

#### На решение каких проблем реально повлиять в нынешних условиях?

– Очевидно, что часть проблем могут решить только властные структуры, а часть должны решать мы как специалисты. Мы осознаем свою ответственность, прилагаем необходимые усилия, а также просим поддержки у государства и общества. Одна из первейших задач, о которых мы говорили в рамках съезда онкологов, – внедрение практики принятия ключевых решений о лечении мультидисциплинарной командой специалистов. Сейчас для выбора методов лечения нужны подписи лучевого терапевта, химиотерапевта и онколога, но в эту команду необходимо включить морфолога, а также обязательно лучевого диагноста, который устанавливает базовые для онкологической практики начальные стадии заболевания, мониторирует эффективность лечения, констатирует ремиссию.

Положительно повлияет на результаты лечения конкретных больных усиление коммуникации между специалистами разных медицинских учреждений. Ведь зачастую наши пациенты для прохождения отдельных этапов лечения перемещаются из НИР в другие медицинские центры, в том числе по месту жительства. Распространены случаи, когда сложные хирургические вмешательства, требующие применения самых современных технологий, проводят в НИР, а химиотерапию – в региональных онкологических центрах. И тогда очень важно координировать

усилия с коллегами из других учреждений. По результатам работы секции детской онкологии было принято такое решение: постоянно в 09:30 наши специалисты будут готовы к общению с коллегами в онлайн-режиме. Теперь при необходимости детские онкологи из всех регионов Украины могут связаться с нами, обсудить стратегию и тактику ведения пациентов. Точно так же мы планируем обсуждать каждого конкретного пациента до того, как он будет переведен из НИР в другое медицинское учреждение.

Кроме того, важно на обязательной систематической основе проводить обучение других специалистов – педиатров, детских хирургов, лучевых диагностов и др., которые могут столкнуться в своей практике с онкологически больными детьми. Отдельные мероприятия здесь не помогут – важно плановое обучение, введение соответствующих квалификационных требований. То есть данный вопрос должен решаться на государственном уровне.

Кроме того, мы будем настаивать, чтобы в детскую онкологию шли специально подготовленные медсестры, обладающие базовыми знаниями в онкологии, интенсивной терапии, знающие особенности проведения химиотерапии и специфику работы с детьми. Необходимо минимизировать риск ошибок и привести к единому стандарту уровень подготовки медсестер, которые будут работать в отделениях детской онкологии. Мы готовы предоставить детское отделение НИР в качестве практической базы для медицинских училищ и факультетов, которые участвуют в подготовке медсестер с высшим образованием. Отмечу, что этот подход отвечает современным мировым требованиям: в программу международных конференций по детской онкологии обязательно входят медсестринские секции, на которых обсуждаются научные исследования и практические наработки в области сестринского ухода за детьми. Ведь успех лечения ребенка зависит не только от врача – высокий уровень подготовки и адекватная работа медсестры позволяют избежать инфекционных и любых других осложнений, предотвратить развитие тяжелых психогенных состояний и даже летальных исходов, обеспечить физический и психологический комфорт. Это тот самый случай, когда мастерство кроется в деталях.

Всеми этими, а также многими другими вопросами мы будем заниматься при подготовке соответствующего приказа по детской онкологии. Сегодня в детской онкологии нет преемственности и единой стратегии развития. В силу сложившихся традиций взаимоотношений власти и общества, медицинских руководящих органов и медицинского сообщества мы обсуждаем профилактическую медицину – но для наших пациентов результат важен сегодня. Программы своевременной диагностики дадут результат через 5–10 лет, но нам важно оптимизировать использование всех доступных ресурсов для обеспечения надлежащей помощи тем пациентам, которые нуждаются в ней сейчас. Повторю: детская онкология не столь масштабна, чтобы невозможно было сделать ее прогрессивной моделью.

Если смотреть на проблему глобально, развитием здравоохранения должно заниматься все общество в целом, а не только отдельные структуры. Тогда будет реальный результат. Но пока что и государственная власть, и все общество пронизаны ощущением «временщика» – так, словно никого не волнует, что случится завтра, и никто не несет за это никакой ответственности. Как результат – огромное количество нерешенных проблем.

## XIII з'їзд онкологів та радіологів України

26-28 травня 2016 р.

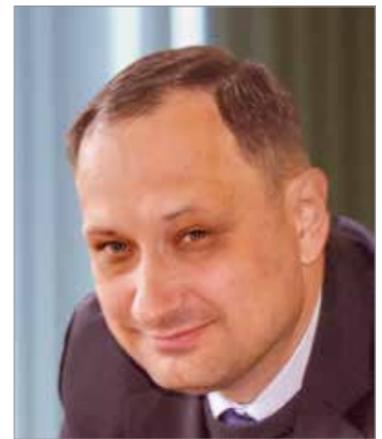
# Актуальні питання онкогематології

## Погляд головного гематолога

Сучасна гематологія охоплює низку розладів кровотворної та лімфатичної систем як з доброякісним, так і зі злроякісним перебігом, анемії, коагулопатії та клональні захворювання. Показники захворюваності на злроякісні новоутворення кровотворної і лімфатичної систем серед дорослого населення в Україні та інших країнах Європи істотно не розрізняються. Найбільшу частину з них складають хронічні лімфопроліферативні захворювання, переважно злроякісні лімфоми і хронічна лімфоцитарна лейкемія. Неабияка частка припадає і на гострі лейкемії. Останніми роками досягнуто значного прогресу в дослідженні патогенезу лейкемії та лімфом, розроблено нові підходи до їх лікування за допомогою моноклональних антитіл. Розвиток генно-інженерних технологій сприяв створенню абсолютно нових препаратів, які дозволяють суттєво впливати на перебіг низки онкогематологічних захворювань і навіть принципово змінити їх прогноз або коригувати окремі аспекти перебігу патологічного процесу. Багато нових можливостей з'явилося у зв'язку з удосконаленням методів алло- і аутотрансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. Але актуальність наявних питань не зменшилася. Зокрема, як і раніше, проблемою є пізнє виявлення хворих з множинною мієломою. Точний облік наразі існує тільки щодо спадкових коагулопатій, а інші розлади гемостазу діагностуються і моніторуються недостатньо. Таким чином, у галузі гематології існує достатньо найрізноманітніших проблем і завдань, які потребують вирішення.

**Актуальні питання в галузі онкогематології, порушені фахівцями під час XIII З'їзду онкологів і радіологів України, прокоментував головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України за фахом «Гематологія», доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко.**

– З 26 по 28 травня в м. Києві відбувся XIII З'їзд онкологів та радіологів України. У його рамках було проведено декілька секційних засідань, присвячених питанням гематології, яка на сьогодні є однією з найбільш соціально значущих медичних дисциплін. Швидкі темпи розвитку науки, поява нових, часто революційних технологій, необхідність опановувати сучасні методи діагностики та лікування пухлинних хвороб крові вимагають від лікарів безперервної освіти. Тому такою важливою була зустріч спеціалістів для обміну прогресивним досвідом і думками. Вона сприяла підвищенню взаємного наукового інтересу в галузі онкологічної гематології. Під час з'їзду експерти з різних регіонів України та зарубіжних країн, лікарі-практики та спеціалісти-початківці обговорили сучасні тенденції ведення хворих з лімфо- і мієлопроліферативними захворюваннями, методи профілактики й лікування ускладнень хіміотерапії, проблеми діагностики в гематології. Однозайною була думка учасників про необхідність упровадження сучасних алгоритмів обстеження, протоколів лікування гематологічних хворих, що базуються



С.В. Клименко

на засадах доказової медицини, використанні високотехнологічного обладнання, нових ефективних препаратів. Наголошу, що важливим завданням онкологічної гематології є розширення доступності трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин для населення в різних регіонах України. Окреслено подальші шляхи з розробки клінічних настанов та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим гематологічного профілю. Представницький склад учасників з'їзду та серйозна робота організаторів дали змогу обговорити багато яскравих ідей і оригінальних пропозицій. У межах розробки Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період 2017–2021 рр. на секційному засіданні «Досягнення в діагностиці та лікуванні онкогематологічних захворювань» 26 травня учасниками з'їзду розглянуто та підтримано проект заходів з онкологічної гематології. Ці заходи спрямовані на формування єдиного медичного простору в гематології шляхом розробки нормативних документів, що регламентують міжвідомчу взаємодію, забезпечення етапності лікування гематологічних хворих у медичних закладах різного підпорядкування. Значну увагу приділено стратегії розвитку кадрового потенціалу в гематології на центральному та регіональному рівні, підтвердженню компетенції фахівців у галузі гематології на базі незалежних професійних організацій, які продемонстрували свою репрезентативність. Обговорено заходи з реорганізації діяльності гематологічної служби, що передбачають структурні та організаційні зміни, зміцнення її матеріальної бази. До переліку включено заходи, що полегшать хворим гематологічного профілю доступ до повного спектру сучасної консультативно-діагностичної й лікувальної допомоги, підвищать її якість.

Можна впевнено констатувати, що з'їзд сприяв вирішенню важливих задач розвитку гематології України та професійному вдосконаленню присутніх на ньому спеціалістів. Учасники з'їзду успішно та плідно працювали, продуктивно обмінювалися досвідом, новими науковими досягненнями.



## Світ зєкає на нього

Його світ не повинен залежати від дефіциту заліза.

Його світ має належати його родині, онукові та улюбленим справам.

Ваш вибір феротерапії може визначити, яким саме буде його світ.

Феринжект® ефективно відновить його рівень заліза та поверне до прогулянок з онуком якнайшвидше.<sup>1-3</sup>



**ФЕРИНЖЕКТ® 50 мг/мл**  
Заліза карбоксимальтоза

**Коротка інструкція для медичного застосування препарату Феринжект®.** Діюча речовина: 1 мл розчину містить 180 мг заліза карбоксимальтози, що еквівалентно 50 мг заліза. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій та інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза (III). Код АТС В03АС01. **Показання.** Феринжект® застосовують при залізодефіцитних станах пацієнтам, яким не можуть бути призначені пероральні препарати заліза або у разі їх неефективності. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза, наприклад мікроцитарна анемія; наявність ознак перенасичення організму залізом або порушення процесу утилізації заліза. **Застосування в період вагітності.** Препарат застосовують під час вагітності після оцінки співвідношення ризик/користь та у разі *крайньої необхідності*. Дефіцит заліза, що виникає у I триместрі вагітності, може лікуватися пероральними формами заліза. Застосування препарату Феринжект® повинно обмежуватися II та III триместром вагітності. **Фармакологічні властивості.** Феринжект® містить залізо у стабільному комплексі легкозасвоюваного заліза, завдяки чому кількість слабозв'язаного заліза (також відомого як нестійке та вільне залізо) дуже невелика. **Побічні реакції.** Часто ( $\geq 1/100$ ,  $> 1/10$ ). *З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення. *З боку судинної системи:* артеріальна гіпертензія. *З боку травного тракту:* нудота. *Реакції у місці введення:* печіння у місці інфузії, біль, гематома, зміна кольору, екстравазація. *Лабораторні показники:* підвищення аланінамінотрансферази. *З боку обміну речовин:* гіпофосфатемія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія. **Р.п. МОЗ України:** №UA/13356/01/01 від 22.11.2013.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

**XIII з'їзд онкологів та радіологів України**  
26-28 травня 2016 р.

# Анемия у онкологических пациентов: современные подходы к диагностике и лечению

**27 мая в г. Киеве в рамках XIII Съезда онкологов Украины на заседании секции, посвященной актуальным вопросам медикаментозного лечения злокачественных опухолей и терапии сопровождения, рассматривалась проблема анемии у онкологических больных. Повышенный интерес к этой проблеме неслучаен: анемия практически всегда развивается при злокачественных заболеваниях, в том числе у большинства пациентов, получающих химиотерапию. В настоящее время известно, что анемия не только ухудшает качество жизни пациентов, но и способствует развитию резистентности к химиотерапии, стимулирует возникновение генетических мутаций и ангиогенеза опухоли, то есть в целом затрудняет контроль опухолевого роста. На заседании обсуждались специфические причины развития анемии у онкологических больных, современные возможности ее коррекции, а также международные рекомендации, посвященные этой проблеме.**



Профессор кафедры гематологии Льежского университета, старший научный сотрудник Национального фонда научных исследований (г. Льеж, Бельгия) Yves Beguin открыл заседание секции докладом о клинической значимости и главных аспектах диагностики и лечения дефицита железа у онкологических пациентов.

По его словам, дефицит железа диагностируется по следующим показателям: концентрация ферритина в сыворотке крови, коэффициент насыщения трансферрина железом (TSAT), уровень растворимого рецептора трансферрина (sTfR), процент гипохромных эритроцитов (Нуро), содержание гемоглобина в ретикулоцитах (СНг).

Ферритин в сыворотке крови представляет собой депо железа и служит специфическим показателем для диагностики дефицита железа (<20 мкг/л): 1 мкг/л ферритина соответствует 120 мкг/кг железа в депо. Профессор Y. Beguin отметил, что возможно ложное увеличение сывороточного ферритина при воспалении, в том числе при онкологических заболеваниях, почечной недостаточности, поражении печени, гипертиреозе. Поэтому если ферритин у онкологических пациентов находится на нижнем предельном уровне (<100 мкг/л), это указывает на абсолютный дефицит железа (АДЖ). TSAT позволяет оценить состояние транспортного пула железа, в норме составляет 20-50%, а при онкологических заболеваниях снижается вследствие блокировки высвобождения железа из депо. sTfR дает информацию о метаболизме железа и скорости эритропоэза; при анемии, связанной с воспалением, показатель будет в пределах нормы, а при железодефицитной анемии – значительно выше нормы. Процент Нуро является долгосрочным маркером железодефицита, поскольку эритроцит живет 120 сут; в норме показатель меньше 5%, увеличение количества Нуро происходит в условиях дефицита железа. СНг служит краткосрочным маркером, так как ретикулоцит находится в крови до 4 сут. В норме этот показатель составляет 28-32 пг на 1 ретикулоцит, но при дефиците железа снижается.

Перспективным направлением диагностики является определение концентрации гепсидина в крови. Гепсидин – это полипептид, который вырабатывается гепатоцитами и служит для поддержания баланса железа в организме. Гепсидин связывается с ферропортином, что приводит к снижению поступления железа из макрофагов и гепатоцитов. При дефиците железа уровень гепсидина снижается, при синдроме воспаления и онкологических заболеваниях, наоборот, повышается, что позволяет провести дифференциальную диагностику (Ganz et al., 2008). Это направление исследований в настоящее время находится в разработке.

При хроническом воспалении и онкологических заболеваниях наблюдается так называемый функциональный дефицит железа (ФДЖ), когда происходит нарушение эритропоэза, несмотря на то, что уровень железа в организме нормальный или даже повышенный. Такое состояние встречается довольно часто, около 40% онкологических пациентов на момент постановки диагноза страдают ФДЖ. Так как при воспалении повышается уровень гепсидина, происходит ингибирование высвобождения железа из депо и нарушается абсорбция железа в тонком кишечнике. Если ФДЖ – явление краткосрочное, то в анализе крови можно увидеть нормоцитарную

нормохромную анемию, тогда как при длительном течении ФДЖ развивается гипохромная микроцитарная анемия, для которой характерен низкий уровень железа сыворотки и TSAT, нормальный или повышенный уровень ферритина.

Тактика лечения анемии у онкологических пациентов зависит от вида железодефицита. При АДЖ (железо отсутствует в депо, уровень ферритина <100 нг/мл, гепсидин ниже нормы, по анализу крови – железодефицитная микроцитарная гипохромная анемия) коррекция проводится путем внутривенного введения препаратов железа.

Также профессор отметил, что при ФДЖ (железо присутствует в депо, содержание ферритина >100 нг/мл, высокий уровень гепсидина, микроцитарная гипохромная анемия при хроническом и нормоцитарная нормохромная анемия при остром состоянии) наилучшая терапия представляет собой введение стимулирующего эритропоэза препарата в комбинации с внутривенными препаратами железа.

Терапия эритропоэтином (ЭПО), согласно рекомендациям Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC), проводится при анемии, развившейся на фоне химиотерапии. В случае проведения лучевой терапии или в отсутствие терапии применение ЭПО может спровоцировать прогрессирование заболевания. Терапию ЭПО начинают, когда уровень гемоглобина (Hb) снизился до 9-11 г/дл, и корректируют дозу через месяц. Если уровень Hb повысился на 1 г/дл, то дозу ЭПО снижают насколько возможно; если целевой уровень Hb не достигнут, то повышать дозу ЭПО не рекомендуют. В инструкциях указывают, что при отсутствии эффекта следует удвоить дозу, но исследования, подтверждающих эффективность такой методики, недостаточно. Главные цели терапии ЭПО – это уменьшение количества трансфузий и улучшение качества жизни пациентов. По словам профессора, у 2/3 пациентов должен наблюдаться ответ на терапию ЭПО.

Комбинация ЭПО и внутривенного препарата железа обеспечивает более быстрый ответ, требует меньшего числа инфузий, позволяет снизить дозу ЭПО и уменьшить затраты на лечение (Henry et al., Oncologist, 2007; Bastit et al., 2008; Hedenus et al., 2007). Профессор Y. Beguin рекомендует применять комплекс гидроксида железа (III) с сахарозой (Венофер®) в дозе 300 мг внутривенно, длительность инфузии – 1 час 1 р/неделю в течение 3 недель, карбоксималбозат железа (Феринжент®) в дозе 1000 мг внутривенно (длительность инфузии – 15 мин) однократно или двукратно – при тяжелой анемии. У онкологических пациентов выделение железа макрофагами снижается до 15 мг/сут, поэтому уменьшается TSAT. Внутривенно введенное железо поступает в макрофаги, пополняет депо; высвобождение железа увеличивается до нормальных уровней и показатели TSAT возрастают, преодолевается гепсидиновый блок; больше железа поступает в костный мозг, в результате чего нормализуется эритропоэз (Fillet et al., 1989; Aapro et al., 2012). Профессор Y. Beguin подчеркнул, что не рекомендуется превышать максимальную дозу, так как в крови появится свободное железо, не связанное трансферрином, которое вследствие его окислительных способностей является токсичным для клеток сердца, эндотелия и гепатоцитов. Прием железа следует отменить:

- в день проведения химиотерапии антрациклинами, поскольку такое сочетание имеет кардиотоксический эффект;

- при высоких уровнях насыщения трансферрина и концентрации ферритина ≥1000 мкг/л;

- при бактериальных инфекциях, поскольку прием железа продлевает их течение, а также в случае тяжелого нарушения функции печени или сердца.

Профессор поделился простым алгоритмом коррекции анемии в зависимости от уровня Hb. При Hb 10-11 г/л – лечение дефицита железа, B<sub>12</sub>- или фолиевое дефицитной анемии в зависимости от диагноза. Hb 8-10 г/л – коррекция возможных дефицитов, при нормальных уровнях ферритина и TSAT пациент получает ЭПО, при ФДЖ (TSAT <20%, ферритин – 100 мкг/л) – ЭПО в комбинации с препаратами железа, при АДЖ (ферритин <100 мкг/л) – препараты железа. Если Hb остается на уровне <10 г/л, следует начать терапию ЭПО. При Hb 7-8 г/л и необходимости быстрой коррекции его уровня проводится гемотрансфузия.

Пероральный прием препаратов железа возможен, если у пациента только АДЖ и есть время для коррекции состояния.



В докладе, посвященном анемии при химиотерапии солидных опухолей, заведующий отделением химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент кафедры онкологии и радиологии Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого, кандидат медицинских наук Ярослав

Васильевич Шпарик отметил, что в Европе анемия считается недооцененной проблемой. По данным исследования ISIS, проведенного в 2000 году, уровень Hb <120 г/л регистрируется более чем у половины больных, и только часть из них получает лечение. Он напомнил, что анемия не является самостоятельным заболеванием, а сопровождается разными состояниями и характеризуется уровнем Hb <110 г/л или на 20 г/л ниже нормы. Первичная диагностика весьма проста и требует только общего анализа крови и исследования мазка периферической крови.

По результатам международного исследования, в котором участвовали 870 тыс. пациентов, выявлено, что в 60% случаев причиной анемии является химиотерапия, а в 40% анемия связана с другими причинами. Чаще всего анемия встречается при раке яичников и колоректальном раке поздних стадий (J. Groorman et al., 1999). Анемия на этапе первичной диагностики у больных солидными опухолями диагностируется реже, чем при онкогематологических заболеваниях, но часто присутствует после 6-месячного курса терапии (H. Ludwig et al., 2002).

Анемия снижает выживаемость пациентов, поскольку уменьшает эффективность цитостатиков, ухудшает местный контроль над опухолью, приводит к гипоксии клетки. Гипоксия клетки повышает способность к инвазии, метастатический потенциал и резистентность к терапии, способствует отбору агрессивного опухолевого фенотипа со сниженным апоптозным потенциалом и нарушает регуляцию транскрипции топоизомеразы Па (H. Ludwig et al., 2002).

Возможными причинами анемии являются кровотечение, гемолиз эритроцитов, дефицит необходимых для эритропоэза элементов, наследственная анемия, почечная недостаточность, миелосупрессия, облучение. Если конкретная причина не выявлена, то считается, что анемия вызвана синдромом хронического воспаления или проведением миелотоксичной химиотерапии.

Длительное время патогенетическая терапия состояла из гемотрансфузий, в дальнейшем появились стимуляторы эритропоэза, которые позволяют избежать гемотрансфузий и способствуют контролируемому снижению анемической симптоматики. В то же время стимуляторы эритропоэза потенциально способны повышать риск тромбозов, уменьшать выживаемость пациентов,

Продолжение на стр. 44.

## Анемия у онкологических пациентов: современные подходы к диагностике и лечению

Продолжение. Начало на стр. 43.

могут сократить время до прогрессирования онкологического заболевания. Недавно полученные результаты рандомизированного исследования III фазы, посвященного изучению применения эпоэтина альфа при анемии, развившейся на фоне стандартной химиотерапии у пациенток с метастатическим раком грудной железы (n=2098), не выявили негативного влияния ЭПО (B. Leyland-Jones et al., 2016).

Гемотрансфузии способствуют быстрому исчезновению симптоматики и повышению уровня Hb, но сопровождаются высоким риском трансфузионных реакций, инфицирования, переизбытка железа, острой циркуляторной перегрузки, снижения выживаемости и возникновения тромбозов.

Поэтому общие принципы коррекции анемии не всегда допустимы в онкологии. Альтернативным методом является применение препаратов железа.

По мнению докладчика, изучение гепсидина позволило расширить знания о патогенезе анемии, и именно этот белок изменил тактику лечения. Гепсидин является негативным регулятором поступления железа из клеток (макрофаги, клетки эпителия кишечника) в межклеточное пространство и плазму. Железо, поступающее из перевариваемых в кишечнике пищевых продуктов, проникает через апикальную мембрану энтероцитов двенадцатиперстной кишки. Далее оно должно преодолеть еще один барьер – базолатеральную мембрану энтероцитов. Точно так же макрофаги ретикулоэндотелиальной системы, поглощающие поврежденные эритроциты, должны высвободить из них железо и передать его через мембрану клетки назад в плазму. В обоих случаях только после выхода из клетки железо переходит в транспортную форму и может поступать в костный мозг, чтобы в дальнейшем использоваться в процессах эритропоэза (E. Nemeth et al., 2004).

Ферропортин-1 представляет собой протеин, который отвечает за транспорт железа из эритроцитов и макрофагов, осуществляет перенос двухвалентного железа через мембрану клетки, после чего железо связывается с трансферрином плазмы. Ферропортин является рецептором гепсидина – его основного регулятора. Их связывание на мембране приводит к интернализации комплекса «гепсидин–ферропортин» с дальнейшим разрушением в лизосомах. Таким образом, гепсидин позволяет быстро и значительно уменьшить концентрацию железа в плазме. Вследствие снижения представительства ферропортина в макрофагах и блокады поступления железа из клеток кишечника сокращаются запасы железа, доступные для процессов эритропоэза. Возможно, в ходе эволюции гепсидин выполнял антимикробную роль, сокращая поступление железа в микробные клетки, поэтому его ген очень чувствителен к медиаторам воспаления. При длительных воспалительных процессах, в том числе при онкологических заболеваниях, вследствие высокого уровня гепсидина блокируется доступ железа к организму, что негативно сказывается на течении заболевания.

Итак, существует АДЖ-ферритин (<30 мкг/л и сатурация трансферрина TSAT <20%) и ФДЖ-ферритин (30-800 мкг/л, TSAT 20-50%). Лечение проводится в зависимости от вида железодефицита, но в обоих случаях рекомендуется применение внутривенных препаратов железа.

В результате международных исследований была достоверно доказана большая эффективность применения внутривенных форм железа по сравнению с приемом его вовнутрь. Пероральные препараты железа малоэффективны в монотерапии анемии при злокачественных процессах (эффект около 5%) и не оказывают существенно влияния на результативность использования ЭПО (M. Auerbach et al., 2004; D.H. Henry et al., 2007).

Можно рассчитывать на улучшение результатов применения ЭПО у онкологических больных при адекватном использовании препаратов железа по двум причинам:

- у части больных запасы железа ограничены, они быстро иссякают при активации эритропоэза;
- распространенность ФДЖ среди онкологических больных.

Введение железа внутривенно позволяет обойти блокаду макрофагов, которая возникает из-за повышенной концентрации гепсидина (железо переходит

непосредственно в транспортную форму и доставляется к органам эритропоэза).

В качестве препарата выбора можно использовать Феринжект®, представляющий собой стабильный комплекс гидроксида железа (III) с углеводным лигандом. При применении этого препарата значительно реже, в сравнении с другими препаратами железа, возникают реакции гиперчувствительности. Может осуществляться введение до 1000 мг железа в виде разовой быстрой инфузии в течение 15 мин, либо болюсная инъекция в дозе до 200 мг. Повторно вводить железо можно каждые 1-3 недели. Эти режимы хорошо подходят для терапии онкологических больных с анемией, развившейся вследствие хронического угнетения костного мозга на фоне повторных курсов химиотерапии.



**Заведующая отделением онкогематологии с группой адьювантных методов лечения Национального института рака, врач-гематолог высшей категории Татьяна Викторовна Кадникова** посвятила свое выступление стандартам лечения анемии у онкологических больных в Украине и мире. Она отметила, что анемия влияет на работу всех органов и систем. Поэтому у боль-

ных анемией определяют следующую симптоматику: утомляемость, головокружение, одышку, тахикардию, сердцебиение, депрессию, нарушение познавательных процессов, анорексию, тошноту, нарушение менструального цикла, снижение либидо. Вследствие развития анемии у онкологических больных снижается эффективность противоопухолевой терапии, удлиняются интервалы между циклами химиотерапии, возрастает риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, возникает хроническая слабость, увеличивается количество осложнений при проведении гемотрансфузий. Гипоксия влияет на биологию опухолевой клетки: увеличивается количество спонтанных мутаций, снижается апоптоз, вследствие чего уменьшается чувствительность опухоли к цитостатической и лучевой терапии. Кроме того, гипоксия приводит к активации генов семейства *HIF-1-a*, *HIF-2-a*, *AP-1* и стимуляции ангиогенеза из-за повышенной продукции фактора роста эндотелия сосудов, что в свою очередь способствует ускорению роста и метастазирования опухоли.

По данным многочисленных исследований, распространенность анемии у онкологических пациентов составляет 88%, независимо от вида получаемой ими химиотерапии (H. Ludwig et al., 2004). При опросе онкологических больных 61% из них отметили, что утомляемость оказывала более выраженное воздействие на повседневную жизнь, чем боль (N.J. Vogelzang, W. Breitbart, D. Cella et al., 1997). Как известно, обследование больных с анемией включает в себя сбор анамнеза, анализ мазка крови, определение числа ретикулоцитов, при необходимости – исследование костного мозга. Также проводится оценка показателей обмена железа (содержание сывороточного ферритина, насыщение трансферрина железом, содержание фолатов в крови и витамина B<sub>12</sub>).

При обследовании пациентов в первую очередь исключают скрытое кровотечение из ЖКТ. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов (ESMO), необходимо провести пробу на скрытую кровь в кале. Также возможными причинами могут быть проведение химиотерапии, почечная недостаточность, гемолиз эритроцитов, миелодиспластический синдром. Т.В. Кадникова подчеркнула важность коррекции причин анемии до проведения заместительных трансфузий эритроцитов или назначения препаратов, стимулирующих эритропоэз, и препаратов железа.

Вследствие проведения гемотрансфузий быстро повышаются гематокрит и Hb, резко улучшается состояние пациентов. Согласно рекомендациям Национальной онкологической сети США (NCCN) от 2016 г., показаниями к гемотрансфузиям являются:

- гемодинамически стабильная хроническая анемия – поддержание Hb на уровне 70-90 г/л;
- острое кровотечение с признаками гемодинамической нестабильности или неадекватной доставкой кислорода (трансфузии производятся для коррекции гемодинамики и поддержания адекватной доставки кислорода);

– симптоматическая анемия (тахикардия, тахипноэ, постуральная гипотензия) Hb<100 г/л (трансфузии производятся для поддержания Hb 80-100 г/л, чтобы предотвратить симптомы);

– анемия с острым коронарным синдромом или острым инфарктом миокарда (трансфузии для поддержания Hb≥100 г/л).

Сегодня в мире существует два подхода в отношении асимптоматической анемии:

- ограничительная стратегия, когда переливание начинают при Hb<70 г/л;
- либеральная стратегия, когда трансфузии проводят при Hb<90 г/л.

Датские ученые сравнили эти стратегии. Масштабный анализ результатов 31 исследования, проведенного в 1986-2014 гг. (10 000 пациентов), показал отсутствие разницы в смертности, общей заболеваемости и частоте возникновения инфаркта миокарда. Ограничительная стратегия переливания крови является более безопасной, так как меньше единиц эритроцитарной массы вводится меньшему количеству пациентов, тогда как либеральная не продемонстрировала преимуществ для пациентов (L.V. Holst, M.W. Petersen, N. Haase et al., 2015).

Другой группой препаратов для коррекции анемии являются ЭПО. Преимущества их применения заключаются в снижении потребности в переливании эритроцитарной массы, постепенном повышении уровня Hb и, как следствие, улучшении качества жизни.

Согласно рекомендациям ESMO от 2010 г., оценка эффективности ЭПО проводится через 4 недели от начала терапии:

- при повышении концентрации Hb на 1 г/дл дозу ЭПО можно оставить неизменной или редуцировать на 25-50%;
- при повышении концентрации Hb менее чем на 1 г/дл дозу ЭПО следует увеличить на 25-50%;
- при повышении концентрации Hb менее чем на 1 г/дл после 8-9 недель терапии ЭПО дальнейшее лечение следует считать неэффективным и прекратить.

Если терапия ЭПО эффективна, ее прекращают через 4 недели после окончания химиотерапии. Концентрация Hb не должна превышать 120 г/л на фоне лечения препаратами, стимулирующими эритропоэз.

Ведущие международные организации рекомендуют применение ЭПО для лечения анемии у пациентов с онкологической патологией в качестве стандартной терапии, но обновленные данные о безопасности этих препаратов указывают на необходимость пересмотра подхода к терапии анемии в онкологии и схем применения ЭПО. Согласно новейшим исследованиям, применение ЭПО снижает общую выживаемость и/или ускоряет рост опухоли у некоторых групп онкологических пациентов, а также может стать причиной осложнений, таких как тромбоз, инфаркт миокарда, инсульт. Назначать ЭПО можно только тем пациентам, которые дали на это информированное согласие. Применение ЭПО может считаться целесообразным у больных с умеренной анемией (концентрация Hb<100 г/л), получающих химиотерапию, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения концентрации Hb, а также у больных с быстро снижающейся вследствие химиотерапии концентрацией Hb.

Перед терапией ЭПО необходима коррекция дефицита железа. Алгоритм Российского общества онкологов основан на определении параметров дефицита и обмена железа, дефицита B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. При АДЖ (ферритин <30 нг/мл + TSAT <20%) рекомендовано назначение пероральных или внутривенных форм препаратов железа. Пациентам с ФДЖ, получающим ЭПО (ферритин 30-800 нг/мл + TSAT 20-50%), одновременно назначают внутривенные формы препаратов железа. Следует заметить, что внутримышечный путь введения не рекомендован ни в одном из случаев.

Преимуществом применения внутривенных форм препаратов железа по сравнению с пероральными является возможность повысить уровень Hb у большего количества пациентов, значительно улучшить качество жизни, избежать побочных реакций со стороны ЖКТ, быстро восполнить дефицит железа при хорошем профиле безопасности, снизить количество / избежать применения гемотрансфузии, значительно уменьшить применение ЭПО (I.C. Macdougall, 2009).

Показаниями для назначения внутривенных препаратов железа онкологическим пациентам (помимо упомянутых выше) являются:

- хроническая кровопотеря, которая не компенсируется приемом пероральных препаратов железа;
- синдром нарушения всасывания железа в кишечнике (острые и хронические энтериты, обширные резекции тонкой кишки);
- непереносимость препаратов железа при приеме внутрь;
- эрозивные процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке;
- лечение ЭПО (повышается эффективность).

Одним из первых препаратов железа был железа III гидроксид декстран, его преимущество – низкая стоимость, а недостатки – низкая стабильность, высокая токсичность, риск анафилактических реакций и выделение свободного железа. Суммарная доза рассчитывается индивидуально, в соответствии с общим дефицитом железа, по формуле Ganzoni 2. Препарат вводится в виде внутривенных капельных инфузий и внутривенных инъекций в дозе 100–200 мг 2–3 раза в неделю; перед применением необходимо провести тест.

Более 10 лет назад на рынке Украины появился железа III гидроксид сахарозный, который характеризуется высокой стабильностью, низкой токсичностью и отсутствием декстран-индуцированных анафилактических реакций. Суммарная доза также рассчитывается индивидуально, в соответствии с общим дефицитом железа, по формуле Ganzoni 2. Препарат вводится внутривенно струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения. Доза при струйном введении – 200 мг железа 3 раза в неделю, при капельном введении – 7 мг/кг. Минимальное время введения составляет 3,5 ч, тест перед применением необходим.

Наиболее инновационный препарат – карбоксималтозат железа, преимуществами которого являются максимальная стабильность соединения, низкая токсичность, отсутствие аллергических реакций, простая и удобная схема дозирования. Применение этого препарата не требует введения тест-дозы, струйное введение – 200 мг железа 3 раза в неделю, капельное введение – до 1000 мг препарата 1 раз в неделю в течение 15 минут. Кумулятивная доза для восполнения запасов железа определяется на основании массы тела пациента и уровня Hb. Пациентам с массой тела 35–70 кг при уровне Hb < 100 г/л вводится 1500 мг, при уровне Hb > 100 г/л – 1000 мг. Пациентам с массой тела > 70 кг с Hb < 100 г/л вводится 2000 мг, при Hb > 100 г/л – 1500 мг. Карбоксималтозат железа применяется при железодефицитной анемии в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Препараты железа не должны применяться в дни введения противоопухолевых препаратов.

Сегодня в Украине не существует стандартов лечения анемии для онкологических пациентов. Как отметила Т.В. Кадникова, в настоящее время разрабатываются протоколы по сопроводительной терапии у онкологических больных. Проект «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи. Профилактика и лечение осложнений химиолучевой терапии онкологических заболеваний», инициатором создания которого является доктор медицинских наук И.А. Крячок, в ближайшее время появится в общем доступе для обсуждения.

Таким образом, анемия представляет собой важную проблему, так как влияет на все органы и системы и способствует прогрессированию опухоли. Для коррекции анемии используют внутривенные препараты железа, ЭПО и гемотрансфузии. Внутривенное введение препаратов железа считают терапией выбора не только при АДЖ, но и при лечении ЭПО. Внутривенное введение железа улучшает ответ на ЭПО, позволяя снижать дозы и затраты; быстрее нормализуется уровень Hb и преодолеваются последствия анемии, вызванной хроническими заболеваниями. Поэтому очень важен выбор безопасного и эффективного препарата. В качестве препарата выбора можно использовать карбоксималтозат железа (Феринжект®) – высокомолекулярный и стабильный железоуглеводный комплекс. При применении этого препарата значительно реже, в сравнении с другими препаратами железа, возникают реакции гиперчувствительности. Его преимуществами также являются низкая токсичность, простая и удобная схема дозирования, возможность повторных введений каждые 1–3 недели. Этот препарат оптимален в лечении онкологических больных с ЖДА, развившейся вследствие хронического угнетения костного мозга на фоне повторных курсов химиотерапии.

# Конгресс ASCO: НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОЛОГИИ

3-6 июня в г. Чикаго (США) состоялся ежегодный конгресс Американского общества клинических онкологов (ASCO). Результаты последних исследований представляли на сессиях, охватывающих все области онкологии. Рассмотрим некоторые исследования, вызвавшие заметный резонанс и отражающие разные аспекты современной онкологии.

## От местоположения первичной опухоли при метастатическом колоректальном раке зависят продолжительность жизни пациента и выбор тактики лечения

Результаты исследования показывают, что пациенты, у которых первичные опухоли возникают в левой части толстой кишки (нисходящая ободочная кишка, сигмовидная кишка и прямая кишка), живут значительно дольше, чем те, у кого опухоли возникают на правой стороне (слепая кишка и восходящая ободочная кишка).

За минувший период исследователи сравнили данные из клинических исследований III фазы CALGB/SWOG 80405. Финансируемые из федерального бюджета США исследования были предназначены для сравнения бевацизумаба и цетуксимаба в сочетании с химиотерапией в качестве начальной терапии метастатического колоректального рака (мКРР).

В рамках первичного анализа были проанализированы данные 293 пациентов с правосторонними первичными опухолями и 732 больных с левосторонними первичными опухолями. Этот анализ включал только пациентов без мутантного гена KRAS, который является известным биомаркером чувствительности к определенному виду терапии мКРР (цетуксимаб разрешен только для лечения опухолей с «диким» типом KRAS).

В исследуемой категории пациентов средняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с опухолями левой части толстой кишки была дольше (33,3 мес), по сравнению с пациентами с правосторонними опухолями (19,4 мес). Эта тенденция сохранялась независимо от применяемого таргетного препарата (цетуксимаба или бевацизумаба). Показатели ОВ в группе больных, получавших цетуксимаб, составили 36 и 16,7 мес соответственно при левосторонней и правосторонней локализации первичных опухолей. В группе пациентов, получавших бевацизумаб, данные показатели составили 31,4 и 24,2 мес (при левостороннем и правостороннем КРР).

В то время как ранее исследование не показало существенных преимуществ в ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов, получавших бевацизумаб или цетуксимаб, текущий анализ демонстрирует, что относительная эффективность терапии цетуксимабом и бевацизумабом может отличаться в зависимости от локализации первичной опухоли кишечника. В настоящее время исследователи занимаются изучением молекулярно-биологических особенностей, которые предположительно лежат в основе этого явления. Таким образом, первичное расположение злокачественного новообразования кишечника потенциально может спрогнозировать оптимальный выбор тактики лечения.

## Химиотерапия улучшает результаты лечения у некоторых больных с редкой формой опухолей мозга

Предварительные результаты исследования III фазы CATNON, проведенного Европейской организацией по изучению и лечению рака (ЕОРТС) в 118 клиниках Европы, Северной Америки и Австралии, свидетельствуют: пациенты с анапластической глиомой, при отсутствии в опухолевых клетках совместной делеции хромосом 1p/19q, получают преимущество от дополнительной химиотерапии.

Показатели общей выживаемости за 5 лет наблюдения составили 56% у тех, кто получал лучевую терапию (ЛТ) и темозоломид в адьювантном режиме, по сравнению с 44% у тех, кто не получал терапию темозоломидом. Увеличение дозы темозоломида также сдерживало прогрессирование заболевания более чем на 2 года.

Совместная делеция плеч хромосом 1p и 19q происходит при определенном типе опухолей мозга. Пациенты, у которых присутствует эта генетическая аномалия, как правило, лучше реагируют на химиотерапию и живут дольше. В исследовании CATNON были целенаправленно включены только те пациенты, у которых не было совместной делеции 1p/19q (отдельное испытание фокусируется на пациентах, у которых есть этот маркер).

В рамках исследования 748 пациентов были рандомизированы в четыре различные группы, получавшие, соответственно:

- только ЛТ;
- темозоломид во время ЛТ;
- темозоломид до и после ЛТ;
- темозоломид после ЛТ (в адьювантном режиме).

В итоге у пациентов, получавших темозоломид после ЛТ с или без параллельного применения темозоломида, прогрессирование заболевания происходило медленнее, чем у пациентов, вообще не получавших адьювантной терапии: медиана ВБП была более чем в 2 раза выше у пациентов, получавших темозоломид (42,8 и 19 мес соответственно).

Медиана ОВ не была достигнута у пациентов, получавших темозоломид. Долгосрочная оценка выживаемости также подтверждает эффективность темозоломида в адьювантном режиме: в этой группе 56% пациентов были живы через 5 лет (по сравнению с 44% пациентов, получавших только ЛТ или темозоломид во время ЛТ). Результаты лечения темозоломидом только во время лучевой терапии еще не известны. Окончательные данные этого исследования ожидаются к 2020 г.

Дальнейшие исследования будут сосредоточены на том, чтобы выявить пациентов, которые с наибольшей вероятностью получат преимущества от применения темозоломида в адьювантном режиме. Исследователи планируют оценить или пересмотреть

дополнительные генетические аномалии, имеющие прогностическое значение, такие как метилирование промотора гена *MGMT* и мутация *IDH*.

## Инновационные антитела пролезают жизнь пациентам с раком желудка поздних стадий

Инъекции нового, первого в своей группе антитела IMAB362 в сочетании со стандартной химиотерапией позволяют значительно увеличить медиану ОВ (13,2 мес против 8,4 мес) у пациентов с раком желудка (РЖ) на терминальной стадии.

Инновационное антитело воздействует на белок под названием клаудин (claudin18.2). IMAB362 – первое антитело, воздействующее на данный белок. Механизм действия антитела состоит в активации процессов антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) и комплементзависимой цитотоксичности (CDC).

В настоящее время стандартом лечения прогрессирующего или рецидивирующего РЖ является химиотерапия. Добавление к химиотерапии антител против HER2 обеспечивает определенные преимущества для больных HER2-позитивным РЖ, но только 15% всех опухолей желудка являются таковыми.

В исследовании II фазы, посвященном изучению нового таргетного препарата, участвовали 161 пациент с прогрессирующим или рецидивирующим РЖ и определенным минимальным уровнем экспрессии клаудина 18.2 в клетках опухоли. Эти пациенты ранее не получали терапии и не были кандидатами на анти-HER2-терапию. Больные были рандомизированы на 2 группы, которые, соответственно, получали только стандартную химиотерапию (эпирубицин, оксалиплатин и капецитабин) или химиотерапию в сочетании с IMAB362. В результате показано, что добавление IMAB362 позволило увеличить медиану ВБП с 4,8 до 7,9 мес и медиану ОВ с 8,4 до 13,2 мес. В подгруппе пациентов, у которых определялись самые высокие уровни экспрессии белка-мишени, при получении IMAB362 медиана ОВ достигала 16,7 мес против 9 мес при лечении только химиотерапией.

Терапия инновационным препаратом хорошо переносилась; количество серьезных побочных эффектов увеличивалось на фоне лечения антителом IMAB362 по сравнению с применением только химиотерапии. В начале 2017 г. запланирован набор пациентов в исследование III фазы. Кроме того, планируется исследование II фазы, посвященное изучению IMAB362 у пациентов с раком поджелудочной железы.

## Тандемная трансплантация стволовых клеток улучшает результаты лечения у детей с нейробластомой высокого риска

Менее 50% детей с нейробластомой высокого риска живут 5 или более лет после постановки диагноза. В ходе исследования III фазы, проведенного Национальным институтом рака США, обнаружено, что добавление второй аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТСК) к стандартной терапии улучшает результаты лечения таких пациентов.

В течение трех лет 61,4% пациентов, которые перенесли двойную (тандемную) трансплантацию, были живы и не имели признаков прогрессирования заболевания; в группе пациентов, получивших одну трансплантацию, этот показатель составил 48,4%. Побочные эффекты были одинаковыми в обеих группах.

В исследование были включены дети с впервые выявленной нейробластомой с высокой степенью риска (средний возраст детей – 3,1 года). Большинство пациентов (88%) имели IV стадию заболевания и 38,2% имели опухоль с высоким риском генетических аномалий (амплификация *MUSN*).

Все пациенты получали 6 циклов многокомпонентной индукционной химиотерапии, включая 2 цикла с высокими дозами циклофосфамида/топотекана с последующим забором из крови стволовых клеток, которые использовали в дальнейшем для трансплантации. Завершив индукционную терапию, пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациенты из 1 группы получали одну АТСК и режим химиотерапии СЕМ (карбоплатин-этопозид-мелфалан). Пациенты из 2 группы получали режим тиопета-циклофосфамид до первой АТСК и модифицированный режим СЕМ до второй АТСК. В группе тандемной АТСК пациентам провели две трансплантации в диапазоне от 6 до 8 недель.

Среди всех участников исследования показатель 3-летней бессобытийной выживаемости составил 51%, 3-летней ОВ – 68,3%. Трехлетняя бессобытийная выживаемость со времени рандомизации была значительно выше после тандемной трансплантации (61,4%) по сравнению с одной АТСК (48,4%). Общий 3-летний показатель выживаемости был несколько выше в группе тандемной АТСК, чем в группе сравнения (74% против 69,1%), однако разница не была статистически значимой.

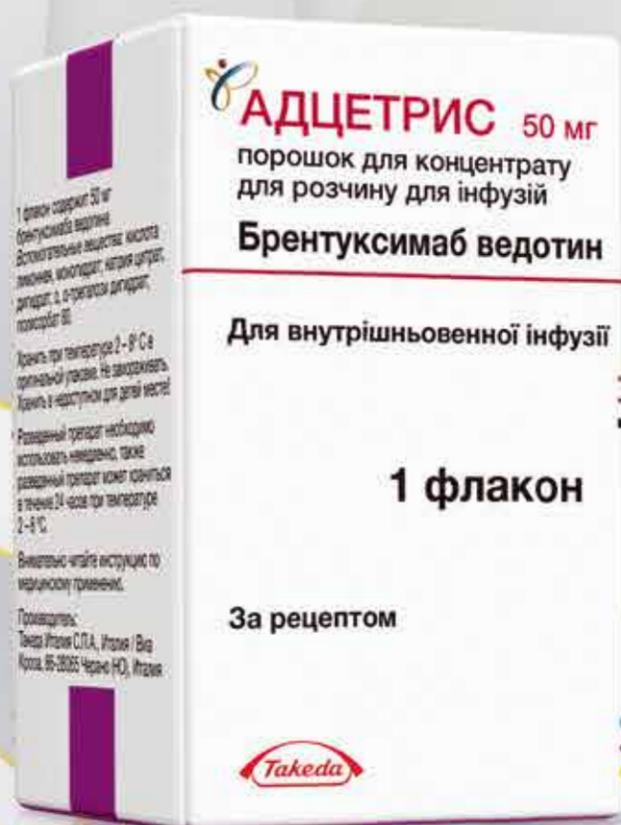
Меньшее количество смертей, связанных с терапией, было отмечено среди пациентов, получавших тандемную трансплантацию (2 против 8). Наблюдение за пациентами в данном исследовании продолжится в течение еще 10 лет.



# АДЦЕТРИС

## Брентуксимаб ведотин

## Інноваційна CD30-таргетна терапія з доведеною ефективністю<sup>1</sup>



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

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

### Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною крупноклітинною лімфомою

UA/ADC/0216/0001

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

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

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

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

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





# Тезафур как альтернатива 5-фторурацилу в терапии онкологических заболеваний

В последние годы пероральные фторпиримидины вызывают повышенный интерес у онкологов как удобная и более безопасная альтернатива внутривенным инфузиям 5-фторурацила (5-ФУ) – цитостатика, широко применяющегося при целом ряде онкологических заболеваний. Благодаря особенностям применения, удобству коррекции дозы и сниженной токсичности пероральные фторпиримидины демонстрируют не только клинические, но и экономические преимущества по сравнению с 5-ФУ. Неслучайно на XIII Съезде онкологов и радиологов Украины применению этой группы препаратов уделялось значительное внимание. В частности, на разных секциях съезда обсуждались результаты исследований зарубежных и украинских ученых, посвященных использованию перорального фторпиримидина тезафура.



женщин, ежегодно регистрируется около 5 тыс. первичных случаев этого заболевания, заболеваемость колеблется от 18,7 до 20 случаев на 100 тыс. населения. Более чем в 70% случаев диагностируются инвазивные формы рака, из них свыше 20% – запущенные. При этом 46,7% всех заболевших – молодые женщины в возрасте от 15 до 49 лет. Все эти дан-

ные говорят об актуальности проблемы и необходимости поиска оптимальных путей терапии местнораспространенных форм заболевания.

В качестве основных методов лечения нерезектабельных, метастатических и диссеминированных форм РШМ используются лучевая и химиолучевая терапия. Лучевая терапия (ЛТ) в большинстве случаев является единственным возможным методом лечения пациентов с местнораспространенным заболеванием. Под руководством профессора В.С. Иванковой в течение многих лет исследуются возможности повышения эффективности ЛТ путем применения химиорадиомодификаторов при разных онкологических заболеваниях, в том числе при РШМ. Важное место среди радиомодификаторов занимают препараты фторпиримидинового ряда: 5-ФУ, капецитабин, а в последние годы – тезафур. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено увеличение темпа и объема регрессии опухоли при использовании пролонгированных форм внутривенных инфузий 5-ФУ в процессе ЛТ. В то же время существенными недостатками пролонгированных инфузий 5-ФУ являются необходимость использования портативных внутривенных дозаторов и установки центрального венозного катетера, потребность пациента в постоянном наблюдении медицинского персонала, нарушение режима лечения в результате токсических проявлений, а при развитии серьезных осложнений – ухудшение качества жизни больных.

Для устранения перечисленных недостатков были созданы препараты фторпиримидинового ряда, обладающие принципиально новым механизмом действия. По своему эффекту они имитируют пролонгированные инфузии 5-ФУ, но обладают сниженным уровнем токсичности и применяются перорально. После приема они постепенно метаболизируются в 5-ФУ двумя различными механизмами: первый реализуется в печени за счет окисления при участии цитохрома р450, второй метаболический путь потенцируется растворимыми энзимами тимидин- и уридинфосфорилазой. Концентрация этих ферментов в тканях некоторых опухолей намного выше, чем в здоровых тканях организма, в результате преобразование препарата в 5-ФУ происходит преимущественно в опухоли. Более высокая концентрация 5-ФУ в опухолевой ткани снижает токсические эффекты лечения.

Известно, что ЛТ повышает содержание тимидин- и уридинфосфорилазы в опухоли, но не в здоровых тканях. По данным J. Shuller и соавт. (2000), облучение повышает концентрацию этих ферментов в опухоли более чем в 20 раз, тогда как в здоровой облученной ткани – примерно в 3 раза. Это явление служит основанием для применения пероральных фторпиримидинов в качестве радиомодификаторов.

Профессор В.С. Иванкова представила результаты собственного исследования эффективности перорального фторпиримидина тезафура (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия) в качестве радиомодификатора у пациенток с РШМ. Участницы исследования были разделены на 4 группы, из них в 3 исследуемые группы вошли 220 и в контрольную – 78 пациенток. Всем больным проводили облучение до суммарной очаговой дозы 77-86 Гр и 54-60 Гр. Пациентки 1-й группы (n=70) получали ЛТ на фоне радиомодификатора цисплатина (30 мг/м² 1 р/неделю в/в капельно). Пациенткам 2-й группы (n=82) ЛТ проводилась на фоне тезафура (250 мг/м² каждые 12 ч перорально). Пациенткам 3-й группы (n=68) ЛТ проводилась в сочетании с гидроксимочевой в радиомодифицирующей дозе (40 мг/м² внутрь 1 раз в 3 сут). Контрольная группа (n=78) получала ЛТ по радикальной программе в стандартном режиме без использования радиомодификаторов. Всем больным выполняли комплексное обследование до начала и на различных этапах лечения с оценкой функциональной способности мочеточников и почек и эффективности лечения. В качестве дополнительного метода оценки эффективности консервативного лечения РШМ использовали динамику молекулярно-генетических



В рамках секции «Проблемы и достижения абдоминальной онкологии» о перспективах использования перорального фторпиримидина тезафура (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия) в составе режима TegOX при метастатическом колоректальном раке (мКРР) рассказала профессор Gunta Purkalne, руководитель онкологической клиники Pauls Stradins Clinical

University Hospital (г. Рига, Латвия). Она напомнила, что в странах Центральной и Восточной Европы заболеваемость колоректальным раком (КРР) относительно высока и при этом характеризуется высокой смертностью. Более чем в половине случаев выявляется метастатическая форма заболевания, причем большинство метастазов изначально нерезектабельны. В Латвии заболеваемость раком прямой и ободочной кишки имеет тенденцию к повышению: в стране ежегодно выявляется около 1 тыс. случаев первичного КРР. По данным 2014 г., уровни заболеваемости и смертности от КРР составляют соответственно 57,3 и 34,6 случая на 100 тыс. населения (www.vmnvd.gov.lv). Причем смертность от этого заболевания в Латвии не только не снижается на протяжении последних 10 лет, но даже, наоборот, показывает незначительный рост. В то же время несколько увеличился показатель 5-летней выживаемости больных раком ободочной кишки.

Очевидно, что смертность от КРР зависит не только от стадии заболевания, но и от назначения адекватного лечения. Согласно международным рекомендациям, в 1-й линии химиотерапии мКРР применяется режим FOLFOX (оксалиплатин + 5-ФУ + лейковорин) или CapeOX (оксалиплатин + капецитабин) по возможности в сочетании с бевацизумабом. В случае если клетки опухоли имеют диккий тип гена KRAS/NRAS, возможно сочетание режима FOLFOX с цетуксимабом или панитумумабом.

Профессор G. Purkalne сообщила, что возглавляемая ею клиника обладает опытом лечения мКРР комбинацией тезафура (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия) с оксалиплатином (TegOX). Основанием для выбора данной комбинации препаратов послужили результаты двух многоцентровых рандомизированных исследований (816 и 380 пациентов с мКРР), в которых было показано, что тезафур/урацил (300 мг/м²/день) в сочетании с лейковорином (75 или 90 мг/день) на протяжении 28 дней каждые 35 дней превышает по эффективности режим Мауо (внутривенный 5-ФУ в дозе 425 мг/м²/день в 1-5-й дни каждые 28 или 35 дней). В ходе этих двух исследований не обнаружено достоверных отличий в уровнях общего ответа между исследуемым режимом (12 и 11% соответственно) и режимом Мауо (15 и 9% соответственно). Показатели выживаемости в сравниваемых группах не отличались. При этом пероральный прием тезафура обеспечивал достоверно лучший профиль переносимости по сравнению с внутривенным 5-ФУ (K. Wellington, K. Goa; Drugs Aging, 2002).

Тщательное исследование перспектив применения пероральных цитостатиков данной категории пациентов очень актуально. Приблизительно в 40% случаев пациенты с мКРР старше 75 лет имеют многочисленные сопутствующие заболевания, которые зачастую не позволяют в полном объеме реализовать внутривенные

режимы химиотерапии. Кроме того, сами пациенты отдадут предпочтение пероральной терапии, которая не сопряжена с дополнительными расходами и неудобствами (такими как установка центральных катетеров, продолжительные инфузии и т.д.).

На основании имеющихся научных данных под руководством профессора G. Purkalne латвийскими учеными было проведено собственное исследование по изучению эффективности, безопасности и переносимости режима TegOX. В исследование были включены 27 пациентов преимущественно пожилого возраста (60-70 лет) с цитологически подтвержденным диагнозом мКРР. Никто из пациентов ранее не получал ни хирургического лечения, ни химиотерапии, их состояние было достаточно хорошим (статус по ECOG 0 или 1). У 52% пациентов на момент включения в исследование диагностирована IV стадия заболевания. Более половины (n=14) пациентов имели первично-метастатический КРР, метастазы локализовались в основном в печени (32%), перитонеально (13%), абдоминально (4%), в легких (7%); также были включены пациенты с костными метастазами и с множественным метастатическим поражением, охватывающим два или более сайтов.

В рамках данного исследования пациенты получали внутривенно оксалиплатин в дозе 130 мг/м² в 1-й день каждого курса и перорально тезафур (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия) 10 мг/кг дважды в сутки с 1-го по 14-й день с последующим перерывом на 1 неделю. Оценка токсичности проводилась после завершения каждого курса по международной шкале NCI CTC V2.0. Исследование подтвердило, что режим TegOX является эффективным и хорошо переносится пожилыми больными с мКРР. Наблюдавшиеся побочные эффекты были слабыми или средней выраженности и легко поддавались коррекции. Снижение дозы в связи с развитием побочных явлений позволило провести все запланированные курсы лечения в полном объеме без серьезных проблем. Кроме того, режим TegOX показал удобство в применении и экономическую эффективность.

Профессор G. Purkalne отметила, что, в соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE), выбор режима терапии мКРР – внутривенный 5-ФУ либо пероральный фторпиримидин – должен осуществляться совместно пациентом и врачом, ответственным за лечение. Подчеркивается, что решение должно быть принято после информативной дискуссии между клиницистом и пациентом с учетом противопоказаний и профиля побочных эффектов, функционального состояния больного и его личных предпочтений.

На секции «Лучевая диагностика, лучевая терапия и ядерная медицина в онкологии» президент Украинского общества радиационных онкологов, руководитель научно-исследовательского отделения радиационной онкологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Валентина Степановна Иванкова рассказала о современных возможностях химиорадиотерапии рака шейки матки (РШМ). Она напомнила, что РШМ представляет собой одну из наиболее острых проблем онкогинекологии. В Украине РШМ занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости среди

Таблица. Схема TegOX химиотерапии метастатического колоректального рака

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Оксалиплатин 130 мг/м² в/в	✓																				
Тезафур (Фторафур®) 10 мг/кг* 2 р/день перорально	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Перерыв 7 дней						

\* Г. Пуркалне, В. Козировскис, А. Гериня-Берзиня, Л. Юргинауска, С. Хаснерс. Tegafura un Oxaliplatina kombinācija terapijā (TegOX) pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi. Latvijas Arsts, 2016, 1:46-47 lpp.

параметров опухоли, полученных с помощью проточной цитофлуориметрии, сопоставляя полученные данные с клиническими и морфологическими. Несбалансированный состав ДНК в ядрах опухолевых клеток и степень их ploидности характеризуют пролиферативную активность и агрессивность злокачественного новообразования. Реакцию опухоли на цитостатическую терапию определяли с помощью ПЦР по данным биопсийного материала отдельно для анеуплоидных и диплоидных клеток. Все обследования проводили до лечения, после 1-го этапа химиолучевой терапии и после полного курса лечения.

По завершении лечения частота достижения полных регрессий была выше во всех исследуемых группах (39,1% на фоне цисплатина, 38,5% на фоне тегафура, 30% на фоне гидроксимочевины) по сравнению с контрольной (22,2%). Динамика показателей ДНК-статуса опухолевых клонов, по данным проточной цитофлуориметрии, коррелировала с клиническими данными в ответ на цитотоксическую терапию. У больных из исследуемых групп химиолучевые проявления общей и местной токсичности, превышающие 2-ю степень по выраженности, не наблюдались. Учитывая вероятность увеличения местной и общей токсичности в ходе химиолучевой терапии у больных местнораспространенным РШМ, были разработаны технологии комплексной профилактики и лечения побочных эффектов цитостатической терапии.

Подводя итоги, профессор В.С. Иванкова подчеркнула, что применение радиомодификаторов у больных РШМ позволяет увеличивать темпы и объем регрессии карцином шейки матки в 2,7 раза при проведении ЛТ на фоне тегафура и в 2,5 раза – на фоне цисплатина. При печеночной, сердечной и особенно почечной недостаточности применение цисплатина приходится ограничивать. Применение пероральных фторпиримидинов в радиомодифицирующих дозах продлевает безрегрессивное течение заболевания, уменьшает возникновение регионарных метастазов и местных рецидивов, тем самым улучшая результаты лечения больных и значительно повышая качество жизни.



Результаты фундаментальных исследований в их взаимосвязи с практической медициной обсуждались на секции «Концептуальные вопросы экспериментальной и фундаментальной онкологии». Экспериментальная онкология в решении проблем трансляционной медицины». В частности, были озвучены результаты интересного исследования украинских ученых, демонстрирующие особенности воздействия пероральных фторпиримидинов на уровне опухолевой клетки. В докладе «Возможности коррекции уровней внутриклеточного генерирования NO при лечении больных раком прямой кишки» доцент кафедры онкологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, кандидат медицинских наук Владимир Владимирович Голотюк отметил, что ЛТ как самостоятельный метод лечения или в сочетании с химиотерапией достоверно влияет на эффективность лечения рака прямой кишки. Наибольшую эффективность ЛТ проявляет в неoadjuвантном режиме, при этом у 18–47% больных опухоль малочувствительна к облучению. Повысить чувствительность опухоли к ЛТ позволяет полирадиомодификация. К настоящему времени накоплен положительный опыт проведения ЛТ в сочетании с локальной сверхвысоко-частотной гипертермией, гипергликемией, криодеструкцией, гипербарической оксигенацией, синглетно-кислородной терапией, местным использованием электронных акцепторных соединений. Среди разнообразных методов, повышающих эффективность ЛТ, в качестве радиосенсибилизаторов авторами исследовался тегафур (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия).

Докладчик напомнил, что при пероральном применении тегафура достигается концентрация действующего вещества в плазме крови, аналогичная таковой при внутривенных пролонгированных 24-часовых инфузиях 5-ФУ. Наличие липофильной тетрагидрофурановой группы в составе действующего вещества 5-фтор-1-(тетрагидро-2-фурил)урацила обеспечивает быстрое прохождение через биологические мембраны, распространение в тканях и проникновение через гематоэнцефалический барьер, поскольку липофильность тегафура в 250 раз превышает таковую у 5-ФУ. Тегафур может рассматриваться не только как транспортная форма флуороурацила. Благодаря влиянию тимидин- и уридинфосфорилазы образование активного метаболита 5-ФУ происходит в значительно больших концентрациях именно в опухолевой ткани; содержание этих ферментов дополнительно повышается под воздействием облучения. Механизм цитотоксического или противоопухолевого действия тегафура обусловлен нарушением

синтеза ДНК и РНК. Наиболее чувствительными к облучению являются опухолевые клетки в фазе митоза (M) и премитоза (G2), тогда как тегафур воздействует в фазах G1 и S – таким образом обеспечивается взаимодополняющее действие химио- и лучевой терапии.

В настоящее время доказано, что оксид азота (NO) проявляет цитотоксическое действие за счет стимуляции некроза и апоптоза. Известна способность NO стимулировать образование активных форм азота и кислорода, усиливая оксидативный стресс. Кроме того, повышение концентрации NO приводит к усилению экспрессии p53, p21 и рецепторов TNF-α, активации митохондриального сигнального пути, апоптоза путем блокирования цитохром-С-оксидазы митохондрий и окисления тиолов митохондриальных мембран. Под воздействием NO снижается экспрессия белков семейства Bcl-2, ингибирование NFκB, активация каспаз, а также происходит прямое повреждение молекул ДНК. Стимуляция продукции NO в опухолевых клетках создает условия для радиосенсибилизации.

Докладчик представил результаты исследования, в котором 45 мужчин и женщин с раком прямой кишки (возраст 62±1,8 года) были разделены на три группы и соответственно получали предоперационный курс ЛТ в дозе 40 Гр как самостоятельный метод лечения, в сочетании с тегафуром (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия) либо комбинацией тегафура с L-аргинина гидрохлоридом. Через 4–5 недель после завершения терапии пациентам с аденокарциномой прямой кишки II–III стадий

проводилось хирургическое лечение. При внутривенном введении L-аргинин обеспечивает непосредственное повреждение макромолекулярных структур опухоли пероксинитритом и путем индукции апоптоза в опухолевых клетках, а также увеличивает радиочувствительность гипоксических участков опухоли за счет вазодилатирующего свойства NO, повышая оксигенацию в зоне облучения. В итоге показано, что под воздействием комбинации тегафура с L-аргинина гидрохлоридом повышалась продукция NO нейтрофилами крови, более эффективно по сравнению с другими группами в опухолевой ткани усиливалась экспрессия проапоптотического маркера Вах, уменьшались уровни экспрессии маркера неангиогенеза и маркера пролиферации Ki-67. В целом результаты лечения в группе больных, получавших ЛТ в сочетании с полирадиомодификацией тегафуром и L-аргинина гидрохлоридом, были наиболее многообещающими.

Таким образом, зарубежные и украинские исследования демонстрируют, что тегафур (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия) может быть удобной, эффективной и экономически выгодной альтернативой внутривенному 5-ФУ, а также с успехом использоваться в качестве радиомодификатора при проведении ЛТ онкологическим больным с опухолями разной локализации.

Подготовила Катерина Котенко



Информация для профессионалов охраны здоровья

# ФТОРАФУР®

Tegafur 400 mg

## Тегафур в комбинации с оксалиплатином является эффективной, хорошо переносимой, удобной и фармакоэкономически выгодной терапией при лечении метастатического колоректального рака\*

\* Терапия тегафуром в комбинации с оксалиплатином (ТегОХ) для пациентов с метастатическим колоректальным раком. Т. Пуркале, В. Колчирский, А. Геринч-Берзинь, Л. Юршинауска, С. Хаснере. Университетская клиническая больница им. П. Страдыня.

100 капсул

Оригинальный препарат

Регистрационное свидетельство UA/3583/01/01 от 19.05.2015 до 19.05.2020. Информация о лекарственном средстве Фторафур®. Состав: 1 капсула твердая содержит 400 мг тегафура. Показания: Рак толстой и прямой кишки, желудка, молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак. Категория отпуска: По рецепту. Изготовитель: АС «Гриндекс», Латвия. Полная информация содержится в Инструкции для медицинского применения Фторафура®. Информация предназначена для распространения на специализированных конгрессах, конференциях, симпозиумах и семинарах для профессионалов охраны здоровья.

### Проверено временем Доказано жизнью

©Grindeks, 2016

Представительство АС «Гриндекс» в Украине  
 03150, г. Киев, ул. Тверская, 2, офис 261  
 Телефон/факс: +38 (044) 498-42-30  
 E-mail: grindeks@ukr.net

Здоровье. Традиции. Качество



Ю.А. Гриневич

# Иммунотерапия — путь к персонализации лечения онкологических пациентов

**Актуальным на сегодняшний день является поиск персонализированных методов лечения, среди которых достойное место может занять иммунотерапия. О различных направлениях иммунотерапии, а также о проблемах иммунологии как науки в Украине рассказал ведущий онкоиммунолог Национального института рака (НИР), заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Акимович Гриневич. По мнению Юрия Акимовича, стандартное лечение онкологических пациентов должно быть персонализированным и направленным не только против опухоли, но и на восстановление противоопухолевой устойчивости организма больного с целью профилактики рецидивов и метастазов.**

— Проблема онкологии в Украине в настоящее время стоит очень остро. Онкологические заболевания занимают 2-е место среди причин смертности и составляют около 15%. По данным Национального канцер-регистра за 2015 г., соотношение заболеваемость/смертность — показатель, опосредованно отображающий эффективность предоставления онкологической помощи населению, — составляет у мужчин 58,4% (на 10 новых случаев злокачественных новообразований (ЗН) регистрируется 6 случаев смерти), у женщин 43,4%, что в 2-3 раза больше, чем в европейских регионах. Одной из возможных причин такой ситуации является отсутствие в национальных стандартах лечения персонального подхода к лечению пациента с онкологической патологией. То есть, применяя стандартные методы лечения (хирургический, лучевая и химиотерапия), невозможно улучшить уже существующие показатели эффективности.

Учитывая вышесказанное, актуальной задачей сегодня является изменение подходов к лечению в нашей стране, поиск и внедрение методов терапии, направленных на повышение противоопухолевой резистентности организма больного. Один из таких методов — иммунотерапия.

При онкологических заболеваниях наблюдается недостаточность клеточно-опосредованного иммунитета, который контролирует нормальное размножение клеток, распознает и ликвидирует аберрантно измененные клетки, несущие генетически чужеродную для организма информацию. За последние десятилетия сделаны выдающиеся открытия в иммунологии опухолевого процесса: доказана иммуногенность ЗН, выявлены цитокины, ответственные за противоопухолевую защиту, раскрыты механизмы «ускользания» опухоли от иммунного надзора.

По мнению ведущих мировых экспертов, развитие этого направления позволяет влиять на первопричину опухолевого процесса, повысить чувствительность раковых клеток к стандартным методам лечения и противоопухолевую резистентность организма с целью нейтрализации оставшихся после основного лечения и вновь возникающих опухолевых клеток.

Среди иммунологических методов лечения онкологической патологии различают иммуномодулирующую, иммуностимулирующую и иммунодепрессивную терапию.

Неспецифические иммуностимуляторы позволяют восстановить или усилить иммунный ответ организма. Их назначают с целью улучшения кроветворения, преодоления иммунодефицита, повышения фагоцитарной активности макрофагов и, тем самым, профилактики послеоперационных инфекционных осложнений. В качестве иммуностимуляторов используют препараты тимического происхождения, растительные и лекарственные препараты, некоторые биологические добавки, адьюванты и другие общеукрепляющие средства.

Использование иммунодепрессантов позволяет подавлять пролиферацию клеток, что находит свое применение при системных опухолевых процессах, особенно в лимфоидной ткани. К иммунодепрессантам относятся противоопухолевые химические препараты, кортикостероидные гормоны и облучение.

Иммуномодуляторы нормализуют показатели иммунной системы и обладают высокой иммунотропной активностью, особенно препараты тимического происхождения. Любой иммуномодулятор, избирательно действующий на соответствующий компонент иммунитета (фагоцитоз, Т- или В-клеточный иммунитет), будет в той или иной степени оказывать воздействие и на все факторы иммунной системы. Наибольший эффект достигается при применении иммуномодулирующих препаратов в послеоперационный период, когда удалены все опухолевые клетки или их количество остается минимальным, и при сохраненных функциях иммунной системы. Тогда эффективность основного лечения потенцируется защитными силами организма пациента.

Ключевыми направлениями в иммунотерапии являются: пассивная таргетная иммунотерапия, специфическая активная и адоптивная иммунотерапия.

Отличительной чертой таргетной иммунотерапии служит воздействие препаратов на основе гуманизированных моноклональных антител исключительно на детерминированные мишени, такие как онкогенные белки, которые отвечают за ангиогенез, дифференцировку клеток и процессы апоптоза. Такая терапия является высокоэффективной только при наличии мишени к моноклональному антителу.

Перспективно применение противоопухолевых аутовакцин, генерирующих специфический адоптивный иммунный ответ против антигенов опухолевых клеток. В НИР разработаны аутовакцины, применяемые после хирургического лечения у пациентов с раком легкого и раком яичника. По результатам рандомизированных исследований, 5-летняя выживаемость после их использования возрастает на 25-30%. В структуре этих вакцин в качестве адьюванта выступают дендритные клетки (ДК). ДК представляют собой антиген-презентирующие клетки и играют ключевую роль в запуске противоопухолевого иммунного ответа. Также ДК осуществляют некоторый контроль над дифференцировкой Т-лимфоцитов, регулируют активацию и супрессию иммунного ответа. Методика производства аутовакцины заключается в следующем: ДК выращивают из моноцитов периферической крови пациента и нагружают гетерогенизированным механохимическим способом антигеном из опухолевых клеток. Такой метод позволяет активировать развитие специфических реакций иммунной системы против опухоли. Важным преимуществом метода можно считать и относительно дешевизну изготовления персонализированной вакцины, что немаловажно для пациентов, нуждающихся в длительном лечении, в том числе после проведения противорецидивных курсов химиотерапии.

Механизм адоптивной клеточной терапии подразумевает перенос противоопухолевого иммунитета при помощи живых лимфоидных клеток или их фракций, активированных в присутствии опухолевых клеток *in vitro*. В ходе испытаний, проведенных в научно-исследовательской лаборатории клинической иммунологии НИР, выявлено, что при использовании адоптивной иммунотерапии в комплексном лечении по разработанному протоколу у больных раком легкого IIIA стадии 5-летняя выживаемость возрастает на 25-30% и достигает европейского уровня.

Одним из перспективных, но все еще недостаточно разработанных направлений является получение веществ из клеток лимфоидной ткани антигеннаправленного действия на основе препаратов с активностью, подобной фактору переноса (ФП) — вещества, секретируемого сенсибилизированными Т-лимфоцитами при взаимодействии их с опухолеассоциированными антигенами. ФП — это низкомолекулярные трансферфакторные полипептиды Т-клеточного происхождения, которые могут аффинно связываться с антигеном. ФП способен в нанодозах переносить клеточно-опосредованный иммунитет от одной особи вида особям другого, запускает развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа и повышает показатели некоторых звеньев иммунной системы; индуцирует продукцию Т-цитокинов; регулирует продукцию провоспалительных факторов и тем самым предотвращает развитие патологической реакции. При достижении определенной специфичности ФП в эксперименте способен индуцировать у реципиента формирование клеточно-опосредованных противоопухолевых иммунных реакций, в результате чего достигается высокий, длительно сохраняющийся антиметастатический эффект.

Одним из новейших направлений исследований в области иммунологии является изучение роли опухолевых стволовых клеток (ОСК) в патогенезе развития опухоли и метастазов. Три независимые группы исследователей во главе с Jian Chen, Gregory Driessens и Arnout G. Schepers, а также профессор Н. Лысяный (Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова Национальной академии медицинских наук Украины) в лабораторных условиях смогли доказать, что опухоль — это гетерогенная популяция клеток с различными биологическими свойствами. Существует ограниченный пул особых ОСК — предшественников других клеток, именно они ответственны за образование, рост и метастазирование опухоли. Предполагается, что ОСК под влиянием онкогенных факторов развиваются из нормальных стволовых клеток, подверженных мутациям. Асимметричное деление ОСК приводит к образованию двух дочерних клеток, одна из которых является точной копией ОСК и инициирует развитие опухоли, а другая обладает высокой скоростью пролиферации и формирует основной объем опухоли. ОСК демонстрируют ряд свойств, которые играют ключевую роль в понимании механизмов канцерогенеза: высокая способность к инвазии и клональной эволюции, стимуляция ангиогенеза служат инициирующим фактором подвижности клеток. Благодаря своим особенностям ОСК формируют резистентность ЗН к лучевой и химиотерапии.

Резистентность ОСК связана с наличием ферментов, метаболизирующих химиопрепараты, экспрессией транспортеров, кодирующих гены множественной лекарственной устойчивости, гиперактивностью альдегид-дегидрогеназы, наличием антиапоптотических белков и множеством других факторов. Кроме того, в ответ на ДНК-повреждения в ОСК запускается каскад реакций, приводящих в итоге к остановке клеточного цикла, которая препятствует гибели клетки и позволяет ей успешно репарировать поврежденную ДНК, что сопровождается появлением новых мутаций и усилением злокачественности опухоли. Таким образом, каким бы ни было радикальное лечение, в организме остаются ОСК, ответственные за рецидивы и метастазирование. Поэтому радикальные хирургические операции приходится признавать условно-радикальными. Активно разрабатывается лечение, направленное на ОСК, существуют потенциально перспективные методы терапии: воздействие на поверхностные маркеры ОСК, блокирование антиапоптотических белков, блокирование миграции опухолевых стволовых клеток, ингибирование Notch-пути (Notch-рецепторы 1 и 4 после связывания с лигандом активируют гены, участвующие в клеточной пролиферации). Результаты исследований в этой области позволяют внедрить совершенно новый подход — дифференцированную терапию рака. Поэтому разработка таргетных препаратов, направленных против ОСК, способна совершить революцию в повышении эффективности основного лечения онкологических больных.

Несмотря на то что иммунотерапия является персонализированным методом борьбы, повышающим эффективность лечения онкологических пациентов, и наилучшим образом вписывается в концепцию проходившего в Киеве 26-28 мая XIII Съезда онкологов — «От мультидисциплинарного подхода к индивидуальной диагностике и лечению», вопросам иммунотерапии в онкологии на съезде было уделено незаслуженно мало внимания. Вместе с тем ведущие мировые специалисты в области онкологии активно занимаются разработкой, изучением и внедрением иммунологических методов профилактики и терапии ЗН. Разработка и внедрение таких направлений, как таргетная иммунотерапия, направленная на ОСК, опухолеспецифический фактор переноса, активная специфическая иммунотерапия, позволят терапии больных ЗН выйти на новый, более высокий уровень, вследствие чего снизится смертность пациентов и повысится их 5-летняя выживаемость. При использовании иммунотерапии в комплексном лечении следует учитывать особенности взаимодействия организма пациента и опухоли, осуществлять прицельное воздействие на нарушенные звенья иммунной системы, тем самым достигая наилучшего результата. Включение иммунотерапии в стандарты и протоколы лечения позволит увеличить чувствительность раковых клеток к стандартным методам лечения, повысить эффективность терапии и сформировать противоопухолевую резистентность. Не следует забывать, что необоснованное воздействие на иммунную систему может привести к активации роста опухоли. Поэтому, назначая и применяя иммунотерапию, необходимо учитывать состояние иммунной системы до начала лечения, на различных его этапах и при всех стадиях опухолевого роста. Из этого следует, что профессиональный уровень врача-онколога не может считаться высоким без знания иммунологии, а внедрение новых методов иммунотерапии на доказательной основе, использование современных иммунодиагностических методов, оценка состояния иммунной системы больного обеспечивают квалифицированный персонализированный подход к терапии — это неотъемлемые составляющие эффективно-патогенетически-адекватного лечения.

Исходя из вышесказанного, иммунотерапия является многообещающим направлением в профилактике и лечении больных ЗН. Совершенно новые данные о механизмах взаимодействия опухоли и организма пациента, открытие опухолевых стволовых клеток, разработка вакцин нового поколения, изучение фактора переноса с противоопухолевой специфичностью позволят внедрить иные, направленные именно на патогенетические звенья возникновения и развития ЗН методы терапии, и тем самым существенно улучшить результаты лечения онкологических больных в Украине и достичь показателей 5-летней выживаемости, регистрируемых в странах Европы.

Подготовила **Екатерина Марушко**



# Эффективные и доступные методы профилактики рака предстательной железы и принципы проведения скрининга



З.А. Стаховский

Несмотря на успехи ранней диагностики, частота выявления рака предстательной железы (РПЖ) на поздних стадиях увеличивается. Это приводит к серьезным осложнениям, и, как следствие, пациенты нуждаются в паллиативном лечении. Совершенствование стратегий профилактики и скрининга этого заболевания очень актуально. О важных и значимых результатах в диагностике и терапии РПЖ, которые были достигнуты в практической медицине, нашему корреспонденту рассказал главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский.

**Эдуард Александрович, какие существуют проблемы с ранней диагностикой РПЖ?**

— При изучении состояния специализированной помощи больным РПЖ были выявлены серьезные недостатки в организации диагностического и лечебного процессов, что свидетельствует как о крайне неудовлетворительной работе урологической службы в Украине в целом, так и о низком уровне онкологической грамотности населения и врачей-урологов в частности. В нашей стране отсутствуют скрининговые программы, позволяющие выявлять РПЖ на ранних стадиях. В связи с этим у многих пациентов заболевание выявляют в запущенной (IV) стадии, что существенно снижает продолжительность их жизни. Отмечу, что показатель 5-летней выживаемости больных РПЖ в Украине составляет 51,9%, в странах Восточной Европы — 72,8%, Центральной — 89,3%, Северной — 84,3%. Эти данные наглядно демонстрируют актуальность и масштаб проблемы РПЖ в Украине и подчеркивают необходимость незамедлительного проведения соответствующих мероприятий по улучшению организации онкологической помощи пациентам этой категории. Также важно повышение профессиональной квалификации врачей-урологов, формирование у них стремления к получению новых знаний и применению их в клинической практике.

**Какие основные методы следует применять для профилактики РПЖ?**

— На протяжении последних десятилетий предложены различные вещества для профилактики РПЖ. Среди них — ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы циклооксигеназы-2, статины, а также витамины и пищевые добавки. Были проведены многочисленные исследования этих веществ, в ходе которых получены противоречивые результаты. Поэтому в 1994 г. начато большое клиническое исследование по изучению эффективности финастерида в химиопрофилактике РПЖ — Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). Целью этой работы являлась оценка эффективности ингибитора 5 $\alpha$ -редуктазы финастерида как онкопротектора РПЖ на основании анализа результатов клинического исследования по профилактике РПЖ, которое было проведено через 7 и 18 лет. Это исследование началось в 1994 г. в США. На протяжении 3 лет в него было включено 24482 мужчины, из которых 18882 были рандомизированы. В исследовании принимали участие мужчины в возрасте >55 лет с уровнем простатического специфического антигена (ПСА) >3 нг/мл без патологических изменений со стороны предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ). Пациенты принимали финастерид в дозе 5 мг/сут или плацебо. Им ежегодно проводили ПРИ и анализ крови на ПСА. Внеплановую биопсию предстательной железы выполняли в случае, когда показатель ПСА составлял >4 нг/мл или обнаруживались изменения в предстательной железе во время проведения ПРИ. Через 7 лет по окончании исследования всем мужчинам, у которых не диагностировали РПЖ, была проведена биопсия простаты. Отмечу, что окончательному анализу подвергались пациенты группы финастерида — 4847 (59,6%) и группы плацебо — 5142 (63%). Установлено, что в группе больных, принимавших финастерид, препарат способствовал уменьшению объема предстательной железы. Важно, что авторы некоторых исследований указывают на связь между объемом железы и выявлением РПЖ, т.е. чем меньше объем, тем лучше диагностируется РПЖ.

РПЖ выявлен в 18,45% случаев в группе финастерида и в 24,4% — в группе плацебо. Через 18 лет анализ этих показателей указывал на значительное снижение риска развития РПЖ в группе финастерида по сравнению с группой плацебо (10,5 против 14,9%), относительное снижение риска развития РПЖ достигло 30%. Авторы определили, что у пациентов с диагностированным РПЖ частота возникновения низкоагрессивного РПЖ (индекс Глисона

≤6) в группе финастерида значительно ниже по сравнению с группой плацебо. Также авторы отметили интересный парадокс в отношении высокоагрессивного рака с индексом Глисона 7-10. Несмотря на общее снижение заболеваемости РПЖ, его высокоагрессивные формы преобладали в группе финастерида — 6,4 против 5,1% в группе плацебо. Анализ результатов исследования через 18 лет показал у 333 (3,5%) пациентов группы финастерида наличие опухолей высокой степени злокачественности, а в группе плацебо — у 286 (3%).

**Благодаря результатам этого исследования финастерид применяли как препарат химиопрофилактики РПЖ. Как Вы можете объяснить результаты этих испытаний?**

— Результаты исследований можно трактовать так, что применение данного препарата провоцирует у пациентов развитие агрессивных форм РПЖ. И это стало сдерживающим фактором против широкого применения финастерида для химиопрофилактики РПЖ в связи с опасениями, что может увеличиться количество случаев рака IV степени, который может повысить смертность. В ходе поиска причин этого парадокса установлены следующие факты:

- финастерид значительно повышает чувствительность ПСА, что улучшает общую диагностику РПЖ, но в то же время ведет к образованию опухолей высокой степени злокачественности;
- финастерид значительно улучшил чувствительность ПРИ предстательной железы для выявления рака;
- финастерид эффективно способствовал выявлению высокоагрессивных форм РПЖ по результатам биопсии. Это обусловлено уменьшением объема предстательной железы и, как следствие, улучшением диагностики;
- в вышеупомянутом исследовании в группе финастерида намного реже встречается интраэпителиальная неоплазия по сравнению с группой плацебо.

Исследования, анализирующие данные факты, показывают эффективность финастерида в сокращении общего риска развития РПЖ и отсутствие связи между возникновением РПЖ высокой степени злокачественности и приемом финастерида.

Таким образом, мы полагаем, что данные клинических исследований могут служить обоснованием для применения финастерида с целью профилактики РПЖ, особенно с учетом таких преимуществ, как предотвращение прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы и осложнений, связанных с этим заболеванием. В контексте профилактики РПЖ наиболее изучен финастерид, и его целесообразно применять при увеличенной предстательной железе, повышенном уровне ПСА и отрицательных результатах биопсии предстательной железы.

**Ситуация в Украине свидетельствует о том, что уровень заболеваемости РПЖ в ближайшие 10 лет возрастет в 2 раза, а смертности от него — в 1,6. Известно, что внедрение скрининга способно внести существенный вклад в решение этой медико-социальной проблемы. Расскажите об этом, пожалуйста.**

— На протяжении последних 20 лет клиницисты сконцентрировали свое внимание на использовании ПСА для ранней диагностики РПЖ (до его превращения в инкурабельный). В результате значительно увеличилась выявляемость этого заболевания и снизились показатели смертности. Но внедрение скрининга вызвало много вопросов. Например, повышение частоты диагностики в ряде случаев было обусловлено гипердиагностикой, что приводило к ухудшению качества жизни. Противоречия также связаны с эффективностью снижения смертности: для того чтобы предупредить одну смерть от РПЖ, необходимо неоправданно подвергнуть скринингу большое количество мужчин. В результате многих исследований определены эффективные подходы и рекомендации по оценке показателей

ПСА, диагностике и лечению РПЖ. Агрессивность течения РПЖ во многом зависит от степени дифференцировки опухоли при установлении диагноза. У пациентов с индексом Глисона 8-10 локальная опухоль может быстро метастазировать, что приводит к смерти больного. А у пациентов с индексом Глисона <6 могут полностью отсутствовать симптомы заболевания, причем опухоль может и не прогрессировать, но в результате смерть больного наступит от других причин, а не от РПЖ.

J. Johansson и соавт. в 1989-2013 гг. опубликовали серию статей по результатам наблюдений когорты 223 больных РПЖ в Швеции, которые не получали лечения. Были проанализированы тенденции в прогрессировании заболевания и показатели выживаемости без признаков заболевания и смертности от РПЖ у этих больных. К моменту набора участников в когорту для исследования ПСА у них не определялся. Данные этого испытания следует рассматривать как репрезентативные для популяции, в которой не проводился скрининг ПСА. Данные исследований, проведенных через 5 и 10 лет после начала наблюдения, показали низкий уровень смертности от РПЖ, а выживаемость составила 94 и 87% соответственно. Становится понятно, что для больных с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет не следует использовать агрессивные методы терапии. Однако при последующем наблюдении было выявлено, что смертность от РПЖ среди пациентов, выживших на протяжении 15-20 лет после установления диагноза РПЖ, увеличилась. Через 30 лет после начала наблюдения у больных отмечены следующие показатели: частота местной прогрессии — 41%, частота прогрессии с развитием отдаленных метастазов — 18%, смертность от РПЖ — 17%. Средний показатель времени появления метастазов составил 9,2 года, а смерть по причине РПЖ наступала через 9,5 года. Таким образом, чем выше была исходная степень злокачественности опухоли, тем выше был показатель смертности. В исследовании, проведенном P. Albertsen и соавт., рассматриваются наблюдения когорты 767 нелеченных пациентов с РПЖ (по данным канцер-регистратора штата Коннектикут, США), у которых диагноз РПЖ был установлен еще до того, как метод скрининга с использованием ПСА активно внедрялся в практику. Через 15 лет от начала наблюдения показатель смертности у этих больных с первоначальным низким показателем Глисона (2-4 или 5 баллов) был следующий: 4-7 и 6-11% соответственно. Смертность пациентов с изначальной суммой Глисона 6 баллов составила 18-30%. Авторы исследования отмечали высокую смертность от РПЖ у больных, независимо от возраста, с изначальным показателем Глисона 7 или 8-10 баллов при установлении диагноза (42-70 и 60-87% соответственно). Эти тенденции сохранялись и через 20 лет наблюдения.

Анализ этих двух исследований выявил высокий показатель смертности у пациентов, у которых изначально сумма Глисона определялась в >7 баллов. В связи с этим можно предположить, что пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет, у которых первоначальная сумма Глисона составила >7 баллов, нуждаются в применении протокола скрининга и радикальных методах лечения.

Многие исследования были посвящены поиску маркера ранней диагностики РПЖ, так как это является актуальной проблемой в онкоурологии. Активное внедрение скрининга существенно повлияло на показатели заболеваемости РПЖ и смертности от него. С началом использования метода определения ПСА также значительно улучшились показатели 5-летней выживаемости больных. Помимо существенных изменений в показателях заболеваемости и смертности, тестирование на ПСА привело еще и к выявлению большего количества больных с РПЖ, у которых злокачественный процесс не распространился за пределы предстательной железы.

**?** Безусловно, ПСА как маркер РПЖ и его применение для скрининга считаются весьма эффективными, но при этом существуют определенные ограничения и сложности. В чем они заключаются?

— Дело в том, что ПСА не является специфичным для РПЖ, и фактически содержание ПСА в сыворотке крови может повышаться при доброкачественных процессах (например, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, острая задержка мочи, простатит, воспалительные процессы, травма предстательной железы).

Спорным остается вопрос, каким же должен быть в норме верхний предельный уровень содержания ПСА. Исторически в качестве такого уровня было принято значение 4 нг/мл, при превышении которого рекомендовалось проведение биопсии. Однако, изучив ряд исследований по этому вопросу, мы пришли к выводу, что скрининг РПЖ с использованием ПСА улучшает раннее диагностирование заболевания и снижает смертность от него. При этом гипердиагностика и гиперлечение не позволяют внедрить в практику программу скрининга на государственном уровне. Необходимо искать пути решения этой проблемы. В настоящее время наметились определенные тенденции к снижению процента случаев гипердиагностики и гиперлечения благодаря профилактике РПЖ, активному наблюдению за больными с низкой агрессивностью опухоли и внедрению прогностических методов, позволяющих оценить индивидуальные риски возникновения РПЖ. Одним из наиболее распространенных методов такого рода является калькулятор риска<sup>1</sup>, учитывающий уровень ПСА в сыворотке, семейный анамнез, данные пальцевого ректального исследования и предыдущих биопсий. Еще один способ рассчитать риск — метод Европейской исследовательской группы<sup>2</sup>, базирующийся на 6 различных моделях логистической регрессии с оценкой риска положительной биопсии на основе уровня ПСА в сыворотке, объема предстательной железы, пальцевого ректального исследования, результатов трансректального ультразвукового исследования и предыдущих биопсий.

Сравнительный анализ этих двух калькуляторов риска показал, что калькулятор, разработанный Европейской исследовательской группой, более эффективен и может использоваться как урологами, семейными врачами, узкими специалистами, так и самими пациентами.

Следует отметить, что факторы риска имеют большое значение для прогнозирования. Возраст,отягощенный семейный анамнез являются достоверными факторами риска развития РПЖ. РПЖ поражает преимущественно лиц пожилого возраста (средний возраст на момент постановки диагноза — 67 лет). Фактор наследственной предрасположенности также играет определенную роль. Так, при наличии РПЖ у родственника 1-й степени родства вероятность развития РПЖ на протяжении жизни повышается в два раза, а при наличии двух таких родственников этот риск становится четырехкратным.

Все вышеизложенное указывает на то, что отсутствие скрининга РПЖ или отказ от него могут негативно сказаться на здоровье мужчин, поскольку им необходима тщательная диагностика и выявление этого заболевания на ранних стадиях для предотвращения связанных с РПЖ смертельных случаев. Американские ученые пришли к выводу, что в случае прекращения скрининга РПЖ увеличится количество больных с поздними стадиями заболевания. Так, до 2025 г. потери от РПЖ в США составят 36-57 тыс. мужчин, которых можно было бы спасти, проведя своевременное обследование в рамках скрининговых программ.

**?** Что бы Вы порекомендовали нашим читателям и своим коллегам?

— Я считаю, что в нашей стране, несмотря на некоторые сложности, существуют все необходимые возможности для эффективной и результативной работы. Отсутствие в Украине финансовых средств для проведения обширных эпидемиологических исследований диктует необходимость глубокого анализа мирового научного опыта и поиска эффективных путей решения проблемы. Главное — постоянно двигаться вперед: получать новые знания, совершенствовать собственные умения и навыки, добросовестно и ответственно относиться к своей профессии. Результатом такого подхода к профессиональной деятельности станет улучшение результатов лечения, а в итоге — увеличение выживаемости пациентов. Хочу еще раз подчеркнуть: вовремя диагностированный РПЖ дает возможность вылечить пациента при небольших экономических затратах. И наоборот, позднее выявление этого заболевания резко ухудшает прогноз — при запущенных стадиях РПЖ можно только сдерживать прогрессирование заболевания или облегчать состояние пациента за счет дорогостоящего лечения.

Более подробно результаты вышеупомянутых и многих других значимых исследований описаны в моей статье, опубликованной в журнале «Клиническая онкология», № 1, 2016.

Подготовила **Снежана Галушова**

<sup>1</sup> <http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/uroriskcalc.jsp>  
<sup>2</sup> [www.prostatecancer-riskcalculator.com](http://www.prostatecancer-riskcalculator.com)

# Конгресс ASCO: НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОЛОГИИ

**Жидкостная биопсия может быть эффективна в решении проблемы лечения прогрессирующих солидных опухолей**

В масштабном геномном анализе установлено, что генетические паттерны, обнаруженные в образцах крови (жидкостная биопсия), с высокой точностью отражают те, которые определяются при традиционной биопсии опухоли. Об этом свидетельствуют результаты одного из крупнейших геномных исследований, в рамках которого были проанализированы образцы крови, взятые у пациентов с 50 различными типами опухолей.

В настоящее время ключевым в постановке диагноза и определении противоопухолевого лечения является генетический анализ биоптата солидной опухоли, показывающий, имеют ли опухоли определенные генетические мутации, которые могут быть мишенью для таргетной терапии. Биопсия предполагает инвазивное вмешательство, состояние пациентов не всегда позволяет ее осуществить, а частые повторные биопсии (которые необходимы при прогрессирующем заболевании) не всегда осуществимы.

Жидкостная биопсия подразумевает выявление и тестирование генетического материала циркулирующих в кровотоке опухолевых клеток или циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA). Исследование показывает, что генетический анализ циркулирующей опухолевой ДНК позволяет принимать решения о лечении конкретных пациентов не менее эффективно, чем стандартная биопсия опухоли.

Исследование включало более 15 000 пациентов с распространенным раком легкого (37%), РМЖ (14%), мКРР (10%) и другими видами рака (39%). У каждого пациента взяли один или несколько образцов крови для анализа циркулирующей опухолевой ДНК.

Точность жидкостных биопсий (по сравнению с анализом образцов опухолей, полученных при биопсии) оценивали двумя способами. Закономерности геномных изменений в циркулирующей опухолевой ДНК сравнивали с результатами генетического тестирования ткани опухоли. Когда анализ циркулирующей ДНК демонстрировал положительные значения по ключевым мутациям в генах EGFR, BRAF, KRAS, ALK, RET и ROS1, аналогичные мутации обнаруживались в ткани биоптата в 94-100% случаев. Большинство изменений в циркулирующей ДНК были найдены в малых количествах, но точность жидкостной биопсии оставалась высокой даже в этом случае.

Авторы исследования также оценивали согласованность частоты выявления специфических изменений в циркулирующей опухолевой ДНК с ранее опубликованными результатами геномных анализов тканей опухоли, включая данные из Cancer Genome Atlas. Полученные результаты свидетельствуют о том, что жидкостная биопсия дает точную картину геномного профиля опухоли.

В общей сложности жидкостная биопсия позволила определить возможные варианты лечения почти для двух третей обследованных больных (63,6%), включая применение препаратов, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), либо право на доступ к лечению в рамках клинических испытаний.

Авторы утверждают, что применение жидкостной биопсии может быть альтернативой классической биопсии. Периодически жидкостная биопсия может использоваться для подтверждения прогрессирования заболевания, определения реакции на терапию, а также развития резистентности к лечению и позволит своевременно скорректировать план лечения пациента.

Жидкостная биопсия имеет еще одно важное преимущество перед стандартной биопсией. Генетические изменения, которые управляют ростом опухоли, нередко существенно отличаются в разных участках опухоли. Поскольку биопсия тканей захватывает незначительные объемы тканей опухоли, ключевые мутации могут быть упущены — в зависимости от того, какая область опухоли была изъята при биопсии и подвергнута последующему анализу. Определение циркулирующей

опухолевой ДНК обеспечивает информацию обо всем разнообразии генетических изменений, которые могут присутствовать в опухоли.

**Впервые показано, что мобильное web-приложение позволяет достоверно увеличить выживаемость больных с раком легкого**

По результатам многоцентрового рандомизированного исследования III фазы, проведенного французскими учеными, использование web-приложения Moovsafe улучшает выживаемость пациентов с распространенным раком легкого. Медиана ОВ пациентов, использовавших это мобильное приложение, составила 19 мес по сравнению с 12 мес у пациентов, получавших стандартный уход. Качество жизни также было лучше среди пользователей мобильного приложения.

После завершения первоначального лечения (химиотерапии, ЛТ или хирургического лечения) 133 пациента с раком легкого III-IV стадии были рандомизированы на две группы, которые находились под web-опосредованным или стандартным наблюдением. Стандартное наблюдение включало посещение врача и проведение компьютерной томографии (КТ) каждые 3-6 мес (или чаще, по усмотрению исследователя).

Пациенты, использовавшие web-приложение, имели один и тот же график плановых визитов к врачу и в три раза меньше плановых осмотров. Вместо этого они использовали web-приложение для еженедельной самостоятельной оценки симптомов; лица, осуществлявшие уход за пациентом, также могли вводить данные в приложение от имени пациентов. Приложение анализировало специфические изменения 12 симптомов по специально разработанному алгоритму и сообщало о результатах онкологу по электронной почте. Врач оценивал результаты и подтверждал необходимость посещений и обследований для адаптации терапии, включая варианты поддерживающего лечения.

При наблюдении в течение года от начала исследования были живы 75% пациентов, использовавших web-приложение, и 49% пациентов из группы стандартного наблюдения. Исследование было остановлено на этапе промежуточного анализа из-за достигнутых хороших результатов.

Частота рецидивов была сопоставимой в обеих группах и составляла 51 и 49% соответственно в группе стандартного и web-опосредованного наблюдений. Общее самочувствие пациента (работоспособность) в момент рецидива было хорошим в группе web-приложений, так что большинство (74%) из этих пациентов были в состоянии получить полное рекомендуемое лечение рецидива заболевания. В противоположность этому только треть пациентов в группе стандартного наблюдения были в состоянии получить оптимальную терапию по поводу рецидива рака.

Общее качество жизни, оцениваемое с использованием стандартных опросников FACT-L, FACT-G и TOI, было лучше в группе web-опосредованного наблюдения; использование web-приложений также на 50% уменьшало среднее количество КТ-исследований на одного пациента в год. Полученные данные согласуются с результатами двух предшествующих исследований с использованием телемедицины. Однако это первое рандомизированное исследование, показавшее значительное улучшение выживаемости с помощью web-опосредованного наблюдения в сравнении со стандартным. Кроме того, впервые был использован алгоритм раннего обнаружения симптоматического рецидива или осложнения, позволяющий обеспечить раннее лечение.

Отмечено, что анализ симптомов пациента не увеличивал рабочую нагрузку врачам: в среднем онкологам требовалось 15 мин в неделю, чтобы обеспечить наблюдение 60 пациентов; кроме того, автоматически уменьшилась частота телефонных звонков от пациентов.

Источник: [www.asco.org](http://www.asco.org)

Подготовили **Виктория Борисюк** и **Катерина Котенко**

# Национальный канцер-регистр Украины в международной системе регистрации рака

**26 мая 2016 г. на заседании XIII Съезда онкологов и радиологов Украины, посвященном основным проблемам эпидемиологии и скрининга рака, особое внимание было уделено Национальному канцер-регистру Украины (НКРУ) как одному из наиболее эффективных инструментов, позволяющих осуществлять мониторинг развития онкоэпидемиологического процесса в стране, а также получать объективную информацию о состоянии онкологической помощи населению Украины. О работе регистра рассказала руководитель информационно-аналитического центра онкологической службы Украины при Национальном институте рака (НИР), старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук Зоя Павловна Федоренко.**



Вопрос информатизации в системе здравоохранения Украины остается достаточно актуальным, поскольку бумажный учет уходит в прошлое в связи с внедрением информационных технологий (ИТ) во всех отраслях медицины.

Реформирование в сфере медицины невозможно без кардинальных изменений организации и управления, важной составляющей которых и является внедрение ИТ. Информационные технологии позволяют получить наиболее объективную и полную картину состояния медицинской отрасли, тем самым давая возможность оптимизировать работу как всей системы здравоохранения, так и отдельных медицинских учреждений.

По словам выступающей, онкология сегодня – единственная отрасль здравоохранения Украины, в которой процесс информатизации состоялся. С 1989 г. разработана и внедрена такая ИТ, как НКРУ, охватывающая все областные онкологические учреждения Украины. НКРУ осуществляет накопление, хранение и обработку персонализированной информации обо всех случаях злокачественных новообразований (ЗН) на популяционном уровне. Это персонализированная картотека, или база данных, содержащая информацию о каждом зарегистрированном случае онкологического заболевания, его течении и результатах лечения больных. Только располагая объективной информацией можно проводить полноценные эпидемиологические и клинические исследования для оценки факторов риска возникновения ЗН, эффективности лечения больных с использованием показателя выживаемости, осуществлять прогностическую оценку онкоэпидемиологического процесса.

В зависимости от сферы решаемых задач и характера собираемой информации выделяют популяционные, больничные и специализированные регистры. Популяционный канцер-регистр располагает информацией обо всех случаях ЗН на определенной территории (в городе, области, стране) относительно проживающего на ней населения; его данные используются для изучения эпидемиологии рака на территориальном уровне. Больничный канцер-регистр накапливает информацию о пациентах медицинского учреждения, например онкологического диспансера; они служат для оценки эффективности лечения, анализа работы медицинского учреждения и проведения научных исследований.

Внедрение ИТ в систему онкологического учета позволяет осуществлять информационную поддержку руководства отраслью, определять приоритеты в организации онкологической помощи населению, составлять официальные отчеты о деятельности медицинского учреждения. ИТ больничных регистров внедрена в большинстве онкологических учреждений Украины и охватывает 28 клиник. Больничный канцер-регистр является одним из основных источников информации для пополнения базы данных популяционного регистра, поскольку 60-75% онкологических больных обследуются и получают лечение в онкологическом лечебном учреждении по месту жительства, а автоматизированная передача данных снижает трудоемкость ведения популяционного реестра и повышает качество регистрируемых сведений.

С 1932 г. в Украине существует государственная система регистрации рака, на основе которой был создан НКРУ, директивно утвержденный приказом Министерства здравоохранения Украины от 02.01.1996 № 10 «О создании Национального канцер-регистра Украины», что стало предпосылкой перехода на единую автоматизированную технологию онкологического учета. Тем самым были созданы условия для формирования единой информационной среды в онкологии. Разработку информационной технологии НКРУ осуществили специалисты в области ИТ – штатные сотрудники НИР.

При разработке информационной технологии НКРУ учитывался международный опыт; методологическую поддержку оказали международные организации (Международное агентство по изучению рака – IARC, Международная ассоциация канцер-регистров – IACR, Европейская

сеть канцер-регистров – ENCR). В настоящее время НКРУ представляет собой сеть территориальных канцер-регистров с центральным звеном в отделении эпидемиологии рака с Национальным канцер-регистром НИР, которое осуществляет координацию и научно-методическое руководство деятельностью региональных регистров, разработку и сопровождение единого информационно-программного обеспечения, централизованный анализ данных и проведение комплексных исследований.

НКРУ является членом IACR и ENCR. Его сотрудники принимают участие в международных проектах: PACT – программа действий по лечению рака под эгидой МАГАТЭ (Грузия, Киргизстан), GICR – Глобальная инициатива по регистрации рака под эгидой Международного противоракового союза (UICC) и др. Регулярно происходит презентация докладов о проделанной работе на международных конференциях и семинарах по регистрации рака (Аргентина, Португалия, Турция, Финляндия, Франция, Эстония).

При вступлении Украины в IARC были соблюдены основные требования к качеству предоставляемой информации: полнота охвата канцер-регистром случаев онкологических заболеваний (не менее 95%) и точность диагноза, которая обеспечивается уровнем морфологической верификации (не менее 75%), что позволило включить информацию НКРУ в международное издание Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X, 2014. Проводится подготовка данных для включения в следующий его выпуск.

В базе данных НКРУ содержится информация более чем о 4 млн случаев ЗН, ежегодно она пополняется свыше 160 тыс. новых случаев рака в Украине. С 2000 г. регистр включает информацию об онкологической заболеваемости во всех регионах Украины; базы данных большинства регионов содержат данные обо всех случаях рака, начиная с 1993-1997 гг.

На основе информации НКРУ формируются аналитические материалы для Верховной Рады, Министерства здравоохранения, НАМН Украины. Ежегодно издается «Бюллетень Национального канцер-регистра Украины», материалы которого на украинском и английском языках размещаются на веб-сайте НКРУ для использования широким кругом специалистов, в педагогическом процессе медицинских учебных заведений. Данные НКРУ используются для принятия управленческих решений по вопросам организации борьбы с раком. Ежегодно проводятся семинары, рабочие совещания с целью повышения уровня информационной культуры сотрудников регистра.

Информационная технология НКРУ дает возможность получить достоверную картину динамики заболеваемости и смертности от ЗН населения Украины. На основе ее данных проводится анализ онкоэпидемиологического процесса на уровне популяции, отдельных групп людей в зависимости от территории проживания, возраста, пола больных, нозологических форм опухоли. Также есть возможность учета распространенности ЗН у пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС. Особое внимание уделяется оценке основных параметров организации онкологической помощи – выявлению больных на профосмотрах, морфологической верификации, запущенности, выживаемости, охвату пациентов специальным лечением.

Согласно данным НКРУ, в 2014 г. в структуре заболеваемости мужского населения (без учета немеланомных ЗН кожи) 1-е место занимает рак легкого, трахеи и бронхов (18,5%), 2-е – колоректальный рак (13,8%), 3-е – рак предстательной железы (11,6%); в структуре заболеваемости ЗН у женщин на 1-м месте рак молочной железы (22,4%), на 2-м – колоректальный рак (13,3%), на 3-м – рак тела матки (10,4%).

В то же время в центральных регионах Европы в структуре онкологической заболеваемости у мужчин 1-е место занимает рак легких (21%), а в южных, северных и западных – рак предстательной железы (21-30%), 2-е – колоректальный рак и рак легкого соответственно (13-16%). У женщин во всех европейских регионах на 1-м месте рак молочной железы (24-33%), на 2-м – колоректальный рак (12-13%).

Ведущие места в структуре смертности у мужского населения Украины занимают рак легкого (23,2%), рак желудка (10,6%), рак предстательной железы (8,3%); у женщин – рак молочной железы (20,1%) и колоректальный рак (15,4%). Высокий уровень смертности от опухолей визуальной локализации (рак предстательной железы, рак молочной железы, рак прямой кишки) свидетельствует о дефектах в организации лечебно-диагностического процесса, и прежде всего позднем выявлении заболевания.

Анализ по возрастных показателей онкологической заболеваемости свидетельствует о повышении риска заболеть ЗН с возрастом. В возрастной группе 18-54 года (трудоспособный возраст) заболеваемость мужской части населения составляет 19,6%, женского – 27%, показатели смертности – 17,1 и 18,9% соответственно. Наибольшую долю в структуре заболеваемости и смертности составляют больные возрастной группы старше 65 лет – около 50%, независимо от пола. Таким образом, риск поражения популяции онкологическими заболеваниями повышается при увеличении в структуре населения доли лиц старшего возраста.

На основе данных НКРУ проводится анализ качества оказания онкологической помощи. В 2015 г. на профосмотрах выявлено 30% случаев рака, среди них: рак молочной железы – 50%, рак шейки матки – 50%, рак прямой кишки – 18%. Среди всех нозологий удельный вес запущенных случаев составляет 16%, рак легкого на поздних стадиях диагностируется в трети случаев. Несмотря на то что рак прямой кишки относится к опухолям визуальной локализации, также в трети случаев диагностирована запущенная форма. Запущенный рак шейки матки встречается до 20%. В значительной степени высокий уровень запущенности ЗН обусловлен недостаточным уровнем онкологической настороженности и грамотности врачей общей лечебной сети, к которым больной обращается за помощью с первыми симптомами болезни. Подтверждением этому является то, что 31,3% впервые выявленных больных не проживают 1 года с момента установления диагноза. При раке полости рта летальность до года достигает 43%, легкого – 63%, желудка – 60%, прямой кишки – 29%, шейки матки – 15%.

Показатель соотношения смертность/заболеваемость, который является опосредованным отображением эффективности онкологической помощи населению, составлял в 2014 г.: у мужчин – 57,7% (на 10 новых случаев ЗН регистрировалось 6 случаев смерти), причем рассеяние величины этого коэффициента находится в пределах от 48,3% в г. Киеве до 65,9% в Черновицкой области; у женщин – 42,2% (от 36,2% в г. Киеве до 53,8% в Черновицкой области).

Регистрация больных на ранних (I-II) стадиях ЗН в Украине ежегодно растет и составляет 54,3%, тем не менее 18,1% из них не получают специального лечения (в Харьковской, Запорожской, Днепропетровской областях – 25%); не прошли специальное лечение до 30% пациентов с опухолями, диагностированными на III стадии.

По данным НКРУ, у больных ЗН, получивших специальное лечение в онкологических учреждениях, показатель 5-летней выживаемости на 18-20% выше, чем у тех, кто лечился в неспециализированных медицинских учреждениях.

Таким образом, НКРУ – программно-информационная технология с современными средствами контроля качества регистрируемых данных, а также эффективным и доступным интерфейсом, который ориентирован на специалистов в области оказания медицинской помощи онкологическим пациентам. Накопленные данные дают возможность решать организационно-управленческие задачи, оценивать и улучшать деятельность онкологической службы, контролировать соответствие оказываемой помощи стандартам и протоколам, планировать масштабные научные исследования. Взаимный обмен данными между больничными и территориальными канцер-регистрами позволяет проводить комплексные научные исследования, анализировать выживаемость.

Возрастающая потребность в получении объективной онкологической информации существенно повышает роль НКРУ как в системе практической онкологической помощи в Украине, так и в проведении научных исследований, а также организации информационного сопровождения государственных программ по онкологии. Совершенствование работы канцер-регистров на всех уровнях будет способствовать более эффективному обмену информацией между ее членами не только в Украине, но и на международной арене.

Подготовила Екатерина Марушко



## Конгресс ASCO: НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОЛОГИИ

### Добавление внутривенной химиотерапии замедляет прогрессирование рака яичников

Для некоторых женщин с раком яичников (РЯ) поздних стадий, которые успешно перенесли хирургическое лечение, интраперитонеальное (внутрибрюшинное) введение химиотерапии в сочетании с внутривенным оказывается более эффективно, чем только внутривенное введение.

По мнению авторов, соотношение женщин с РЯ, которые получают неoadъювантную терапию, увеличивается: в Северной Америке и Европе около 30-40% всех женщин, у которых обнаружили РЯ, получают неoadъювантную химиотерапию. Женщины, которые переносят циторедуктивную операцию, теперь могут быть кандидатами на проведение комбинированной химиотерапии (внутрибрюшинной + внутривенной).

Внутрибрюшинная химиотерапия позволяет целенаправленно вводить более высокие дозы химиопрепаратов, в то же время снижая риск побочных эффектов. Несколько предшествующих рандомизированных клинических исследований показали, что внутрибрюшинная химиотерапия улучшила результаты лечения женщин с РЯ.

В рандомизированном исследовании II фазы сравнивалась эффективность и безопасность двух комбинированных режимов химиотерапии у больных с IIВ-IV стадией эпителиального РЯ. Большинство (82%) женщин имели IIIС стадию заболевания (рак распространился в брюшной полости).

В рамках исследования 275 женщин получили неoadъювантную химиотерапию препаратом платины с последующей циторедуктивной операцией. После хирургического лечения 200 пациенток были рандомизированы на 2 группы для получения, соответственно, внутривенной химиотерапии или комбинированной химиотерапии.

Первичные результаты исследования показывают, что у 23,3% женщин, которые получили комбинированную химиотерапию, заболевание прогрессировало в течение 9 мес наблюдения, тогда как в группе сравнения прогрессирование отмечено у 42,2% женщин.

Средний показатель ВБП был одинаковым в обеих группах и составил 11,3 мес в группе внутривенной химиотерапии и 12,5 мес в группе комбинированного лечения. Медиана ОВ была дольше в группе комбинированного лечения по сравнению с группой внутривенного введения (59,3 мес против 38,1 мес), но разница не была статистически значимой. Частота развития тяжелых побочных эффектов была несколько ниже среди женщин, получающих комбинированную химиотерапию (16% против 23% в группе сравнения). В предыдущих исследованиях установлено, что некоторые молекулярные подтипы РЯ более чувствительны к химиотерапии, чем другие. Авторы планируют исследовать образцы ткани, полученные в ходе этого исследования, чтобы увидеть, ассоциируются ли некоторые биологические характеристики с улучшенными результатами комбинированной химиотерапии.

### Новые данные о доступе к превентивному хирургическому лечению BRCA-положительных пациенток, перенесших рак молочной железы

Показано, что среди пациенток, перенесших рак молочной железы (РМЖ) и являющихся носителями мутаций в генах BRCA1 и 2, превентивная хирургия может существенно уменьшить риск последующих случаев рака. По мнению авторов исследования, у женщин-носителей мутантного гена BRCA, у которых ранее диагностировали РМЖ, риск развития на протяжении жизни второго случая РМЖ составляет 50%, риск развития РЯ – 44%. Превентивная двусторонняя мастэктомия в этом случае значительно снижает риск второго случая РМЖ.

Точно так же хирургическое удаление яичников и маточных труб снижает риск развития РЯ на 90%. Поскольку не существует надежных вариантов скрининга для раннего выявления РЯ, профилактические овариэктомии являются важнейшей стратегией, позволяющей снизить смертность от РЯ в этой группе населения.

В исследовании оценивались данные о женщинах европеоидной и негроидной расы, а также латиноамериканках, включенные в государственный канцер-регистр Флориды; у всех женщин был установлен инвазивный РМЖ в возрасте 50 лет и ранее.

Среди 1621 участницы исследования 917-ти было проведено тестирование на предмет мутаций BRCA, наличие мутации было подтверждено у 92 из них. Исследователи установили, что доступ к проведению генетического тестирования и дальнейшего профилактического лечения существенно отличался в разных расовых группах. Наименьшая частота тестирования на предмет мутаций BRCA наблюдалась среди афроамериканок (36%) против 65% и 62% в других расовых группах.

Среди 92 женщин с подтвержденными мутациями BRCA исследователи также обнаружили существенные различия в доступе к профилактической мастэктомии и овариэктомии; самые низкие показатели проведения двусторонней мастэктомии (68%) и овариэктомии (32%). Латиноамериканки по сравнению с женщинами европеоидной расы реже подвергались мастэктомии (85% против 94%), но чаще – овариэктомии (85% против 71%). Различия между группами оставались значительными после учета возраста, времени с момента установления диагноза, дохода, семейного анамнеза и страхового статуса женщин. Авторы говорят о необходимости провести дополнительные исследования с большим количеством пациенток, чтобы отобразить последние изменения, которые повлияли на систему здравоохранения США.

### Многие онкологические пациенты младше 65 лет получали агрессивное лечение в конце жизни

При анализе данных более чем 28 000 пациентов, получавших лечение с 2007 по 2014 г., установлено, что большая часть больных с распространенными солидными опухолями получали по меньшей мере один из видов агрессивной терапии в течение последних 30 дней жизни в 14 штатах в разных регионах США.

Наиболее распространенной формой лечения была госпитализация или посещение отделения экстренной медицинской помощи (у 65% пациентов); только 14-18% пациентов прибегали к услугам хосписа. Кроме того, 30-35% пациентов умерли в больнице, а не в домашних условиях. В рамках исследования также оценивались конкретные виды агрессивного противоопухолевого лечения, такие как химиотерапия, ЛТ и пребывание в отделении интенсивной терапии. По мнению авторов, это говорит о том, что пациенты даже в самом конце жизни продолжают искать медицинскую помощь, а не симптоматическое паллиативное лечение.

В исследовании участвовали пациенты моложе 65 лет с поздними стадиями метастатического рака легких, толстой кишки, РМЖ, поджелудочной или предстательной железы. Авторы подчеркивают, что, поскольку дальнейшее противоопухолевое лечение рака у таких пациентов малоэффективно, особое внимание следует уделять именно паллиативной и поддерживающей симптоматической терапии, позволяющей повысить качество жизни, а в некоторых случаях даже увеличить ее продолжительность.

Источник: [www.asco.org](http://www.asco.org)

Подготовили **Виктория Борисюк** и **Катерина Котенко**

## ПРЕС-РЕЛИЗ



## Клиническое исследование MONALEESA-2, целью которого было изучение препарата рибоциклуб в лечении HR+/HER2- рака молочной железы поздних стадий, остановлено в связи с полученными положительными результатами эффективности

**Независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал досрочное завершение исследования, так как достигнута основная запланированная цель – существенное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с монотерапией летрозолом. Рибоциклуб в комбинации с летрозолом показал клинически значимое увеличение ВБП у женщин в постменопаузе, которым ранее не проводилась терапия рака молочной железы (РМЖ).**

18 мая 2016 г. компания Novartis объявила, что независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал досрочное завершение клинического исследования MONALEESA-2, поскольку результаты запланированного промежуточного исследования показали клинически значимое увеличение ВБП.

В пилотном клиническом исследовании III фазы MONALEESA-2 проводилось сравнение комбинации препарата LEE011 (рибоциклуба), ингибитора циклинзависимой киназы (CDK4/6), и летрозола с монотерапией летрозолом у женщин в постменопаузе. Результаты исследования показывают, что рибоциклуб в комбинации с летрозолом может быть одним из наиболее эффективных методов лечения женщин с HR+/HER2- РМЖ поздних стадий.

MONALEESA-2 (Mammary ONcology Assessment of LEE011's Efficacy and SAfety-2) является третьей фазой рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования, цель которого – сравнение безопасности и эффективности комбинации рибоциклуба и летрозола с монотерапией летрозолом у женщин в постменопаузе с HR+/HER2- РМЖ поздних стадий, которые ранее не получали терапии.

Исследование проводилось в 294 клинических исследовательских центрах по всему миру, в нем принимали участие 668 пациенток, рандомизированных в соотношении 1:1. Критерием включения в исследование было наличие метастазов в печени и/или легких. Пациентки получали рибоциклуб в дозе 600 мг/сут (три недели прием препарата, одна неделя – перерыв) или плацебо в сочетании с летрозолом в дозировке 2,5 мг/сут.

В ходе этого исследования достигнута основная конечная точка – увеличение ВБП в группе пациенток, получавших комбинацию рибоциклуба и летрозола. Также оценивались и вторичные конечные точки, такие как общая выживаемость, уровень объективного ответа, качество жизни, безопасность и переносимость.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении рибоциклуба в сочетании с летрозолом, как правило, соответствовали полученным ранее профилям безопасности.

Инновационный препарат рибоциклуб был разработан Институтом медико-биологических исследований Novartis в рамках научного сотрудничества с Astex Pharmaceuticals. Он является ингибитором циклин-зависимой киназы (CDKi) и представляет собой новый класс препаратов, призванных замедлить прогрессирование рака путем избирательного ингибирования двух белков, которые называются циклинзависимыми киназами 4 и 6 (CDK4/6). Ферменты CDK4/6 служат главными регуляторами клеточного цикла и отвечают за переход от фазы роста (G1) к фазам, связанным с репликацией ДНК. Гиперактивация последних, наблюдающаяся в опухолевых клетках, приводит к потере контроля над пролиферацией.

В рамках клинических испытаний программы MONALEESA препарат изучается в комбинации с дополнительными эндокринными агентами. В исследовании MONALEESA-3 оценивается рибоциклуб в комбинации с фульвестрантом в сравнении с монотерапией фульвестрантом как у мужчин, так и у женщин в постменопаузе с HR+/HER2- раком груди, которым гормональная терапия не проводилась вовсе либо была проведена однократно. В исследовании MONALEESA-7 проводится сравнение рибоциклуба в сочетании с гормонотерапией и препаратом гозерелином и гормонотерапией в сочетании с гозерелином в пременопаузе при HR+/HER2- РМЖ поздних стадий у больных, которые ранее не получали гормонотерапию. В настоящее время рибоциклуб еще не одобрен к использованию в клинической практике.

Поздние стадии РМЖ включают в себя метастатический (IV стадия) и местнораспространенный РМЖ (стадия III). Наиболее часто встречается HR+/HER2- РМЖ, ежегодно во всем мире такой диагноз ставится 220 000 женщин. Статус HR+ подразумевает экспрессию рецепторов эстрогенов и/или прогестерона на поверхности опухолевых клеток, при таком типе РМЖ эти гормоны будут стимулировать рост и пролиферацию клеток рака.

В ходе клинического исследования MONALEESA-2 будет продолжена оценка общих данных о выживаемости пациенток. Подробные данные об эффективности и безопасности будут представлены международному медицинскому сообществу.

Перевод с англ. **Екатерины Марушко**

# Оказание паллиативной помощи онкологическим больным: старые проблемы — новые решения

**В рамках XIII Съезда онкологов и радиологов впервые уделялось повышенное внимание новым возможностям и наиболее эффективным методам оказания паллиативной помощи онкологическим больным. Их обсуждению была посвящена отдельная секция съезда. Предоставление паллиативным пациентам всего комплекса необходимой помощи в самый сложный период их жизни — нравственный долг всего общества. Ведущие украинские специалисты не только обсудили разные аспекты этой многомерной проблемы, но также поделились практическим опытом в области психологической реабилитации онкобольных.**

**«Просто человек не чувствует чужой боли. В этом все дело. И чужой смерти не чувствует. Проходит совсем немного времени, и он помнит уже только одно: как он сам уцелел»**

*Эрих Мария Ремарк*

Паллиативная медицина в Украине, как и подготовка специалистов в этой области, — тема малоизученная и почти закрытая. Врачами, которые уже не лечат, а провожают своих пациентов в последний путь, как правило, становятся онкологи и терапевты. Все, что они могут сделать для больных, — это облегчить их физические и моральные страдания, а также обеспечить правильный и регулярный уход. Согласно современным концепциям, паллиативная помощь предполагает комплексный мультидисциплинарный межсекторальный подход. Его цель — обеспечить максимально возможное качество жизни как пациентов с неизлечимым прогрессирующим заболеванием и ограниченным прогнозом жизни, так и членов их семей.



**Директор ГУ «Институт паллиативной и хосписной медицины Министерства здравоохранения Украины», заведующий кафедрой биоорганической, биологической и фармацевтической химии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, заведующий отделением биохимической фармакологии Института фармакологии и токсикологии Национальной академии медицинских наук**

**(НАМН) Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Губский** открыл работу секции. Он сообщил о состоянии нормативно-правовой базы применения лекарственных препаратов при оказании паллиативной и хосписной помощи населению Украины и перспективах ее развития. По его словам, реформирование системы здравоохранения требует системного подхода. Нельзя одним или десятком приказов или распоряжений, даже самых правильных, кардинально изменить систему, формировавшуюся десятилетиями в других экономических условиях. Профессор Ю.И. Губский отметил, что отдельными мероприятиями медицинскую отрасль не реформируешь — нужен взвешенный, системный подход. Кроме того, как показывает опыт европейских стран, необходимо более широко и активно привлекать к проблемам реформирования отрасли медицинскую общественность.



**О мультидисциплинарных аспектах оказания паллиативной помощи пациентам со злокачественными новообразованиями в амбулаторных условиях рассказал руководитель кафедры паллиативной и хосписной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Анатолий Владимирович Царенко.**

По его словам, паллиативная помощь включает следующие обязательные составляющие: профессиональную медицинскую (отдельно фармакологическую) помощь; профессиональную психологическую помощь, которая предоставляется специалистами-психологами и распространяется также на членов семей пациентов; социальную помощь, реализуемую социальными работниками, и моральную поддержку, оказываемую духовными наставниками. Мультидисциплинарный подход к оказанию паллиативной помощи заключается в том, что пациенту и его семье предоставляется профессиональная помощь следующих специалистов: врача, медсестры, санитарки,

социального работника, юриста, волонтера, психолога, хозяйственного персонала, духовного лица. А.В. Царенко подчеркнул, что именно мультидисциплинарная и межсекторальная координация и сотрудничество, использование в качестве источников финансирования как госбюджета, так и благотворительных фондов позволят достичь оптимального развития паллиативной помощи и обеспечить ее доступность, независимо от нозологии, социального статуса и места проживания паллиативного пациента.



**Доклад коллектива авторов (Р.А. Моисеенко, А.В. Терещук, В.В. Залесская), посвященный оказанию паллиативной и хосписной помощи детям, представила главный врач Детской клинической больницы № 4 г. Киева Валентина Владимировна Залесская.** По ее словам, в настоящее время в Украине система паллиативного ухода за детьми чрезвычайно неэффективна.

Паллиативная помощь предоставляется в лечебных учреждениях по профилю заболевания ребенка. Медицинский персонал не имеет необходимой квалификации для оказания данного вида помощи. При этом нормативные документы в стационарах вообще не предусматривают предоставления паллиативной помощи детям на протяжении длительного периода времени. Амбулаторную помощь оказывают врачи общей практики или участковые педиатры, также не имеющие специальной подготовки для консультирования пациента и его семьи. В настоящее время киевская организация «Лиги содействия развитию паллиативной и хосписной помощи» работает над созданием Центра детской паллиативной помощи на базе одного из медицинских учреждений г. Киева. Организаторы сообщают, что центр подготовлен к работе не только в стационарном режиме, но и на выезде, поскольку имеет в распоряжении три мобильных выездные бригады. Центров детской паллиативной помощи в Украине всего два: в Ивано-Франковске и Харькове, причем эти центры пока еще недостаточно обустроены, чтобы оказывать помощь всем детям, нуждающимся в паллиативном уходе. По словам докладчицы, эффективный паллиативный уход должен не только включать в себя заботу о физическом состоянии ребенка, но и удовлетворять его психологические и духовные потребности, быть разнонаправленным, интегративным. Необходимо, чтобы система паллиативной помощи объединяла и координировала работу врачей общей практики, узкопрофильную медицинскую помощь, специализированную медицинскую и немедицинскую помощь, а также способствовала качественному решению медицинских и других сопутствующих проблем.



**Заведующий отделением паллиативной медицины Киевского городского клинического онкологического центра Алексей Владимирович Калачев** посвятил свой доклад роли возглавляемого им отделения в курации онкологических больных. Он рассказал о его структурно-функциональных подразделениях — стационаре на 25 коек и патронажно-консультативной службе. С 2001

по 2015 год в стационаре была оказана паллиативная помощь 5268 пациентам. Под наблюдением патронажной службы находилось 3710 онкологических пациентов в Святошинском районе г. Киева. Непрерывное функционирование патронажно-консультативной службы и стационара позволяет постоянно держать под контролем состояние больного, корректировать лечение и при необходимости осуществлять госпитализацию в стационар. Значимую роль играет наличие в отделении системы психологической

помощи больному и лицам, задействованным в его лечении и уходе за ним. Медицинский персонал проходит специальную подготовку по медицинским, психологическим аспектам работы, особенностям ухода за инкурабельными больными и взаимодействию с семьей пациента. За 15 лет работы отделение паллиативной медицины оказало соответствующую помощь 42 детям с онкологическими заболеваниями. Наиболее частыми нозологиями были опухоли головного и спинного мозга, злокачественные новообразования костей и мягких тканей. Проводилась посиндромная терапия, а также опийное обезболивание при наличии хронического болевого синдрома. Важным аспектом оказания помощи детям с онкологией было налаживание терапевтического взаимодействия с родителями ребенка и их психосоциальная поддержка.



**Заведующая отделением онкогематологии с группой адьювантных методов лечения Национального института рака (НИР), врач-гематолог высшей категории Татьяна Викторовна Кадникова** подробно осветила проблему оказания терминальной помощи пациентам со злокачественными новообразованиями, включая три основные ее составляющие: медицинскую, психологическую и практиче-

скую помощь. Особое внимание было уделено аспекту оказания помощи после смерти пациента: паллиативная помощь семье и близким умершего должна продолжаться. Сразу же после смерти необходимо предоставить семье возможность находиться рядом с телом. Если не планируется вскрытие — удалить все катетеры и дренажи, обеспечить уважительное отношение к телу, оформить соответствующие документы и предложить информацию о ритуальных услугах, озвучить соболезнования. К сожалению, оказанию профессиональной помощи родственникам пациента после его смерти крайне редко уделяется надлежащее внимание.



**Младший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и адьювантных методов лечения НИР Екатерина Сергеевна Филоненко** рассказала о схемах паллиативной химиотерапии у пациентов с лимфомами. В ее докладе были представлены данные о проведенном в НИР исследовании, целью которого стала оценка ответа и токсичности курса паллиативной химиотерапии по схеме РЕР-С (преднизолон, этопозид, прокарбазин и циклофосфамид). Исследование проводилось с августа 2011 г. по октябрь 2015 г. В исследование были включены 70 пациентов с рецидивирующими и рефрактерными формами неходжкиской лимфомы и лимфомы Ходжкина, у которых не были эффективными предыдущие 2-4 линии терапии либо их проведение было невозможным. Продолжительность терапии колебалась от 3 до 20 мес. В настоящее время 22 пациента продолжают лечение, 48 умерли в результате прогрессии. Авторы исследования пришли к выводу, что курс РЕР-С имеет благоприятный профиль токсичности и является эффективным методом у пациентов с рецидивирующими или рефрактерными формами лимфом, которые не могут получать радикальную терапию вследствие отсутствия ответа или при наличии противопоказаний.

«Болезнь — это крест, но, может, и опора. Идеально было бы взять у нее силу и отвергнуть слабости. Пусть она станет убежищем, которое придает силу в нужный момент. А если платить нужно страданиями и отречением — заплатим»

*Альбер Камю*

В основе эффективной паллиативной помощи лежит профессиональная психологическая и психотерапевтическая поддержка пациентов и их семей. Однако в нашей стране всего несколько специалистов-психологов имеют необходимую подготовку для работы с онкологическими пациентами.



В рамках темы оказания психологической помощи в паллиативной медицине выступила психолог ВОО «Ассоциация помощи пациентам и инвалидам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» Марина Александровна Суркис.

Ее доклад, в котором она поделилась собственным опытом работы с пациентами отделения онкогематологии НИР,

произвел на слушателей неизгладимое впечатление своим профессионализмом, искренностью и действительно эффективными рекомендациями по работе с паллиативными больными. По ее словам, когда пациент приходит к онкологу с уже поставленным диагнозом, он перекладывает определенную часть ответственности на врача. В связи с этим остается актуальным вопрос о психологической подготовке медицинского персонала. М.А. Суркис считает, что акцент необходимо делать на медицинских сестрах, которые большую часть времени проводят с пациентами: они, как никто другой, должны быть чуткими, внимательными, стрессоустойчивыми и не реагировать на агрессивное поведение пациента. Онкологический пациент условно находится на грани между жизнью и смертью, живет в постоянном страхе смерти. Задача психолога – помочь пациенту почувствовать себя в безопасности и вести полноценную жизнь даже в сложных условиях онкологического стационара. Для решения этой проблемы больному необходимы финансовые ресурсы, доверие к своему врачу, поддержка близких и грамотная психологическая помощь. По мнению М.А. Суркис, если пациент имеет все вышеперечисленные составляющие, то психологическая поддержка нужна ему лишь в качестве дополнения, чтобы откорректировать поведение. Значимым является сопровождение больного психологом на начальном этапе лечения – когда человек приходит в отделение для получения терапии, так как он находится в состоянии сильнейшего стресса и часто с первого раза не может сориентироваться в клинике и запомнить рекомендации врача. Поэтому важно включить в практику ведение пациентом личного дневника: это позволяет во многом сэкономить время врача и дисциплинировать самого пациента.

Смысл человеческой жизни придают три вида ценностей: созидание (то, что человек способен дать миру), переживание (то, что человек получает от мира) и отношение (позиция, которую человек занимает по отношению к сложившейся ситуации). Завершая свое выступление, М.А. Суркис подчеркнула, как важно помочь пациенту осознать, что жизнь никогда не перестанет иметь смысл. Даже если человек лишен ценностей творчества и переживания, он все еще имеет предназначение, которое необходимо выполнить: справиться со страданием. В основе осмысленного существования лежит совершенно конкретная ключевая позиция – быть готовым увидеть все запросы жизни и отвечать на них.

Следует отметить, что ВОО «Ассоциация помощи пациентам и инвалидам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» и другие крупные общественные организации принимали активное участие в работе съезда, представив информационные стенды и активно общаясь с участниками форума.

### «Но даже первый шаг против боли – обезболивание, тоже есть боль»

Александр Солженицын



О современных подходах в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных рассказал заведующий отделом анестезиологии и интенсивной терапии НИР, доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной. По его словам, хотя проблема обезболивания имеет большое значение, онкологи и врачи других специальностей недостаточно о ней осведомлены. В терминальной стадии онкологического заболевания болевой синдром присутствует в 90% случаев. Причиной возникновения болевого синдрома у онкологического больного может являться как химиотерапия, лучевая терапия, так и хирургическое лечение. Невропатический болевой синдром присутствует у большинства онкологических пациентов. В связи с этим возникает вопрос об анальгезии препаратами опиумной группы, что во многих случаях вызывает у пациентов страх привыкания. К сожалению, некоторые врачи также боятся назначать подобные препараты, аргументируя тем, что опиоиды относятся к наркотическим веществам. И.И. Лесной подчеркнул, что при наличии раковой боли, которая имеет многокомпонентный характер, крайне необходимо грамотное фармакологическое

обезболивание. На официальном сайте Министерства здравоохранения Украины в свободном доступе размещена классификация боли, и ее следует придерживаться (для каждого вида боли – свои методы обезболивания). Опиоиды продолжают оставаться основой противоболевой терапии как при острой, так и при хронической онкологической боли, хотя эти препараты имеют свои побочные эффекты. Множество исследований показывают, что применение опиоидных анальгетиков, в частности морфина, стимулирует ангиогенез и может вызывать прогрессирование заболевания. За рубежом применяется метилналтрексон в сочетании с морфином. Экспериментальные данные свидетельствуют об эффективности этого препарата, но, к сожалению, он не зарегистрирован в Украине. Метилналтрексон обладает ограниченной способностью к проникновению через гематоэнцефалический барьер, поэтому он функционирует в качестве  $\mu$ -опиоидного антагониста периферического действия (например, в тканях желудочно-кишечного тракта), не влияя на анальгетические эффекты, опосредованные опиоидами в центральной нервной системе. Докладчик подчеркнул, что главным моментом в назначении препаратов опиумной группы должно быть не врачебное решение, а требование больного. Только пациент знает, в каком количестве ему требуется обезболивающее средство. При прогрессии заболевания наблюдается усиление болевого синдрома, что требует назначения большей дозы препарата. В первую очередь онкологическим больным при противоболевой терапии назначаются противосудорожные препараты, а затем уже опиоиды, так как последние неэффективны при невропатической боли и обладают иммуносупрессивным действием. В связи с этим при наличии такой возможности следует заменять опиоиды обезболивающими средствами других фармакологических групп либо снижать потребность пациента в опиоидах за счет комбинированной терапии.



Стенд ВОО «Ассоциация помощи пациентам и инвалидам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями»

Работа секции сопровождалась активными дискуссиями. Специалисты делились собственным опытом, рассказывали о путях преодоления различных трудностей, предлагали наиболее эффективные методы для решения основных проблем. Обсуждение проходило в чрезвычайно теплой, дружественной атмосфере, никто не остался равнодушным. И каждый вносил конкретное предложение, касающееся создания унифицированного протокола по оказанию паллиативной помощи, который позволит практическому врачу действовать эффективно и в рамках закона.



Заместитель директора по научной работе НИР, доктор медицинских наук Сергей Игоревич Коровин в ходе дискуссии акцентировал внимание слушателей на том, что необходимо точно определять прогноз пациента, проводить четкую грань между наличием у него III или IV стадии заболевания. Чрезвычайно важно корректно подготовить пациента к необходимости паллиативного лечения. По его словам, достаточно распространенная ошибочная методика лечения – продолжать стандартную терапию, давая тем самым больному неоправданную надежду на выздоровление, тогда как он нуждается в паллиативной помощи. Этот вопрос очень сложный, в его решении должны участвовать не только врачи, но и психологи, а также родственники пациента.

А.В. Калачев прокомментировал острый вопрос, связанный с отсутствием в онкологических отделениях штатных психотерапевтов и психологов. В такой ситуации весь спектр проблем психологического характера пациент переносит на лечащего врача. Конечно, врач должен обладать знаниями в области психологии общения, но основная

задача онколога – проведение эффективной терапии, тогда как обсуждение с больными их психологических проблем требует огромного количества времени. В процессе терапии подобная картина наблюдается регулярно, практически ежедневно, вследствие чего врач постоянно испытывает огромное физическое и психологическое напряжение, которое приводит к синдрому эмоционального выгорания. В среднем в онкологическом отделении находятся 15 пациентов, и продолжительная беседа с каждым практически невозможна. А.В. Калачев также внес предложение, чтобы семейные врачи и другие специалисты хотя бы один раз в год проходили курсы по психологии. Это требование необходимо зафиксировать принятием соответствующего закона или внести в программу повышения уровня профессиональной квалификации врачей.

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины на секции представлял доктор медицинских наук Сергей Анатольевич Мисяк – автор целого ряда научных работ, посвященных реабилитации онкологических пациентов. Еще в 1989 г. он выступил инициатором создания первого в СССР специализированного реабилитационного центра для онкологических больных, а в 2007 г. – центра реабилитации детей с онкологическими заболеваниями в соответствии с государственной программой «Детская онкология 2006-2010». В рамках дискуссии С.А. Мисяк выразил благодарность коллегам за предпринятые усилия в решении сложных задач, связанных с хосписной помощью, и отметил, что специалисты не хотят работать в этой сфере по многим причинам, в том числе в связи с собственной физической усталостью и психологическим стрессом. Поэтому необходимо обеспечить психологические консультации и психотерапевтическую помощь не только пациентам, но и врачам.

Ю.И. Губский настоятельно рекомендовал всем участникам заседания вносить конкретные предложения по созданию соответствующего протокола оказания паллиативной помощи. Несмотря на сложные бюрократические процедуры и отсутствие необходимого финансирования данной отрасли медицины, уже сегодня следует предпринимать решительные действия в этом направлении и громко заявлять о том, что пациент, который находится в терминальной стадии заболевания, не имеет времени для длительного ожидания помощи. По его словам, существует мнение, что можно просто перевести зарубежные протоколы, но в нашей стране они не будут функционировать, так как у нас другая экономическая структура, а многие лекарственные препараты не зарегистрированы. Необходимо создать соответствующую рабочую группу, которая будет составлять план работы на каждый год, вносить определенные поправки в протокол. Эти поправки должны обсуждаться совместно всеми специалистами, работающими в паллиативной медицине. Возможно, в ближайшее время будет создан новый унифицированный протокол, в котором направления будут разделены не по нозологии, а по симптоматическим показателям пациента в терминальной стадии.

Работа секции паллиативной помощи пациентам со злокачественными новообразованиями была насыщенной и эффективной. Докладчики высказали целый ряд конструктивных предложений, обсудили схемы построения основных пунктов Государственной программы по оказанию паллиативной помощи. Остается рассчитывать, что результаты проделанной работы будут видны в ближайшем будущем, о чем мы непременно расскажем нашим читателям.

### Информация об общем состоянии развития паллиативной и хосписной помощи в Украине

По подсчетам экспертов Ассоциации паллиативной и хосписной помощи, основывающимся на данных Государственного комитета статистики Украины, на протяжении последних 5 лет в Украине умирает около 800 тыс. человек в год. С учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения по количеству лиц, нуждающихся в паллиативной помощи, установлено, что в Украине в соответствующей поддерживающей помощи разной степени интенсивности ежегодно нуждаются не менее 500 тыс. пациентов, а также почти 2 млн членов их семей. Как и в большинстве стран мира, наиболее острую потребность в паллиативной помощи испытывают пациенты с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями.

Подготовила Снежана Галустова  
Фото Валерии Мезенцевой и Снежаны Галустовой

## Вниманию специалистов

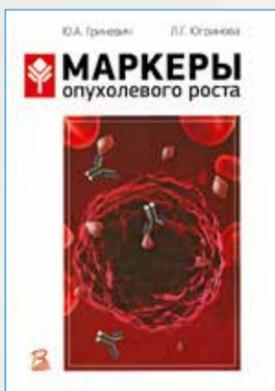


**Актуальні питання нефрології** в практиці сімейного лікаря / Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика, Ін-т сімейн. медицини; ред.: Ю.В. Вороненко, О.Г. Шекера, Д.Д. Иванов. – К.: Заславський О.Ю., 2015. – 328 с.: табл., іл. – (Сімейна медицина).

У навчально-методичному посібнику наведено методи обстеження нирок, синдроми, основні нозологічні форми і стани, що характеризують захворювання нирок у практиці сімейного лікаря. Наразі зростає кількість об'ємних утворень нирок, виявлених за допомогою

неінвазивних методів діагностики в пацієнтів, які не мають скарг і проходять обстеження з приводу інших захворювань. Таким чином виявляється до 50% від усіх випадків нирковоклітинного раку. Ураження нирок також розцінюється як найчастіший клінічний, морфологічний і біохімічний прояв мієломної хвороби. У багатьох випадках патологічні зміни в нирках служать першими, найбільш ранніми клініко-лабораторними проявами мієломної хвороби, що стало підставою для виокремлення її ниркової форми.

Використано посилання на сучасні уніфіковані протоколи, які базуються на доказовій медицині в межах чинного нормативно-правового поля. Навчально-методичний посібник розроблено для лікарів загальної практики – сімейної медицини, лікарів-інтернів і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти.



**Гриневич Ю.А.** Маркеры опухолевого роста / Ю.А. Гриневич, Л.Г. Югринова. – К.: Здоров'я, 2015. – 199 с.: табл., ил.

Благодаря успехам биохимии и молекулярной биологии в настоящее время известно огромное количество биологических онкомаркеров. Важными критериями диагностики некоторых типов опухолей, мониторинга течения опухолевого процесса, эффективности лечения и раннего выявления рецидива заболевания оказываются опухолевые маркеры, выявляемые как в сыворотке крови,

так и непосредственно на клетках опухолевой ткани. В монографии приведена характеристика различных онкомаркеров, выявляемых при солидных злокачественных новообразованиях. Обоснована целесообразность их использования в клинической онкологии для получения дополнительной информации при диагностике и дифференциальной диагностике, а также для оценки эффективности основных методов лечения онкологических больных.

Представлены наиболее информативные комбинации опухолевых маркеров, используемых для доклинической диагностики рецидивов и метастазов опухолей различных локализаций. Подробно описаны иммуноферментные методы определения онкомаркеров. Книга будет полезным пособием для врачей-онкологов, врачей-иммунологов, врачей-лаборантов, а также для семейных врачей в их повседневной работе.



**Метаболический синдром и рак молочной железы:** руководство для врачей / Р.В. Любота, А.С. Зотов, Р.И. Верещако, И.И. Любота. – К.: Издатель Заславский А.Ю., 2016. – 64 с.

Рак молочной железы и метаболический синдром остаются одними из наиболее актуальных проблем современной медицины. В условиях информационной перегрузки, недостаточной междисциплинарной интеграции практические врачи не всегда четко представляют себе особенности ведения больных с сочетанной патологией.

Так, для онколога может быть неочевидной польза от поведенческой и медикаментозной коррекции метаболического синдрома как средства улучшения отдаленных результатов лечения рака молочной железы.

В монографии освещены молекулярные механизмы, лежащие в основе негативного влияния метаболического синдрома на риск возникновения и прогноз течения рака молочной железы. Представлены результаты клинических исследований по изучению влияния методов коррекции метаболического синдрома на канцерогенез рака молочной железы. Приведенные данные помогут оптимизировать профилактику и лечение рака молочной железы у больных с метаболическим синдромом.



Настоящая монография направлена на ознакомление широкой медицинской общественности с этим новым и перспективным направлением, возникшим на стыке нескольких специальностей.



**Опухоли и опухолеподобные образования грудной полости у детей** / С.В. Веселый, В.К. Литовка, К.В. Латышов, Г.А. Сопов. – Краматорск: ЦТРИ «Друкарський дім», 2015. – 230 с., 80 ил.

Монография отражает тридцатилетний опыт лечения 423 детей с опухолями и опухолеподобными заболеваниями грудной полости. Представлены сведения о клинической картине различных новообразований, а также о современных методах диагностики опухолей и опухолеподобных заболеваний торакальной локализации.

Авторы рассматривают особенности комплексного лечения злокачественных опухолей (хирургический метод, лекарственная и лучевая терапия). Согласно современным протоколам разобраны вопросы лечения опухолей у детей в далеко зашедших стадиях, а также вопросы фитотерапии и диетотерапии при злокачественных новообразованиях. Особое внимание уделяется повышению онкологической настороженности по отношению к детям, в первую очередь педиатров и семейных врачей.

Книга рассчитана на детских хирургов, общих хирургов, онкологов, педиатров, семейных врачей, врачей-интернов и студентов старших курсов медицинских учебных заведений.



**Прийма О.Б.** Эндотоксикоз при острых кровотечениях: монография / О.Б. Прийма, В.М. Філь; Дрогобицкий держ. пед. ун-т ім. І. Франка. – Дрогобич, 2015. – 123 с.: табл., іл. – (Університетська б-ка).

Діагностика та лікування хворих з гострими кровотечами – актуальна проблема і в наш час. Гострі кровотечі є небезпечним супутником не тільки травм, а й низки захворювань, серед яких виразкова хвороба, цироз печінки та злаякісні новоутворення. У монографії коротко викладено сучасні уявлення про патогенез ендотоксикозу, наведено результати власних досліджень про причини та механізм розвитку синдрому ендотоксикації при гострих крововтратах. Придільено увагу діагностичним та прогностичним критеріям ендотоксикозу, які необхідно ширше впроваджувати в клінічну практику. Підсумовано досвід успішного застосування трьох методів детоксикаційної терапії: внутрішньосудинного низькоінтенсивного лазерного опромінення крові, непрямого електрохімічного окислення крові та ультрафіолетового опромінення крові. Монографію розраховано на терапевтів, урологів, хірургів, анестезіологів та лікарів інших спеціальностей.



**Тронько М.Д.** Инсиденталомы надпочечниковых желез: посібник / М.Д. Тронько, А.М. Каченюк, Л.А. Луценко. – Київ, 2015. – 77 с.: табл., іл.

Мета монографії – застосування в лікарській практиці найбільш ефективних і безпечних медичних технологій, відмова від необґрунтованих втручань щодо пухлин надниркових залоз, що спрямовано на підвищення якості медичної допомоги. У посібнику висвітлено питання щодо аспектів розвитку пухлинної патології надниркових залоз в Україні, котрі враховують

індивідуальні особливості кожного випадку. Автори доклали максимум зусиль щодо забезпечення точності медичної інформації, у тому

## Библиотека онколога

числі й алгоритму ведення хворих з інсиденталомами надниркових залоз. Викладено сучасні дані відносно діагностики, моніторингу та лікування пухлин надниркових залоз, а також представлено стандарти надання медичної допомоги хворим з інсиденталомами надниркових залоз.

Для фахівців-ендокринологів, ендокринних хірургів, онкологів, а також лікарів загальної практики, лікарів – курсантів курсів підвищення кваліфікації, студентів медичних навчальних закладів, фахівців немедичних спеціальностей, які беруть участь у наданні медичної допомоги, працівників страхових і асистентських компаній і центрів, менеджерів та адміністраторів.



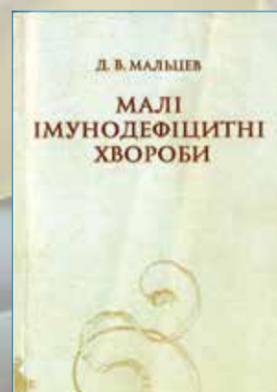
**Хачкурузов С.Г.** УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки: руководство для врачей / С.Г. Хачкурузов. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2015. – 672 с.: табл., ил.

Руководство состоит из семи глав, охватывающих по нозологическому принципу весь спектр заболеваний и патологических состояний в гинекологии. В разделах, посвященных УЗ-диагностике, не только перечислены и систематизированы известные ранее эхографические признаки,

но и приводятся многие новые закономерности, нюансы и микросимптомы. К авторским находкам можно отнести описание экзомиотических следующих патологических процессов: эндометриоз и косвенных признаков воспаления в полости малого таза; разных вариантов тератодермоидных образований, фибром и текком яичников, а также «малых» форм овариального рака; сарком матки и в первую очередь эндометриальной саркомы; аденомиоза у юных пациенток и рубцово-инфильтративной формы ретроцервикального эндометриоза; гиперпластических процессов эндометрия, полипоза и ранних форм рака полости матки; функциональных нарушений при эндокринном бесплодии и начальной формы склерокистоза.

В книге разбирается более 195 клинических случаев, иллюстрирующих сложные диагностические ситуации, часто встречающиеся в работе врача УЗИ. Автору удалось всесторонне проанализировать наиболее типичные трудности, ошибки и расхождения и на базе собственного опыта изучить причины, которые привели или могли привести к ним.

Настоящий труд может быть рекомендован врачам ультразвуковой диагностики, гинекологам, курсантам циклов специализации и усовершенствования по УЗИ. Кроме того, универсальный характер излагаемого материала делает книгу полезной и для студентов медицинских вузов.



**Мальцев Д.В.** Малі імунodefіцитні хвороби: монографія / Д.В. Мальцев; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця, Ін-т експерим. та клініч. медицини, Київ. мед. ун-т УАНМ. – Київ: Центр учбової л-ри, 2015. – 460 с.: іл., табл.

У монографії наведено основи вчення про малі імунodefіцитні хвороби як поширені в популяції захворювання імунної системи, які призводять до формування рецидивної інфекційної, алергічної, автоімунної, імунозапальної та онкологічної патології людини. Ізольований дефіцит природних

кілерів – потенційно куральна імунна дисфункція, однак у вітчизняній клінічній практиці не траплялося випадків діагностики цієї поширеної патології імунної системи людини. Це фенотип низки генетично детермінованих хвороб імунної системи і рідше – вторинної імуносупресії. Перебіг дефіциту НК-клітин варіює від безсимптомного до важкого, загрозливого для життя. Відзначається гетерогенність проявів навіть у межах однієї родини. Небезпека пов'язана з атипово важким перебігом вірусних інфекцій, особливо спричинених альфа-герпесвірусами, а також вірусом Епштейна – Барр, онкологічними ускладненнями, які є основною причиною передчасної смерті таких пацієнтів, а також аутоімунних процесів, що мають виразний інвалідизуючий ефект. Рациональна імунодіагностика та імунотерапія, а за необхідності і профілактичне противірусне лікування допомагають компенсувати прояви імунodefіциту і повинні бути впроваджені в клінічну практику.

Ґрунтуючись на засадах доказової медицини, автор розглядає питання етіології, патогенезу, класифікації, клінічної картини, діагностики й лікування основних мінорних імунodefіцитів.

Книга буде корисною лікарям усіх спеціальностей, враховуючи безпрецедентно широкий клінічний фенотип імунodefіциту.

# Резолюція XIII З'їзду онкологів та радіологів України

Злоякісні новоутворення разом із хворобами серцево-судинної системи визначають рівень здоров'я нації, оскільки рак є однією з основних причин смертності та інвалідизації населення, а саме осіб репродуктивного і працездатного віку. Незважаючи на те що заходи протиракової боротьби характеризуються низкою відчутних успіхів, медико-біологічне значення проблеми не знижується – захворюваність на рак зростає, що скорочує тривалість життя всієї популяції України на 3–3,5 року. Соціально-економічне значення проблеми визначається тим, що 40% захворілих – особи працездатного віку.

Про масштаб явища свідчить той факт, що щорічно в Україні на рак занедає понад 173 тис. осіб, 48,8% – особи працездатного віку. Поширеність злоякісних новоутворень у відсотках до всього населення в Україні становить 1,78, приріст за період 2001–2016 рр. – 14,7%.

У структурі захворюваності чоловічого населення в Україні за 2015 р. провідні 5 місць посідають злоякісні новоутворення трахеї, бронхів, легенів (16,2%), колоректальний рак (12,4%), злоякісні новоутворення шкіри (10,4%), передміхурової залози (10,2%), шлунка (7,5%). У жінок перші 5 місць займають рак молочної залози (20,1%), шкіри (13,1%), колоректальний рак (11,5%), злоякісні новоутворення тіла матки (9,2%) та шийки матки (5,9%).

Важливою проблемою залишається рання діагностика новоутворень. На сьогодні кількість хворих, які виліковуються, становить близько 50%, що значною мірою зумовлено вкрай низьким відсотком виявлення пухлин на доклінічних стадіях. Кількість злоякісних новоутворень, виявлених на ранніх стадіях, з усіх локалізацій (I–II стадії) в Україні у 2015 році становила 53,7%.

Україна належить до країн, де рівень онкологічної смертності є надзвичайно високим. У нашій державі злоякісні новоутворення посідають друге місце (після захворювань системи кровообігу) серед причин смерті. Смертність працездатного населення формує чверть загального показника (у чоловіків це третина від усіх смертей з три-, чотирикратно вищою ймовірністю померти, аніж у жінок усіх вікових груп від 16 до 60 років). За уточненими даними, кількість померлих у звітному 2015 р. становила 67 590 осіб, показник смертності – 158,1 на 100 тис. населення. При дослідженні вікової структури смертності відзначено 40% померлих чоловіків і 20% жінок працездатного віку, що негативно впливає на трудовий та демографічний потенціал популяції України.

Найбільш поширеним інтегральним показником оцінки ефективності медичної допомоги онкологічним хворим у розвинувтих країнах вважається показник 5-річного виживання. У цілому в Україні на кінець 2015 року більш як половина контингентів онкологічних хворих – 60,8% (усі локалізації) – перебувала на обліку 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу. Відносний показник 5-річного виживання у чоловіків становить 31,8%, у жінок – 49,9%, що у 1,5–2 рази менше, ніж у країнах Євросоюзу та США.

Визначальним є те, що в Україні існує дефіцит ліжок для лікування онкологічних хворих, який у 2014 році становив 38,7% за потреби 123,3 на 1 тис. захворілих. Унаслідок дефіциту ліжкового фонду в онкологічній мережі близько 40% хворих на злоякісні новоутворення лікуються в загально-лікувальних закладах, у яких 5-річне виживання становить 58,4%. Тим часом у спеціалізованих онкологічних закладах – 71,1%, що на 12,7% більше.

Вищевикладений аналіз свідчить, що реформування служби онкологічної допомоги населенню України, як і інших галузей охорони здоров'я, зумовлене необхідністю переходу до світових стандартів в умовах обмеженості фінансових ресурсів і низького рівня матеріально-технічного забезпечення.

За останні 15 років жодної національної програми боротьби зі злоякісними захворюваннями не було виконано, переважно через недофінансування. На сьогодні онкологічна галузь має бути пріоритетною у забезпеченні медичної допомоги МОЗ України.

Для збереження та зміцнення здоров'я населення, поліпшення онкоепідеміологічної ситуації в країні необхідно виконати загальнодержавні заходи щодо реформування

правової, економічної, медичної складових онкологічної галузі для забезпечення конституційного права онкологічного хворого на отримання ефективного, адекватного спеціального лікування, створити відповідну законодавчу базу та програму реалізації національної концепції боротьби зі злоякісними новоутвореннями, відсутність якої унеможливає єдине застосування та виконання стандартів діагностики та лікування онкологічних хворих.

Конститутивним в онкологічній програмі має бути профілактична спрямованість боротьби з раком, що дасть можливість у найближчому майбутньому знизити рівень захворюваності на 50%.

Ключовим у профілактиці має бути впровадження програми здорового способу життя, поліпшення поінформованості населення з питань онкології із залученням державних засобів масової інформації, підвищення рівня доступності медичної допомоги хворим на злоякісні новоутворення, забезпечення соціальних умов для подовження тривалості та якості життя онкологічних хворих.

Україні мають бути створені центри реабілітації, хоспісної і паліативної допомоги як запорука належного медичного догляду.

Важливо, що сьогодні існують нові напрями у пошуку фінансування онкологічної галузі та її тарифікації на основі державних нормативів і стандартів онкологічної допомоги. Національний інститут раку та інші установи МОЗ України, Національна академія наук України, Національна академія медичних наук України здійснюють розробку нових та вдосконалення наявних методів діагностики та лікування раку, організації онкологічної допомоги, епідеміології раку. Внесено зміни до клінічних протоколів діагностики та лікування злоякісних новоутворень, які впроваджують в усіх лікувальних-профілактичних закладах України. На основі настанов та рекомендацій Європейської медичної спільноти створено концепцію Національної асоціації онкологів України. Ця організація має стати незалежним громадським об'єднанням, яке сприятиме інтеграції онкологічної служби України в європейське та світове онкологічне товариство у дотриманні міжнародних принципів протиракової боротьби.

Завершується Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року, затверджена Законом України від 23.12.2009 № 1794-VI. Однією з проблем її виконання є недофінансування. В організації протиракової боротьби існує ще низка важливих проблем, від розв'язання яких залежить ефективність онкологічної допомоги населенню України.

1. Відсутність єдиних затверджених європейських клінічних протоколів із розмежуванням медичної послуги і допомоги, із затвердженням базового пакета медичних послуг, за який держава гарантуватиме оплату.

2. Незадовільний стан ранньої та своєчасної діагностики раку, що зумовлює високий рівень дорічної летальності онкологічних хворих, яка сягає 34,5%.

3. Низький рівень матеріально-технічного забезпечення онкологічних закладів та недостатність нормативно-правової бази не сприяють належному впровадженню стандартів діагностики та лікування раку.

4. Значні недоліки в організації закупівлі за кошти державного бюджету препаратів для лікування онкологічних хворих та подальшому їх розподілі в мережі онкологічних закладів, відсутність їх автономізації.

5. Понад 30% онкологічних хворих лікуються в медичних закладах загального профілю, що знижує ефективність лікування та скорочує тривалість життя пацієнтів.

6. Недостатнє фінансування наукових досліджень у галузі онкології.

7. Проблеми в організації викладання онкології в медичних університетах та закладах післядипломної освіти різних рівнів акредитації та терміну навчання спеціалістів за фахом «онкологія», «онкохірургія».

8. Недостатній рівень санітарно-просвітньої роботи з питань онкології та пропаганди здорового способу життя.

9. Відсутність достатнього професійного та соціального захисту фахівців, які надають допомогу онкологічним хворим.

## XIII З'їзд онкологів та радіологів України постановляє:

### I. Рекомендувати МОЗ України:

- забезпечити виконання Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року та сприяти виділенню коштів на її реалізацію;
- вирішити питання стосовно постанови № 65 КМ України від 1 березня 2014 р. «Про економію державних коштів та недопущення втрат бюджету» щодо надання можливості для планування нової Національної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період 2017–2021 рр. або продовження терміну чинної;
- подати розроблений новий проект концепції Національної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період 2017–2021 рр. на розгляд комітету ВР України з питань охорони здоров'я;
- затвердити статут Української громадської організації «Національна асоціація онкологів України» та створити на його основі асоціацію;
- разом з новоствореною Національною асоціацією онкологів України привести у відповідність законодавчі акти стосовно реалізації статутних завдань Асоціації;
- розробити нові та вдосконалити наявні законодавчі акти та нормативно-правові документи щодо регламентації діяльності онкологічної служби України;
- забезпечити вдосконалення матеріально-технічної бази онкологічних установ України, їх оснащення сучасною апаратурою, обладнанням та препаратами для лікування онкологічних хворих;
- створити експертну групу (включаючи представників асоціації) з контролю за організацією лікування онкологічних хворих у лікувальних закладах України з переорієнтацією на діагностику та лікування тільки у спеціалізованих онкологічних закладах;
- завершити формування єдиного інформаційно-аналітичного простору протиракової боротьби шляхом впровадження новітньої електронної автоматизованої технології оцінки діяльності усіх онкологічних закладів;
- здійснювати контроль за виконанням та оновленням загальнодержавних стандартів діагностики та лікування онкологічних хворих;
- розробити та запровадити в навчальні плани медичних університетів та академії післядипломної освіти з онкології питання надання невідкладної та паліативної медичної допомоги онкологічним хворим;
- вжити заходів щодо поліпшення стану викладання онкології у вищих медичних навчальних закладах та закладах післядипломної освіти;
- запровадити скринінгову програму раку шийки матки на популяційному рівні та сприяти впровадженню рутинного скринінгу колоректального раку і раку грудної залози;
- активізувати розвиток хоспісної та паліативної допомоги онкологічним хворим;
- розробити нормативно-правові документи, що регламентують міжвідомчу взаємодію в онкологічній гематології;
- розробити законодавчі акти та нормативно-правову базу для трансплантації кісткового мозку із створенням міжрегіональних центрів;
- створити міжрегіональні центри діагностики гематологічних захворювань;
- забезпечити постійний перегляд та підготовку доповнення до Закону «Про донорство крові та її компонентів» стосовно проведення трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин.

### II. Рекомендувати НАН та НАМН України:

Вважати пріоритетними виконання наукових досліджень з найбільш актуальних проблем онкології на основі принципів доказової медицини:

- проведення фундаментальних досліджень з питань етіології, патогенезу, вивчення молекулярно-генетичних механізмів, відповідальних за ініціацію та прогресування пухлинного росту; визначення нових мішеней протипухлинної терапії, біотехнологічних засобів лікування раку;
- вивчення питань аналітичної епідеміології раку;
- розробку сучасних ефективних, економічно обґрунтованих та загальнодоступних методів скринінгу і діагностики найбільш поширених злоякісних новоутворень та алгоритмів маршруту пацієнта;
- розробку нових та впровадження сучасних методів лікування раку.

### III. Делегатами XIII З'їзду онкологів та радіологів України одностайно прийнято пропозицію створення Національної асоціації онкологів України, проект статуту та визначено 23 члени правління асоціації.

(59 делегатів проголосувало за, 0 – проти, 0 – утрималось)

#### До правління Національної асоціації онкологів України увійшли:

- |                                 |                                  |
|---------------------------------|----------------------------------|
| • Безносенко Андрій Петрович    | • Колесник Олена Олександрівна   |
| • Бондаренко Ігор Миколайович   | • Крячок Ірина Анатоліївна       |
| • Бучинська Любов Георгіївна    | • Лук'ячук Олег Валерійович      |
| • Вінниченко Ігор Олександрович | • Максим'як Григорій Іванович    |
| • Галайчук Ігор Йосифович       | • Парамонов Віктор Володимирович |
| • Голубоков Геннадій Борисович  | • Псарас Геннадій Геннадійович   |
| • Думанський Юрій Васильович    | • Русин Андрій Васильович        |
| • Зуб Валерій Олексійович       | • Сокур Ірина Володимирівна      |
| • Івашук Олександр Іванович     | • Чехун Василь Федорович         |
| • Ключов Олександр Миколайович  | • Шамрай Володимир Анатолійович  |
| • Ковальов Олексій Олексійович  | • Яриніч Костянтин Володимирович |
| • Ковальчук Ігор Васильович     |                                  |

### IV. З'їзд доручає створенні Національній асоціації онкологів України:

- сприяти впровадженню сучасних методів протиракової боротьби в діяльність онкологічної служби України;
- забезпечити достатній рівень інформованості медичної громадськості України з основних питань онкологічної допомоги шляхом організації та проведення з'їздів, симпозіумів, наукових, науково-практичних конференцій та семінарів;
- брати активну участь у розробці та впровадженні стандартів діагностики та лікування раку в онкологічних закладах України;
- брати участь у створенні та виконанні Національної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період 2017–2021 рр.;
- сприяти широкому залученню засобів масової інформації до підвищення онкологічної поінформованості населення з питань профілактики, раннього виявлення раку та висвітлювати успіхи в лікуванні раку;
- сприяти інтеграції онкологічної служби України у світове онкологічне товариство та підтримці міжнародних принципів протиракової боротьби;
- на регулярній основі проводити засідання правління асоціації з метою контролю виконання означених пунктів;
- провести наступний, XIV З'їзд онкологів України в 2020 році.

Організаційний комітет XIII З'їзду онкологів та радіологів України. 28 травня 2016 р., м. Київ  
Друкуються у скороченому вигляді.

Електронну версію документа можна завантажити на офіційному сайті Національного інституту раку за посиланням:

<http://unci.org.ua/rezolyuciya-xiii-zjzdu-onkologiv-ta-radiologiv-ukrajini/>

В.В. Проценко, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

# Метастатичні ураження кісток та методи їх лікування

**Метастатичне ураження скелета є серйозною проблемою для пацієнтів із поширеним пухлинним процесом. Цей тип ураження, як правило, супроводжується гострим тривалим болем, виснажує пацієнта і призводить до значного погіршення якості життя. Біль, що супроводжує метастази в кістки, залежить від таких факторів, як хімічна стимуляція больових рецепторів цитокінами, які вивільняються з пухлинних клітин, розростання пухлинних мас, гіперкальціємія, нестабільність скелета, утворення мікропереломів, розвиток патологічних переломів. Компресія спинного мозку або нервових корінців, пов'язаних із метастатичним ураженням скелета, спричиняє больовий синдром і може істотно обмежувати функціональний стан хворого, при цьому пацієнтам необхідна госпіталізація та хірургічне втручання для їх корекції. Переломи хребців на тлі метастатичного ураження призводять до нерухомості хворого та функціональних порушень з боку тазових органів. Особливо пацієнтів виснажують переломи ребер, які супроводжуються сильним болем, неможливістю виконувати звичні дії, при цьому часто потрібна постійна допомога медичного персоналу. Ці ускладнення метастатичного ураження кісток зазвичай об'єднують словосполученням *skeletal-related events (SREs)*, тобто «події, пов'язані зі скелетом». За даними рентгенографії, більша частина метастазів у кістки мають остеолітичний характер і близько третини випадків становлять змішані остеолітичні й остеобластичні ураження.**

Метастази в кістках зустрічаються у 80% пацієнтів, хворих на рак молочної залози (РМЗ) і рак передміхурової залози (РПЗ), і у 40% пацієнтів із раком легенів (РЛ). Середній проміжок часу між хірургічним видаленням первинної пухлини та появою метастазів становить 38 місяців, а середня тривалість життя пацієнтів при РМЗ із метастатичним ураженням кісток коливається від 19 до 25 місяців, із гормонозалежним РПЗ – від 30 до 35 місяців.

Недрібноклітинний рак легенів (НДКРЛ) становить більшу частину всіх пухлин легенів (75-80%), причому на момент встановлення діагнозу в більшості пацієнтів спостерігається поширений процес. Віддалені метастази зустрічаються у 11-36% пацієнтів, найчастіше ураження кісток представлено переважно остеолітичними вогнищами. На момент встановлення діагнозу місцевопоширений процес виявляється приблизно у 20% пацієнтів із нирковоклітинним раком (НКР), віддалені метастази – у 25% хворих. Частота, з якою зустрічається метастатичне ураження кісток, серед усіх первинних пацієнтів з НКР коливається від 17 до 50%. Середня тривалість життя пацієнтів із метастатичним НКР становить усього 6-12 місяців.

Велика частина клінічних проявів множинної мієломи (ММ) пов'язана з остеолітичною деструкцією кісток. Так, під час аналізу перебігу хвороби понад тисячі пацієнтів із ММ остеолітичні вогнища було виявлено приблизно у 67% первинних пацієнтів, а з перебігом захворювання остеолітичні ураження спостерігалися у 84% хворих. На момент встановлення діагнозу явища остеопорузу були у 23% пацієнтів, больовий синдром різного ступеня вираженості – у 58%, патологічні переломи – у 26%, компресійні переломи – у 22% хворих. Середня тривалість життя пацієнтів із ММ становить 33 місяці, причому цей показник дещо вищий у пацієнтів віком 65-70 років – 40,5 місяця.

Прогноз при метастазах у кістки залежить від низки факторів, серед яких, зокрема, агресивне зростання первинної пухлини; короткий часовий проміжок між лікуванням первинної пухлини і появою метастазів (безрецидивний період), відсутність рентгенологічних ознак склерозу кістки в ділянці метастазу до і після проведення системної терапії; множинність метастазів, особливо в поєднанні з ураженням вісцеральних органів, великий об'єм метастатичної пухлини; незадовільний загальний стан хворого.

В основі сучасних підходів до лікування метастатичних пухлин кісток лежить використання комбінованих і комплексних методів лікування, які дозволяють значно поліпшити якість життя цього контингенту хворих.

Під час вибору тактики лікування хворих на злоякісні новоутворення з метастатичними ураженнями скелета слід

ураховувати загальний стан пацієнта, тип пухлини та її радіочутливість, стадію процесу, включаючи середню тривалість життя хворого, попередню терапію, неврологічний статус, час від появи перших симптомів ураження скелета, поширеність ураження скелета.

Лікування метастазів у частини хворих з онкопатологією може бути радикальним, однак у переважній більшості пацієнтів – лише паліативним. Основними завданнями терапії є зменшення вираженості больового синдрому, запобігання розвитку патологічних переломів, підвищення рухливості та функціональної активності хворих і, якщо можливо, збільшення тривалості їхнього життя. Все це можливо лише за умов застосування комплексу заходів, який включає: локальну дію (хірургічне лікування, променева терапія); системну терапію (хіміотерапія; гормонотерапія; препарати, що впливають на обмін кісткової тканини, – бісфосфонати), підтримувальну терапію (так зване *supportive care* – анальгетики, психологічна та соціальна допомога).

Під час паліативного лікування хворих із метастазами в кістках, особливо остеолітичного характеру, безперечно перспективи має використання бісфосфонатів (золедроновна кислота, памідронова кислота тощо) – синтетичних аналогів неорганічного компонента кісткового матриксу. Застосування бісфосфонатів дає змогу у хворих з множинними остеолітичними метастазами в короткі строки зменшити больовий синдром, кількість патологічних переломів, поліпшити їхню самопочуття.

Бісфосфонати мають здатність до стримування резорбтивних процесів у кістках шляхом зниження активності остеокластів. Пригнічуючи резорбцію кістки, бісфосфонати гальмують росткові чинники, тим самим блокують зворотний зв'язок із пухлинними клітинами, що сприяє зниженню активності проліферації пухлинних клітин.

Бісфосфонати також здатні знижувати адгезію пухлинних клітин до кістки, що робить її менш доступною для них, стримуючи появу нових метастатичних вогнищ.

У комбінації зі стандартною протипухлинною терапією бісфосфонати уповільнюють прогресування кісткових метастазів, стабілізують зміни в кістках, що сприяє розвитку в цих ділянках остеосклерозу.

Променева терапія (ПТ) є традиційним засобом знеболення при метастатичному ураженні скелета. Пацієнтам із поодинокими метастатичними вогнищами в кістках, ураженням хребців та основи черепа (включаючи епідуральне поширення процесу) показано проведення ПТ. Крім того, навіть у пацієнтів із множинними метастазами ПТ на «ключові» ділянки дозволяє значно

знижити потребу в наркотичних анальгетиках й істотно поліпшити якість життя хворого. Проведення локальної радіотерапії сприяє зменшенню вираженості больового синдрому приблизно у 80% хворих, понад 50% пацієнтів відзначають повне зникнення болю в ділянці опромінення вогнища метастатичного характеру. Крім того, ПТ дозволяє досягти консолідації (ремінералізації) патологічних переломів і є ефективним засобом боротьби з компресійним синдромом. Деякі автори рекомендують проведення курсів специфічної ад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) у комплексному лікуванні метастатичних уражень кісток. Як хіміотерапію I-II лінії при лікуванні метастатичного РМЗ застосовують переважно чотири препарати: циклофосфамід, 5-фторурацил, метотрексат і доксорубіцин; при монохіміотерапії застосовують, як правило, тільки доксорубіцин. Основними схемами ПХТ I-II лінії при лікуванні метастазів РМЗ у кістки є такі: CMF (циклофосфамід, метотрексат, 5-фторурацил); SA (циклофосфамід, доксорубіцин); CAF (циклофосфамід, доксорубіцин, 5-фторурацил); SAMF (циклофосфамід, доксорубіцин, метотрексат, 5-фторурацил); CAP (циклофосфамід, доксорубіцин, цисплатин). Крім того, у схемах ПХТ застосовують гемцитабін, а також схеми з таксанами, в яких використовують доцетаксел або паклітаксел. Як ПХТ III-IV лінії застосовують мітоксантрон, мітоміцин, вінорельбін у комбінаціях: MMM (мітоміцин, мітоксантрон, метотрексат) або комбінації мітоміцину з вінорельбіном. При гормонозалежному РМЗ, у тому числі з метастатичним ураженням кісток, застосовують гормонотерапію: тамоксифен, летрозол, анастрозол, екземестан, фулвестрант.

Основним методом лікування метастазів РПЗ у кістках є гормонотерапія. Максимальна андрогенна блокада передбачає виконання хірургічної або хімічної кастрації у поєднанні зі застосуванням антиандрогенів. Антиандрогени розрізняють за будовою і механізмом дії і поділяють на дві групи – нестероїдні та стероїдні. До нестероїдних антиандрогенів належать флутамід, нілутамід, бікалутамід, а до стероїдних – ципротерон і мегестрол ацетат. Упровадження в практику агоністів гонадотропін-релізінг-гормона, таких як гозерелін, 3,6 мг 1 раз на 4 тиж, або гозерелін 10,8 мг 1 раз на 12 тиж, лейпрорелін 3,75 мг 1 раз на 4 тиж дозволило замінити хірургічну орхіектомію хімічною кастрацією. У випадках вичерпаних можливостей антиандрогенів можливе використання інгібіторів ароматази. Лікування за схемою максимальної андрогенної блокади практично ліквідувало терапію естрогенами. ПХТ малоєфективна при метастазах РПЗ у кістках і переваг перед гормональною терапією не має, її використовують переважно



В.В. Проценко

при генералізованому процесі, при поєднанні з метастазами в інших органах і низькодиференційованих формах. Найбільш часто застосовують схеми: CAF (циклофосфамід, доксорубіцин, 5-фторурацил); CAP (циклофосфамід, доксорубіцин, цисплатин).

При метастазах дрібноклітинного раку легенів (ДКРЛ) найчастіше проводять хіміотерапію (ХТ) з широким поєднанням таких препаратів, як доксорубіцин, циклофосфамід, метотрексат, вінкрістин, 5-фторурацил, етопозид, цисплатин тощо.

За останнє десятиріччя стандартом для лікування хворих із ДКРЛ стала комбінація EP або EC (етопозид з цисплатиною або карбоплатиною), яка замінила популярні раніше комбінації CAV (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрістин), ACE (доксорубіцин, циклофосфамід, етопозид), САМ (циклофосфамід, доксорубіцин, метотрексат) та інші комбінації.

Доведено, що комбінації EP (етопозид, цисплатин) і EC (етопозид, карбоплатин) мають протипухлинну активність при поширеному ДКРЛ у 61-78% пацієнтів (повний ефект у 10-32% хворих). Медіана виживання становить від 7,3 до 11,1 місяця.

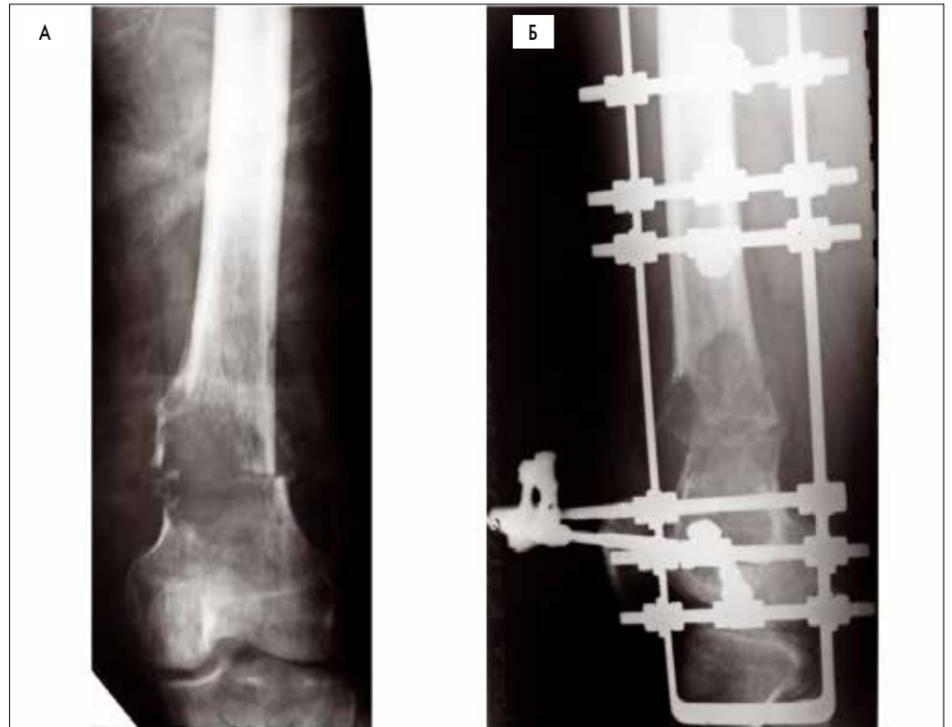
Розвиток хіміотерапії в останнє десятиріччя сприяв подвоєнню середньої тривалості життя пацієнтів із IV стадією НДКРЛ з 4 до 8-10 місяців, а також збільшенню майже втричі показника трирічної виживаності (з 11-14 до 32-37%). При НДКРЛ застосовують курси ПХТ із використанням схем на основі цисплатину (цисплатин і гемцитабін або доцетаксел і цисплатин). Як монохіміотерапію застосовують капецитабін.

Метастази раку нирки (РН) іноді зумовлюють перші клінічні прояви прихованого перебігу пухлини нирки. За наявності поодиноких віддалених метастазів лікування доцільно починати з видалення первинної пухлини, а тоді вирішувати питання про хірургічне або консервативне лікування метастазу залежно від його локалізації. Під час консервативного лікування найчастіше використовують локальну ПТ на тлі гормональних препаратів: антиестрогенів (тамоксифен), інгібіторів ароматази, прогестинів або кортикостероїдів. У разі поєднання кісткових і легеневих метастазів найбільшого поширення набуло лікування альфа-інтерфероном. Найчастіше ХТ (5-фторурацил) поєднують із ПТ на ділянці окремих метастатичних вогнищ із найбільшою больовою симптоматикою або загрозою переломів. Для таргетної терапії застосовують сорафеніб.

На сьогодні сучасна протипухлинна терапія онкологічних хворих має низку істотних недоліків, одним із яких є емпіричний характер її призначення, оскільки не існує абсолютних ознак чутливості/резистентності пухлини до цитостатиків. Призначення протипухлинної терапії базується на основних фенотипічних характеристиках пухлини і поширеності пухлинного процесу, ускладнюється



**Рис. 1. А** – метастаз раку нирки в стегновій кістці, патологічний перелом;  
**Б** – стан після резекції проксимального відділу стегнової кістки з метастатичною пухлиною та ендопротезування кульшового суглоба



**Рис. 2. А** – метастаз раку легені в стегновій кістці, патологічний перелом;  
**Б** – стан після встановлення стрижневого апарату зовнішньої фіксації в дистальному відділі стегнової кістки

відсутності прямих прогностичних факторів ефективності та токсичності лікування.

Ще більшою є проблема лікування хворих у разі рецидивів хвороби і/або резистентності пухлин до протипухлинних агентів. При цьому часто рецидивні пухлини, які, як правило, метастазують, відрізняються від вихідної пухлини чутливістю до препаратів. В такому випадку застосовують конверсії одних схем ПХТ на інші, але досить часто і такі кроки не дають позитивних результатів або доводиться витратити багато часу на підбір ефективних протипухлинних препаратів. Саме тому дослідження чутливості пухлинних клітин (із клінічного матеріалу) до різних класів протипухлинних препаратів і встановлення прямої цитотоксичної дії є надзвичайно актуальною темою як у фундаментальному, так і в практичному аспектах.

Таким чином, терапевтичні можливості лікування метастазів злоякісних пухлин у кістках за останні 10-15 років істотно зросли. Для метастазів пухлин, які мають ознаки гормональної чутливості, основною лікувальною ланкою є гормональна терапія. При кісткових метастазах пухлини без ознак гормональної чутливості, особливо з низьким ступенем диференціювання, або в поєднанні із метастазами в інших органах найбільш ефективною вважається системна ПХТ.

За останнє десятиріччя в клінічній практиці для лікування больового синдрому при метастатичних пухлинах почали використовувати деякі радіофармацевтичні препарати (РФП), які є тропними до кісткової тканини. До них належать  $^{89}\text{Sr}$ -хлорид (стронцій хлорид),  $^{135}\text{Sm}$ -оксабіфор (самарій),  $^{186}\text{Re}$ -ГЕДФК (гідроксиетилдифосфоновна кислота) і деякі інші.

З-поміж перерахованих радіонуклідів найбільше застосування отримав  $^{89}\text{Sr}$ -хлорид. Цей радіонуклід є чистим бета-випромінювачем, і його можна застосовувати в амбулаторних умовах. Ефективність використання РФП доведена у хворих на РПЗ із метастазами в кістках.

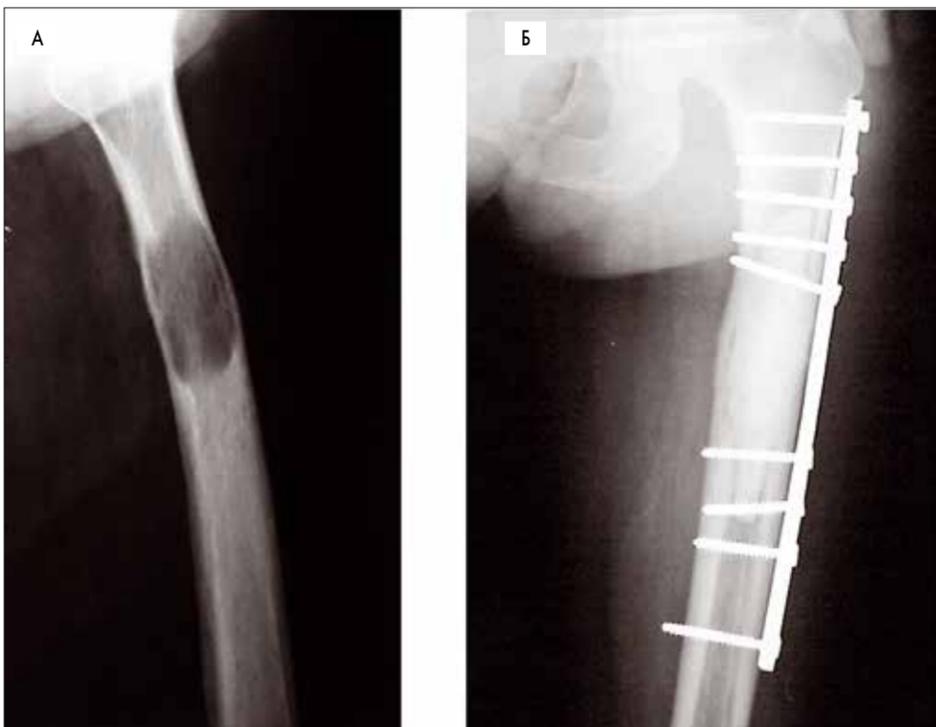
За даними літератури, метастатичне ураження скелета є третьою за частотою локалізацією після метастатичного ураження легенів та печінки. Причому в скелеті ураження хребта злоякісними пухлинами зустрічається у 70% хворих, кісток таза і кінцівок – у 40%, ділянки кульшового суглоба – у 25% пацієнтів. Ризик виникнення патологічних переломів у довгих трубчастих кістках корелює зі ступенем деструкції кортикального шару. Перелом стає можливим у разі ураження кортикального шару більш ніж на 50%. Патологічні переломи, що потребують хірургічного лікування, зустрічаються у 9% хворих із метастазами в кістках.

У літературі повідомляється, що головними показаннями до хірургічного лікування метастатичного ураження кісток є солітарні метастази, явний больовий синдром, патологічний перелом або загроза його виникнення, але застосування тільки хірургічних методів лікування призводить до 45,6% рецидивів пухлини.

Хірургічне лікування, яке є паліативним методом у комбінованій терапії метастазів у кістки, відіграє важливу роль в адаптації хворих і полегшує їм проведення певних маніпуляцій. На цей час у світовій онкоортопедії хірургічні методи представлені ендопротезуванням, інтрамедулярним та накістковим остеосинтезом, кюретажем пухлини з використанням позавогнищевим остеосинтезом і стабілізуючими оперативними втручаннями на хребті.

Ендопротезування суглобів практично завжди обґрунтовано і є методом вибору при метастатичному ураженні суглобових сегментів кістки, проте використанням ендопротезів, що заміщують 2/3 або цілу кістку при ураженні діафізу кістки, доволі травматично й виправдано тільки при солітарних метастазах або первинних кісткових пухлинах, коли воно спрямоване на лікування хворого (рис. 1, А, Б). Черезкістковий остеосинтез (рис. 2, А, Б) характеризується тривалістю лікування, яке часто перевищує тривалість життя хворого з IV стадією онкологічного процесу, використанням об'ємних конструкцій, які обмежують амплітуду рухів у суглобах, високою ймовірністю розвитку запальних ускладнень – до 40,8% у попередньо ослаблених хворих, проте є ефективним при множинних ураженнях, коли відбувся патологічний перелом кістки. При використанні васкуляризованих ауто- і алотрансплантатів не завжди можливо замінити значні кісткові дефекти. Цей метод потребує виконання додаткового втручання, збільшується обсяг крововтрати, розширюється обсяг хірургічного втручання. При застосуванні васкуляризованих трансплантатів необхідне спеціальне обладнання і володіння мікрохірургічною технікою. Спосіб алопластики також не вирішує проблеми заміщення великих дефектів кістки, що зумовлено високим відсотком розвитку ускладнень, тривалою функціональною реабілітацією хворих, особливо у випадках, коли необхідно виконувати великі резекції згідно з вимогами онкологічного радикалізму. З огляду на те, що більшість онкологічних хворих є ослабленими пацієнтами, можливість застосування малоінвазивних (кістковий цемент) методів лікування

кісткових метастазів на сьогодні є актуальним питанням, але використання кісткового цементу при патологічних переломах довгих трубчастих кісток на тлі метастатичного характеру при великому ураженні кістки по довжині не завжди є достатнім. Цементна вставка при навантаженнях втрачає зв'язок із кісткою, що призводить до перелому, тому необхідний додатковий металоостеосинтез: накістковий або інтрамедулярний, що підсилює конструкцію і сприяє опороздатності та функції кінцівки, особливо при поодиноких метастазах і коли проведено передопераційне лікування (ПТ на вогнище ураження в кістці), а також отримано позитивну відповідь на застосування бісфосфонатів і ПХТ (рис. 3, А, Б). В основі хірургічного лікування при метастатичному ураженні хребта лежать два види втручання: декомпресуючі і декомпресуючо-стабілізуючі операції. Суть декомпресуючої операції полягає у видаленні дужок уражених хребців, унаслідок чого відбувається декомпресія спинного мозку з подальшою фіксацією хребта жорстким або м'яким корсетом. Але більш ефективні декомпресуючо-стабілізуючі операції, при яких стабілізація хребта відбувається за рахунок фіксації заднього опорного комплексу за допомогою транспедикулярних фіксаторів типу Харрінгтона, USS (універсальна спинальна система) або переднього опорного комплексу за допомогою протезів тіл хребців, ауто- і алотрансплантатів, вуглецевих композитних імплантатів, пластин (CSLP – cervical spine locking plate, тораколумбальна пластина). В літературі також повідомляється про застосування малоінвазивного методу пластики хребців за допомогою кісткового цементу. Проведення хірургічного лікування при метастатичному ураженні хребта дозволяє зменшити больовий синдром, ліквідувати компресію спинного мозку та зменшити неврологічні порушення, при хірургічних втручаннях на довгих трубчастих кістках у разі метастатичного ураження вдається поліпшити опороздатність та функцію кінцівки, поліпшити якість життя хворих і в найближчому післяопераційному періоді проводити додаткову специфічну терапію (ПХТ, гормонотерапію, бісфосфонати тощо). Все вищезазначене свідчить про те, що комплексне лікування метастатичних уражень кісток, яке включає хірургічне лікування, ПТ, ПХТ, гормонотерапію, імунотерапію, застосування бісфосфонатів та радіонуклідів має найбільший позитивний ефект лікування та сприяє поліпшенню якості життя хворого.



**Рис. 3. А** – метастаз раку молочної залози в стегновій кістці, загроза патологічного перелому;  
**Б** – стан після армованого металоостеосинтезу стегнової кістки (порожнину в кістці заповнено кістковим цементом і виконано додаткову фіксацію кістки накістковою пластиною)

В.О. Кушнір, Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону, м. Вінниця;  
С.О. Магдебурга, Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер;  
О.В. Катілов, к. мед. н., Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова;  
Н.М. Кушнір, Вінницький медичний коледж ім. Д.К. Заболотного

# Труднощі в діагностиці раку шкіри в загальній медичній практиці

Різноманіття нозологічних форм злоякісних і доброякісних пухлин шкіри (рис. 1-3), складність будови та диференціювання завжди є причинами труднощів при встановленні діагнозу. Окрім цього, на основі досвіду зарубіжної медицини, зокрема дерматоонкологічної практики, де встановлення діагнозу майже у 100% випадків базується тільки на гістологічному дослідженні, вітчизняні дерматологи та онкологи мають діагностувати чи диференціювати ту чи іншу форму пухлин шкіри, не беручи до уваги дерматози, лише ґрунтуючись на власному досвіді. До того ж вітчизняні джерела інформації в більшості випадків є застарілими, а кожна нозологічна форма має велику (іноді >10) кількість синонімів.

З боку пацієнтів нашої країни також спостерігається тенденція до відтягування з різних причин строків відвідування лікаря, що досить часто призводить до розвитку занедбаних стадій раку шкіри, за наявності якого надання кваліфікованої та спеціалізованої (вузькоспеціалізованої) медичної допомоги суттєво ускладнюється. Ураховуючи всі ці причини та фактори, дерматологи вирішили створити зручний алгоритм огляду та обстеження пацієнтів із ураженням шкіри, який дасть можливість запідозрити злоякісну природу цих утворень, не втрачаючи дорогоцінного часу.

Але спочатку необхідно мати чітке уявлення про рак шкіри та передракові стани.

Згідно з матеріалами 10-го Конгресу Європейської асоціації дерматоонкологів (EADO), що відбувся 7-10 травня 2014 р. у м. Вільнюсі (Литва), на якому було розглянуто питання щодо скринінгу, діагностики та лікування злоякісних утворень шкіри, а також зосереджено увагу на високому рівні захворюваності на рак шкіри, злоякісні пухлини шкіри посідають 2-ге місце в структурі онкологічної патології; приблизно 90% усіх злоякісних пухлин

IV. Меланома шкіри.

Отже, рак шкіри (рис. 4, 5), а саме базаліома та плоскоклітинний рак шкіри, згідно з даними NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 2016), належать до так званих немеланомних видів раку шкіри [6, 7]. За загальною оцінкою спеціалістів охорони здоров'я США, станом на 2006 р. було зареєстровано >3,5 млн випадків захворювання на рак, а щорічні витрати на лікування становили близько 400 млн доларів [6, 7]. Проведення широкомасштабних (екстенсивних) досліджень сприяло генетичному розумінню розвитку немеланомного раку шкіри. Це специфічна УФ-індукована мутація в гені *PTCH1* 9 пари хромосом, яка виявляється приблизно в 90% випадків спорадичних базаліом та плоскоклітинного раку [6, 7].

## Базальноклітинний рак шкіри

Базальноклітинний рак (базаліома; рис. 6) – злоякісна епітеліальна пухлина шкіри, яка розвивається з базального шару епітелію з клітин епідермісу та волоссяних фолікулів, що характеризується місцевим ростом з обмеженою



Рис. 1. Себорейна кератома



Рис. 2. Плоскоклітинний рак



Рис. 3. Базаліома

шкіри локалізуються в ділянці голови і шиї. Зарубіжні колеги (Nora Eisemariensp, м. Любек, Німеччина) вбачають зв'язок у підвищенні якості виявлення і діагностики онкологічних захворювань та збільшенні настороженості з боку населення.

Базальноклітинний рак шкіри за частотою виникнення значно перевищує плоскоклітинний рак; найчастішим місцем локалізації залишаються обличчя та тулуб; пік захворюваності припадає на вік 60-70 років [4].

Ulrike Leiter (м. Тюбінген, Німеччина) звертає увагу на прогностичні фактори при плоскоклітинній формі раку шкіри, які потребують вивчення, незважаючи на низький рівень ризику рецидиву (3-8%), метастазування (4-5%) та перевагу базальноклітинної форми раку. Вірогідність рецидиву плоскоклітинного раку залежить від товщини пухлини: якщо її товщина >2 мм, ризик рецидиву становить 0%, при товщині пухлини >6 мм він зростає до 16%. Окрім того, слід відмітити, що навіть при великих розмірах пухлини метастазування спостерігається дуже рідко [2, 4, 13].

За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, до злоякісних пухлин шкіри та її придатків належать:

- I. Епітеліальні пухлини
  - рак шкіри (немеланомні види: базально- та плоскоклітинний рак);
  - аденокарцинома потових і сальних залоз.
- II. Сполучнотканинні пухлини
  - фібросаркома шкіри;
  - дерматофібросаркома;
  - лейоміосаркома.
- III. Судинні пухлини (гемангіоендотеліома).

деструкцією навколишніх тканин [1]. Метастазування при базаліомі спостерігається дуже рідко. До сьогодні тривають дискусії щодо гістогенезу та нозологічної форми цієї пухлини. Низка науковців відносять базаліому до доброякісних епітеліальних пухлин, проте деякі автори вважають її карциномою. Отже, на сьогодні базаліома не є істинною злоякісною пухлиною, не дивлячись на наявність характерних для злоякісних пухлин основних ознак, таких як нестримний ріст з інфільтруванням прилеглих тканин та схильність до рецидивування навіть при адекватно проведеному лікуванні [2, 12].

Важливу роль у розвитку базаліоми відіграє ретровірус. До провокуючих факторів також відносять інсоляцію, похилий вік, імуносупресію та інші чинники, що послаблюють протипухлинний імунітет, до яких належать неконтрольоване застосування противірусних, антибактеріальних та стероїдних препаратів як системної, так і місцевої дії. Часто базаліома може виникати на клінічно незмінній шкірі, рідше – на тлі патологічних процесів [1, 13].



Рис. 4. Базальноклітинний рак шкіри



Рис. 5. Плоскоклітинний рак шкіри



Рис. 6. Базальноклітинний рак

В.О. Кушнір

С.О. Магдебурга

О.В. Катілов

Н.М. Кушнір

## Клінічна картина

Згідно з даними вітчизняних авторів [1], частіше на базальноклітинний рак хворіють чоловіки віком >50 років, однак, за результатами європейських досліджень, пік захворюваності припадає на вік 60-70 років [4]. Найчастіше зміни виникають у ділянці внутрішнього кута ока, носа, носогубної складки, скроні, іншими словами, у ділянках, не покритих волоссям (згідно з настановою NCCN) [6]. Первинним морфологічним елементом базаліоми є вузлик діаметром 1-5 мм, що виступає над шкірою, напівкульоподібної форми, з гладенькою поверхнею, від рожевого до червоного кольору, має тонкий шкірний покрив, матовий чи блискучий [1-3]. Вузлики повільно збільшуються в розмірах, його форма стає неправильною, дольковою, на поверхні з'являються телеангіектазії, а в центрі – виразка з кіркочкою. По периферії пухлини спостерігається щільний валик з характерним перлинним блиском. Період розвитку цього утворення – від кількох місяців до 1 року. Розрізняють кілька клінічних форм (вузликова, вузлова, поверхнева, склеродермоподібна, фіброепітеліома Пінкуса) та різновидів (виразкова, пігментна та така, що рубцюється) базаліоми [1-3, 5]. Однак дані класифікації більше цікавлять таких спеціалістів, як дерматолог, онколог та дерматоонколог.

## Плоскоклітинний рак шкіри

Плоскоклітинний рак (епідермоїдний рак, спиналіома) – злоякісна пухлина шкіри, що розвивається з багатощарового плоского епітелію [1, 3, 7, 12, 13].

На відміну від базаліоми, плоскоклітинний рак шкіри, без сумніву, належить до категорії злоякісних пухлин. Він виникає, як правило, на тлі тривало існуючих передракових патологій шкіри. До провокуючих факторів відносять нерациональне лікування та постійне травмування шкіри в ділянках, уражених дерматозами, а також інсоляцію, іонізуюче випромінювання, дію миш'яку, похідних нафти та кам'яного вугілля [1, 3, 13].

На сьогодні факторами ризику рецидиву плоскоклітинного раку, що внесені до 7-ї редакції класифікації American Joint Committee on Cancer, є:

- товщина пухлини >2 мм;
- локалізація в ділянці вухної раковини та губ;
- низький ступінь диференціювання.

Однак ця редакція ще далека від ідеальної та не відповідає усім необхідним вимогам [4, 12].

## Клінічна картина

Частіше всього плоскоклітинний рак шкіри уражає чоловіків віком >40 років. Пухлина зазвичай локалізується в ділянці природних отворів: на нижній губі, слизовій оболонці порожнини рота, язика, геніталіях, у зоні ануса та періанальній

зоні. Розрізняють поверхневу, ендofітну (виразкову, інфільтративну, глибоко проникаючу), екзофітну (вузлову, фунгозну) форми раку. Як правило, це щільна бляшка або вузол, який має схильність до виразкування чи інфільтрації в прилеглих тканинах з утворенням кратероподібних виразок з підритими краями, некротичними масами та геморагічними грануляціями [1, 3, 5].

Незважаючи на негативні статистичні дані, немеланомні види раку шкіри мають достатньо хороший прогноз, слід урахувати в роботі з пацієнтом [6, 7].

#### Передракові захворювання шкіри

Далеко не всі шкірні захворювання можна назвати пухлинами. Однак серед великої кількості запальних і доброякісних хвороб шкіри існують такі, які відносять до так званих передракових захворювань.

Уперше передракові захворювання шкіри описав дерматолог М. Дюбрей у 1896 р. Він визначив передрак як «захворювання або патологічний процес, на тлі якого можливий розвиток злоякісних пухлин».

На жаль, сьогодні невизначені уявлення про передрак і нечіткий розподіл його видів не дозволяють створити зрозумілу для всіх класифікацію цього стану.

Це пов'язано з тим, що у процесі свого розвитку передракові захворювання з більшою або меншою ймовірністю можуть призвести до раку. Слід розрізняти так звані облігатні (тобто стани, що дуже часто або майже завжди переходять у рак) – хвороба Боуена, пігментна ксеродерма, хвороба Педжета, еритроплазія Кейра – і факультативні (які нечасто переходять у рак) форми передраку – кератопреканцерози, ураження шкіри з виразками, які не загоюються, норицями, рубцями, трофічними розладами, пов'язаними з фізичним та хімічним впливом.

На тлі факультативних передракових процесів рак шкіри розвивається приблизно в 10% випадків при актинічному та старечому кератозі, старечій атрофії шкіри, шкірному розі; у 6% – при ураженні шкіри рентгеновськими променями, радієм, миш'яком та іншими агресивними хімічними речовинами, при туберкульозі та сифілісі. У 5-6% випадків захворювання розвивається з великих післяопікових рубців, за наявності трофічних виразок, які довго не загоюються, при остеомієлітичних норицях і в 2-4% випадків у хворих на системний червоний вовчак.

#### Найпоширеніші форми передраку

**Хвороба Боуена** (дискератоз Боуена, внутрішньоепідермальний рак) – рідкісне захворювання, яке може виникати в будь-якій ділянці тіла (як на шкірі, так і на слизових оболонках), але частіше локалізується на тулубі та верхніх кінцівках (саме в тих ділянках, які підлягають тривалій інсоляції, частому механічному або травматичному ураженню). Зарубіжні колеги вважають, що на хворобу Боуена страждають з однаковою частотою як чоловіки, так і жінки, але вітчизняні вчені впевнені, що це захворювання частіше спостерігається у чоловіків похилого віку. Утворення при хворобі Боуена має вигляд одичної (рідше множинної) бляшки коричнево-червоного кольору, з неправильними контурами, яка повільно росте. Поверхня бляшок покрита лусочками і кірками, після зняття яких видно гранулюючу поверхню. У центрі деяких утворень спостерігається рубцювання. Розрізняють класичний, бородавчастий та екзематозний типи хвороби. Захворювання має повільний перебіг (кілька років), однак завжди закінчується розвитком інвазивного раку [1-3, 5, 8, 10, 11].



Рис. 7. Кератоакантома

**Кератоакантома** (псевдокарциноматозний, сальнозалозовий, роговий, жировий молюск; рис. 7) більшістю науковців вважається доброякісною немеланоцитарною пухлиною, але часто в періодичних виданнях зустрічаються її описи як потенційно передракового утворення, оскільки в 1/3 хворих спостерігається трансформація кератоакантоми в плоскоклітинний рак. У цьому випадку кератоакантому називають атипичною.

Кератоакантома частіше спостерігається в осіб похилого віку, зазвичай у чоловіків. Серед причин виникнення захворювання істотне значення мають надмірна інсоляція, травми, інфекція, тривалий контакт з паливно-мастильними матеріалами, кам'яновугільним дьогтем. У пацієнтів похилого віку можуть відмічатися як поодинокі пухлини, що локалізуються на обличчі, кистях рук, вушних раковинах, так і множинні утворення. Також множинні кератоакантоми можуть виникати в осіб молодого віку (місце локалізації – кінцівки, спина, ділянка заднього

проходу). Клінічно вони мають вигляд швидкозростаючих солітарних вузлів напівкулеподібної або кулястої форми діаметром приблизно 1 см з кратероподібним вдавленням у центрі, заповненим м'якими роговими масами. Якщо розмір пухлини >2 см, то в результаті її розпаду утворюється виразка і пухлина набуває блюдцеподібної форми. Захворювання має повільний перебіг (кілька років), може мимоволі регресувати, загострення відбувається з утворенням атрофічного рубця. У разі типового перебігу рецидивів не спостерігається. Лікування хірургічне [1-3, 5, 8, 10, 11].

**Пігментна ксеродерма** – вроджена хронічна дистрофія шкіри, перші симптоми якої з'являються вже у ранньому дитячому віці. Характерною рисою захворювання є підвищена чутливість шкіри до ультрафіолетового опромінення. Зазвичай про появу висипань у вигляді червоних набряклих плям при потраплянні сонячного світла на відкриті ділянки тіла та скарги дітей повідомляють їх батьки. Плями на шкірі з часом збільшуються та темніють, спостерігається лущення шкіри. Пігментна ксеродерма у 100% випадків трансформується в рак шкіри, меланому або саркому.

При бородавчастих розростаннях і злоякісному перетворенні ксеродерми показане хірургічне, електро- та кріохірургічне лікування. Профілактика полягає у захисті шкіри від сонячних променів, змазуванні уражених ділянок індиферентними жирними кремами [1-3, 5, 8, 10, 11].



Рис. 8. Актинічний кератоз. Розростання дрібних судин у вигляді водоростей актинії (початкова стадія кератозу)

При бородавчастих розростаннях і злоякісному перетворенні ксеродерми показане хірургічне, електро- та кріохірургічне лікування. Профілактика полягає у захисті шкіри від сонячних променів, змазуванні уражених ділянок індиферентними жирними кремами [1-3, 5, 8, 10, 11].

**Актинічний (старечий, сонячний) кератоз** (рис. 8) спостерігається в осіб похилого віку з дуже світлою шкірою (частіше I та II, рідше III тип шкіри за Фіцпатріком), найчастіше – на відкритих незахищених ділянках шкіри, а саме обличчі, вушних раковинах, шії, кистях (тильній поверхні рук) та дуже рідко – на шкірі тулуба (реакція на тривалий вплив сонячних променів, а також

у разі частого використання ультрафіолетових променів спектра B – солярій). Захворювання характеризується обмеженими щільними гіперкератотичними вогнищами і проявляється у вигляді округлих жовто-коричневих плям із сухою бородавчастою поверхнею, що складаються з ороговілих лусочок. Видалення лусочок є досить складним процесом через нерозривність зі шкірою. Розміри бляшок в основному сягають до 1 см у діаметрі. Суб'єктивні відчуття відсутні. Можлива спонтанна ремісія, хоча захворювання має тривалий (кілька років) перебіг. Злоякісне переродження можливе в 20-25% випадків, першою його ознакою є поява відчуття свербіжності та болючості. Лікування хірургічне та електрохірургічне [1-3, 5, 8, 10, 11].

**Шкірний ріг** (рис. 9; на сьогодні розглядається як варіант актинічного кератозу) – епітеліальна пухлина, яка представляє собою щільний роговий виступ різної товщини і довжини у вигляді циліндричного або конічного утворення, темно-сірого чи жовтувато-сірого кольору, з гладенькою поверхнею, досить щільно спаяного зі шкірою, в основному складається із рогових мас.



Рис. 9. Шкірний ріг

Пухлина характеризується повільним ростом, має вигляд щільного утворення, що може досягати висотою 4-5 см, інколи і більше, але на червоній каймі губ – лише до 1 см. Про початок малігнізації свідчить поява болючих відчуттів, почервоніння та ущільнення в його основі.

Захворювання частіше розвивається на тлі старечого кератозу після тривалих інсоляцій чи постійного здавлення, але може виникати і без очевидних причин, у тому числі в дитячому віці. Пухлина локалізується на обличчі, волосистій частині голови, руках і рідше – на статевих органах і сідницях. Лікування радикальне – хірургічне або електрохірургічне [1-3, 5, 8, 10, 11].

**Стареча (сенільна себорейна) кератома чи кератоз** (рис. 10, 11) – доброякісне немеланоцитарне епітеліальне утворення, яке часто спостерігається як у чоловіків, так і у жінок віком >60 років. Якщо таке утворення виявляють в осіб віком >30 років, то його називають себорейним



Рис. 10. Множинні себорейні сенільні кератоми



Рис. 11. Меланоцитарна себорейна гіперкератома

кератозом. Місцем локалізації є відкриті частини тіла, однак воно також може спостерігатися в будь-якій ділянці тіла, окрім долонь та підшов. Кератома проявляється у вигляді круглої бляшки з чіткими контурами і має кілька стадій формування. Спочатку виникає жовта або блідо-коричнева пляма, яка згодом темніє та перетворюється на коричневу або чорну бляшку. Бляшка має чіткі межі, округлі чи овальні контури; поверхня її сальна, бородавчаста, вкрита тріщинами та жирними лусочками, які досить легко знімаються. Розмір бляшок сягає від 0,5 до 2 см. Себорейна кератома розростається повільно. І хоча це утворення у більшості випадків доброякісне, в його діагностиці найчастіше виникають певні труднощі. У низці випадків за наявності вираженого гіперкератозу в цьому новоутворенні немеланоцитарної природи може виникати так званий феномен пелени, чи синьо-білої вуалі, що суттєво утруднює диференційну діагностику між кератомою та меланомою шкіри. Слід запам'ятати одну важливу особливість: пелена, або синьо-біла вуаль, у доброякісних новоутвореннях розташовується зазвичай у центрі і має симетричний характер, тоді як при меланомі шкіри спостерігається асиметричне розташування, вкрита більша частина утворення. Лікування хірургічне, електрохірургічне [1-3, 5, 8-11].

**Еритроплазія Кейра** (хвороба Кейра) спостерігається рідко. На сьогодні еритроплазія Кейра розглядається як хвороба Боуена з локалізацією на слизових оболонках і, на думку багатьох авторів, представляє собою внутрішньоепідермальний рак. Важливу роль у розвитку цієї пухлини відіграє подразнення смегою, оскільки у чоловіків із видаленою передньою шкірою членом статевого члена ця патологія спостерігається дуже рідко. Хвороба Кейра характеризується виникненням різко відмежованого болочого одичного вузла чи бляшки або множинних інфільтрованих бляшок з припіднятими краями, яскраво-червоного кольору, з округлими контурами, оксамитовою поверхнею, нерідко супроводжується лущенням. У подальшому утворюються поверхневі безкровні виразки і папіломатозне розростання. У разі приєднання вторинної інфекції на поверхні можуть з'являтися гнійні виділення чи наліт у вигляді манної крупки. До основних ознак переродження належать ерозивність поверхні з подальшим утворенням стійкої виразки, «рваність» країв бляшок, щільна фіброзна плівка на поверхні виразки та геморагічні кірки. При спробі зняти фіброзну плівку оголюється дно виразки, яке легко кровоточить.

У чоловіків уражується головка статевого члена, а у жінок – геніталії, інколи – слизова оболонка порожнини рота чи глотки.

Захворювання має тривалий (кілька років) перебіг, але завжди трансформується в рак. Лікування хірургічне, електрокоагуляція, кріотерапія [1-3, 5, 8, 10, 11].



Рис. 12. Меланоз передраковий Дюбрея (Дюбрейля)

**Меланоз передраковий Дюбрея** (Дюбрейля) (рис. 12). На сьогодні більшість фахівців розглядають захворювання як стан, що передуює появі меланоми шкіри. Основним провокуючим фактором є інсоляція. Захворювання виникає в осіб зрілого та похилого віку (>60 років) на тлі хронічного сонячного дерматиту. Частіше уражується шкіра обличчя та шії, рідше – передпліччя, тильна поверхня кистей та гомілок. На зазначених ділянках можна виявити, як правило, одичну повільно зростаючу бляшку, від світло-коричневого до чорного кольору, з неправильними контурами, нерівними, однак чіткими межами. Розміри ураження можуть сягати від 3 до 20 см у діаметрі. Трансформація в меланому відбувається через 3-15 років, у зв'язку з чим більшість пацієнтів, урахувавши їх вік (>60 років), не доживають до розвитку меланоми. Про злоякісне переродження свідчать різка зміна розмірів бляшки, посилення пігментації за короткий проміжок часу та поява інфільтрації у вигляді вузлуватих

Продовження на стор. 64.

# Труднощі в діагностиці раку шкіри в загальній медичній практиці

Продовження. Початок на стор. 62.

елементів у будь-якій ділянці вогнища. Рідше можлива поява ерозій, виразок та папіломатозного розростання.

Лікування хірургічне у межах здорових тканин з подальшим гістологічним дослідженням [1-3, 5, 8, 10, 11].

**Хвороба Педжета** вважається особливою формою внутрішньоепідермального раку, яка, по суті, представляє собою рак in situ.

Найчастіше захворювання уражує навколососкові зони грудних залоз, виникає в епітелії проток грудної залози поблизу їх виходу. Однак приблизно в 25% випадків пухлина локалізується в інших ділянках шкіри (зовнішні ставеві органи, сідниці, стегна, лобок, промежина, спина, шия, ніс, щоки). Як правило, хворіють жінки віком від 40 до 60 років. Типове розташування пухлини – ареола соска. Осередок ураження чітко відмежований, спочатку виникає вогнище – бляшка, на місці якої згодом з'являються ерозії шкіри, поверхневі виразки, що покриваються кірками, можливе також мокнуття. Зона екзематозного ураження поступово розширюється. Можлива поява серозно-кров'янистих виділень із соска. Захворювання іноді супроводжується свербіжем та печучим болем і характеризується тривалим (від 6 міс до 3 років) перебігом, однак у кінцевому випадку призводить до раку. Ознаками переродження є наростання інфільтрації, що поступово трансформується в щільний вузол дерев'янистої консистенції, з подальшим виразкуванням та розпадом. Лікування – хірургічне або лазерне висічення [1-3, 5, 8, 10, 11].

Лікар загальної практики при зверненні пацієнта, який вказує на наявність висипу у будь-якій ділянці шкіри, тривалу його локалізацію в одному місці та повільний (кілька місяців і навіть років) розвиток, має одразу ж проявити настороженість і направити хворого на консультацію до дерматолога чи онколога.

Основні ознаки переродження передракових утворень у злоякісну пухлину є:

- поява ерозій або виразок на поверхні вогнища ураження, які можуть покриватися кірками;

- наявність кровоточивості і болючості в зоні ураження;
- поява свербіжу та печучого болю в зоні утворень, які раніше не викликали ніяких суб'єктивних відчуттів;
- ущільнення, гіперемія чи інфільтрація новоутворення і можливий розпад прилеглих тканин.

З метою навчання та популяризації онкопостороженості населення у роботі з пацієнтом рекомендовано проведення тесту:

- 1. Ваш вік**  
 <20 років – 0 балів;  
 20-30 років – 1 бал;  
 30-40 років – 3,5 бали;  
 40-50 років – 3 бали;  
 ≥50 років – 2 бали.
- 2. Чи страждали (страждають) найближчі Ваші генетичні родичі (Ваша мати, бабуся або їх рідні сестри) на меланому?**  
 Так – 3 бали;  
 Ні – 0 балів.
- 3. Чи не помічали Ви останнім часом збільшення родимки (родимої плями)?**  
 Так – 3 бали;  
 Ні – 0 балів.
- 4. Ущільнення родимої плями**  
 Так – 3 бали;  
 Ні – 0 балів.
- 5. Випинання однієї з ділянок або рівномірний ріст родимки над поверхнею шкіри**  
 Так – 3 бали;  
 Ні – 0 балів.
- 6. Посилення чи послаблення пігментації родимки**  
 Так – 3 бали;  
 Ні – 0 балів.
- 7. Кровоточивість, наявність тріщин на поверхні, виразок чи ерозій з кірочками**  
 Так – 3 бали;  
 Ні – 0 балів.

## 8. Почервоніння родимки

- Так – 3 бали;  
 Ні – 0 балів.

## 9. Пігментовані чи непігментовані смуги (тяжі) на поверхні родимої плями

- Так – 3 бали;  
 Ні – 0 балів.

## 10. Ущільнення (інфільтрація) тканин біля родимки

- Так – 3 бали;  
 Ні – 0 балів.

## 11. Поява свербіжу та відчуття печучого болю на шкірі

- Так – 3 бали;  
 Ні – 0 балів.

## 12. Чи помічали Ви утворення декількох родимок на відстані 2 см від основної родимої плями?

- Так – 3 бали;  
 Ні – 0 балів.

## 13. Збільшення лімфатичних вузлів

- Так – 3 бали;  
 Ні – 0 балів.

**Оцінка результату:** <10 балів – імовірність переродження родимки (родимої плями, невусу) невелика, однак рекомендовано періодично відвідувати лікаря; від 11 до 15 балів – за наявності певних вищезгаданих симптомів переродження родимки можливе, слід у найкоротший термін звернутися до лікаря; >15 балів – імовірність переродження родимої плями досить висока, необхідно негайно звернутися до лікаря.

**Існує «золоте правило» – профілактика захворювання завжди коштує дешевше, ніж його лікування. Слід донести до ацієнтів правильне бачення проблеми, яке базується на твердженні, що будь-яке утворення на шкірі, схоже на пухлину, вже є приводом для звернення до лікаря. У разі виявлення передракової патології обов'язковими є своєчасне лікування та регулярне спостереження, які продовжать життя пацієнту та підвищать його якість.**

Список літератури знаходиться в редакції.



## ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

**ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів» та ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» інформують Вас про те, що 5-7 жовтня 2016 року в м. Києві, у приміщенні Українського дому, відбудеться**

## XVII З'їзд ортопедів-травматологів України

Напрями, які будуть розглянуті на з'їзді:

1. Бойова травма (мінно-вибухові та вогнепальні поранення, організація медичної допомоги).
2. Ендопротезування великих суглобів.
3. Актуальні питання артроскопії.
4. Хірургія верхньої кінцівки.
5. Хірургія нижньої кінцівки.
6. Хірургія хребта.
7. Фундаментальні дослідження.
8. Актуальні питання дитячої ортопедії-травматології.



Докладнішу інформацію, а також інформацію про можливі зміни і формат з'їзду Ви зможете знайти на сайтах <http://www.uaot.org.ua> та <http://www.ito.gov.ua>

З питань організації і проведення XVII З'їзду ортопедів-травматологів України звертатися до:  
 Долгополов О.В. – 044-234-73-33, 050-358-05-65;  
 Тимочук В.В. – 044-486-31-97, 095-284-60-31.

## АНОНС

### Вельмишановні колеги!

ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» повідомляє, що 22-23 вересня 2016 р. в м. Києві (вул. Сакаганського, 8, Будинок кіно) планується проведення XIV З'їзду акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах».

З'їзд внесено в Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2016 р., затверджений МОЗ і НАМН України.

Організаторами заходу є: Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та Український державний інститут репродуктології. У рамках конференції будуть представлені доповіді провідних вітчизняних і зарубіжних фахівців у галузі акушерства та гінекології.

Плануються до розгляду такі питання:

- проблемні питання акушерства в Україні в сучасних умовах;
- перинатальна медицина та медицина плода;
- досягнення та проблеми гінекології;
- невідкладні стани в акушерсько-гінекологічній практиці: сучасні підходи до діагностики та надання допомоги;
- сучасні аспекти екстрагенітальної патології;
- інтенсивна терапія та анестезіологія в акушерсько-гінекологічній практиці;
- інноваційні хірургічні технології в гінекологічній клініці;
- досягнення та проблеми репродуктології;
- проблемні питання онкогінекології;
- жіноче здоров'я у різному віці;
- проблеми організації, навчання, підвищення кваліфікації, міждисциплінарної взаємодії в акушерстві та гінекології.

У холах буде організована виставка фармацевтичної продукції, медичної техніки та виробів медичного призначення, медичної літератури.

До участі запрошуються головні (позаштатні) спеціалісти з акушерства та гінекології управлінь (головних управлінь) охорони здоров'я ОДА, Київської міської державної адміністрації, практичні лікарі, представники профільних кафедр медичних університетів, академій та інститутів МОЗ і НАМН України.

Ви можете зареєструватися на участь у заході в режимі on-line. Реєстрація учасників також проводитиметься на початку роботи з'їзду.

Матеріали з'їзду будуть надруковані у «Збірнику наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України».

Додаткову інформацію можна отримати на сайті Асоціації: <http://aagu.com.ua/>  
 Електронна адреса: [assistant@aagu.com.ua](mailto:assistant@aagu.com.ua)

**А.М. Тищенко**, д. мед. н., профессор, **Д.И. Скорый**, д. мед. н., **М.Э. Писецкая**, к. мед. н., **А.С. Борисенко**, **А.Э. Миловидова**, к. мед. н., **В.Ф. Омельченко**, к. мед. н.,  
ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», отделение хирургии печени и внепеченочных желчных протоков, г. Харьков;  
**А.В. Мангов**, **А.В. Кульпина**, Европейский радиологический центр, г. Харьков

# Саркоидоз под маской рака головки поджелудочной железы

**Саркоидоз – хроническое мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеозных эпителиоидных гранулем и нарушением нормальной архитектоники пораженного органа.**

**При саркоидозе могут поражаться все органы, кроме надпочечников [1].**

**Поражения органов пищеварения при саркоидозе достаточно многообразны, хотя гастроэнтерологи нечасто включают это заболевание в перечень дифференциально-диагностических состояний. Как великий имитатор саркоидоз сбивает с толку врачей различных специальностей [2]. Саркоидозом, как правило, болеют взрослые в возрасте от 20 до 40 лет, чаще женщины.**

## Клинический случай

Больная Ф., 39 лет, обратилась с жалобами на боли в области правого подреберья, пожелтение кожи и склер, темную мочу, обесцвеченный кал. Вышеописанные жалобы отмечает в течение 2 недель. Обследована. При проведении мультиспектральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием обнаружено: в воротах печени, исходя из верхних отделов головки поджелудочной железы, отмечается мягкотканый инфильтративный компонент размерами 27×17×36 мм, усиливающийся при внутривенном контрастировании преимущественно в отсроченную фазу исследования. Отмечается распространение патологической массы вверх между портальной веной и нижней полой веной; вероятно инвазия последних. Определяется обструкция дистальной части холедоха (вероятно, вследствие инвазии); вышележащие отделы холедоха расширены до 11-12 мм. Внутрипеченочные желчные ходы также расширены. Печень не увеличена в размерах, передне-задний размер печени составляет 145 мм. Плотность паренхимы печени снижена за счет жировой дегенерации. В паренхиме печени без достоверно видимых объемных образований. В воротах печени видны лимфоузлы диаметром до 20 мм; общая печеночная артерия местами вплотную прилежит к последним. В видимых базальных отделах легких определяются множественные очаги, располагающиеся преимущественно субплеврально. В лабораторных показателях уровень общего билирубина – 287,5 мкмоль/л, прямого билирубина – 194,4 мкмоль/л, аланинаминотрансферазы – 245,1 ед/л, аспартатаминотрансферазы – 173,97 ед/л, щелочной фосфатазы – 1413 ед/л. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные.

Больная в течение 5 лет страдает саркоидозом легких. Получала гормональную

терапию в течение года с положительным эффектом. При проведении спирометрии определяется нарушение дыхания смешанного (обструктивно-рестриктивного) типа, значительной степени выраженности, с более выраженными обструктивными изменениями мелких бронхов. Обструктивные изменения наблюдаются на фоне рестриктивных ограничений умеренной степени выраженности.

Больной установлен диагноз: рак головки поджелудочной железы T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>. По абсолютным показаниям было запланировано двухэтапное оперативное лечение.

Учитывая длительность желтухи, первым этапом оперативного лечения выполнено наружно-внутреннее чрескожное чреспеченочное холангиодренирование. После снижения уровня общего билирубина до 60 мкмоль/л был выполнен второй этап оперативного лечения – гастропанкреатодуоденальная резекция, лимфаденэктомия 12, 13, 16 и 17 групп лимфоузлов (рис. 1, 2).

Патогистологическое заключение: в поджелудочной железе – хронический индуративный панкреатит, в лимфоузлах – эпителиоидно-клеточные гранулемы с четкими контурами («штампованные») с наличием гигантских клеток Пирогова – Лангханса (рис. 3, 4).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана из стационара на 14-е послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии.

## Обсуждение

Саркоидоз – системное заболевание, которое более чем в 90% случаев поражает респираторную систему, тогда как мультиорганное экстрапульмональное поражение встречается всего в 10% случаев [3, 4]. Поражение органов пищеварения при саркоидозе встречается редко, еще реже наблюдается поражение поджелудочной железы

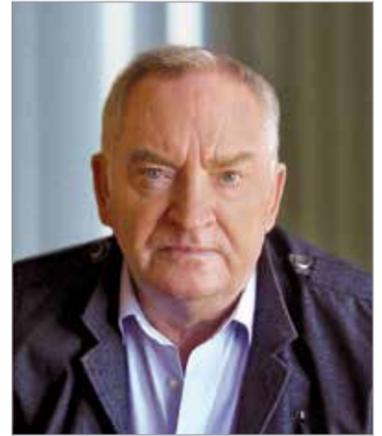
и парапанкреатической зоны. По данным аутопсии, в Японии в течение 28 лет всего у 2,1% больных саркоидозом было выявлено поражение поджелудочной железы, которое протекало бессимптомно [6]. Печень – третий орган по частоте поражения саркоидозом после легких и лимфатической системы. Частота поражения печени, по данным различных авторов, от 6% (выявленных при биопсии печени больных саркоидозом) до 44% (выявленных при аутопсии) случаев при системном саркоидозе [6]. Проявления поражения печени могут быть различными: от бессимптомных, случайно выявляемых гранулем при портальной гипертензии до характерных, ярко выраженных – при холестазах, как правило, с сохраненной функцией органа. При этом гистологически выявляют неказеозные гранулемы, хронический внутрипеченочный холестаз, прогрессивное уменьшение числа междольковых желчных протоков, перипортальный фиброз и в конечном итоге – цирроз печени [1].

Стоит отметить, что специфических радиологических признаков, позволяющих с высокой вероятностью предположить саркоидоз печени, нет. Наиболее частым радиологическим проявлением саркоидоза печени является гепатомегалия – признак, выявляемый при огромном количестве нозологий. Чаще всего паренхима увеличенной печени гомогенна. Лишь в небольшом проценте случаев (по данным различных авторов, от 0 до 19%) в пораженной печени при радиологических исследованиях могут выявляться округлые очаги диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, которые легко могут быть ошибочно трактованы как проявление другой, более часто встречаемой патологии, такой, например, как множественные метастазы, любое инфекционное поражение, лимфома и т.д.

При прогрессировании заболевания могут быть выявлены признаки портальной гипертензии и цирроза вследствие формирования гранулем и фиброза, а также тромбоз портальной вены и ее ветвей на фоне гранулематозного воспаления. Однако визуализационная картина цирроза печени на фоне саркоидоза и цирроза, к примеру, на фоне вирусных гепатитов, может быть абсолютно идентична.

Вовлечение желчевыводящих ходов при саркоидозе встречается чрезвычайно редко; радиологическая картина поражения желчных ходов при саркоидозе также неспецифична и вариабельна и может выглядеть, к примеру, как первичный склерозирующий холангит.

Одной из проблем для дифференциальной диагностики по данным радиологических методов является поражение саркоидозом ворот печени – в воротах выявляется мягкотканый участок без четких контуров, несколько усиливающийся при внутривенном контрастировании во время проведения компьютерной и магнитно-резонансной томографии, окутывающий печеночные артерии и портальную вену, а также вызывающий обструкцию желчных ходов. Однако аналогичное поражение ворот наблюдается и при опухоли Клацкина. При отсутствии анамнеза и клинично-лабораторных данных у пациента саркоидоз с легкостью может быть ошибочно принят радиологом за холангиокарциному.



А.М. Тищенко

Таким образом, специфических радиологических проявлений саркоидоза печени нет; саркоидоз может имитировать большое количество чаще встречаемых опухолевых или инфекционных поражений. При подозрении на саркоидоз данные радиологических методов должны быть сопоставлены с клинико-анамнестическими данными, окончательный диагноз ставится после гистологической верификации.

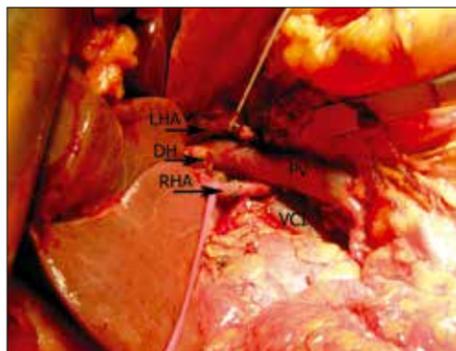
На данный момент в литературе описано до 25 случаев хирургически подтвержденного саркоидоза поджелудочной железы, большей части этих пациентов до операции был выставлен диагноз рака поджелудочной железы [5]. Опять таки, визуализационная картина при саркоидозе рапсеас не будет иметь специфических признаков и отличаться от таковой при обычных панкреатитах. Иногда в паренхиме железы формируются гранулемы, которые при радиологическом исследовании имитируют проявления аденокарциномы и, следовательно, часто трактуются как опухолевое поражение.

Как правило, саркоидоз органов пищеварения протекает бессимптомно и его первым проявлением обычно бывает желтуха, связанная с обструкцией холедоха увеличенными лимфоузлами. При радиологическом исследовании данные схожи с неопластическим процессом и метастатической лимфаденопатией. Причем ни спиральная компьютерная томография, ни магнитно-резонансная томография, ни позитронно-эмиссионная томография не позволяют дифференцировать саркоидоз и злокачественную опухоль. Окончательный диагноз можно установить только после гистологического исследования.

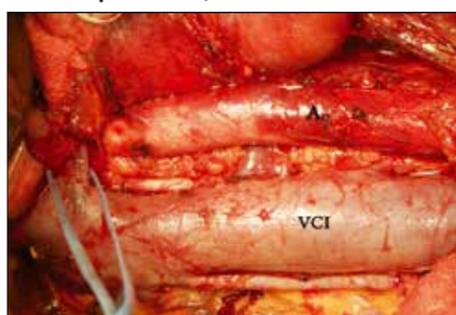
Таким образом, саркоидоз является заболеванием, знание которого необходимо хирургам для проведения адекватной дифференциальной диагностики и рационального лечения.

## Литература

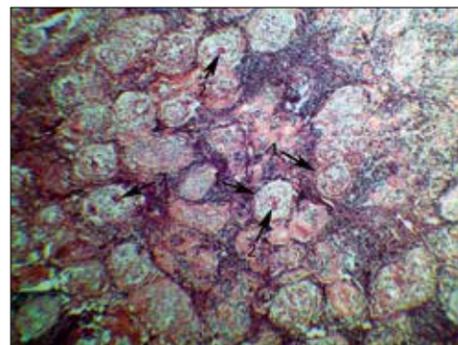
1. Моногарова Н.Е. Поражение органов пищеварения при саркоидозе // Новости медицины и фармации. – 2013. – 1-2. – 442-443.
2. Визель А.А. Саркоидоз и поражение органов системы пищеварения / А.А. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3. – № 1. – С. 43-50.
3. Systemic sarcoidosis mimicking malignant metastatic disease / Hammer I., Shearson D.L., Davidson J.R. // European Clinical Respiratory Journal 2015. – 2-26761: <http://dx.doi.org/10.3402/ecrj.v2.26761>.
4. Sarcoidosis manifesting as hepatic and splenic nodules mimicking ovarian cancer metastases: A case report [Yoshikuni Yonenaga, Fumiki Kushihiata, Hitoshi Inoue, et al.] // Oncology Letters. – 2015. – Vol. 10 – P. 2166-2170.
5. Sarcoidosis mimicking metastatic breast cancer in a patient with early-stage breast / Altinkaya M., Altinkaya N., Hazard B. // Ulus Cerrahi Derg. – 2016. – Vol. 32. – P. 71-74.
6. Pancreatic sarcoidosis discovered during Whipple procedure [Cook J., Spies T., Telefus Ph. et al] // JSCR2013; (3 pages). doi: 10.1093/jscr/



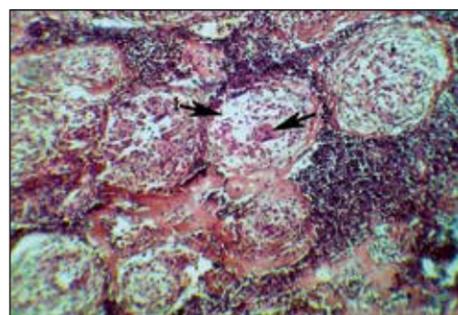
**Рис. 1.** Воротные структуры печени после пересечения холедоха, холецистэктомии, лимфаденэктомии. LHA – левая печеночная артерия, является продолжением общей печеночной артерии, DH – общий печеночный проток (пересечен), RHA – правая печеночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии, PV – воротная вена, VCI – нижняя полая вена



**Рис. 2.** Аортокавальный промежуток после выполнения лимфаденэктомии. Ao – аорта, VCI – нижняя полая вена



**Рис. 3.** Саркоидоз лимфатических узлов: 1 – эпителиоидноклеточные гранулемы; 2 – гигантские клетки Пирогова – Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 40



**Рис. 4.** Саркоидоз лимфатических узлов: 1 – эпителиоидноклеточная гранулема; 2 – гигантская клетка Пирогова – Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение × 100

Дата здійснення операції		Сума:			
Платник:		Платник:			
Місце проживання:		Місце проживання:			
Отримувач:		Отримувач:			
Код ЄДРПОУ:		Код ЄДРПОУ:			
3	8	4	1	9	7
8	5	2	6	0	0
0	5	2	6	1	3
3	6	3	3	6	3
3	2	0	6	4	9
Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:			
Платник:		Платник:			
Дата здійснення операції		Дата здійснення операції			
Сума:		Сума:			
Платник:		Платник:			
Місце проживання:		Місце проживання:			
Отримувач:		Отримувач:			
Код ЄДРПОУ:		Код ЄДРПОУ:			
3	8	4	1	9	7
8	5	2	6	0	0
0	5	2	6	1	3
3	6	3	3	6	3
3	2	0	6	4	9
Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:			
Платник:		Платник:			

## ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 РІК!

Здоров'я® України™

### Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2016 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

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

Передплатний індекс – 37634  
Періодичність виходу – 5 разів на рік  
Вартість передплати – 250,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

**Наші реквізити:**

р/р 26000052613363 ФКВ «Приватбанк», розрахунковий центр, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785

**Наша адреса:** Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

**Телефон відділу передплати (044) 364-40-28.**

**E-mail:** [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)

## Анкета читателя

Здоров'я® України™

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

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

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

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом .....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

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

Подпись .....

## Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли Вам тематический номер «Онкология, гематология, химиотерапия»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

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

Публикации каких авторов Вам хотелось бы видеть? .....

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

На какую тему? .....

Является ли наше издание эффективным для повышения Вашей врачебной квалификации? .....



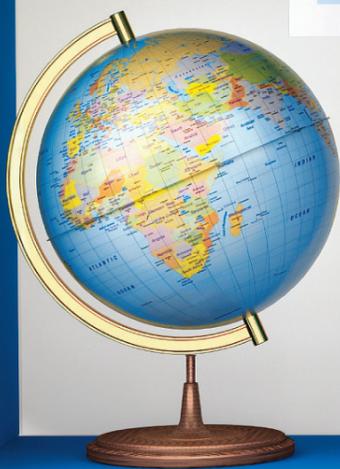
**СІНЕВО**  
медична лабораторія

# 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  
з усіх номерів

044 20 500 20

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

# Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку



## Амакса Фарма представляє унікальний та найбільш комплексний біомаркерний аналіз пухлин у світі:<sup>1</sup>

» Клінічно значимі біомаркери виявлені в **95% випадків**

» Клінічна база даних - більше **120 тисяч наукових публікацій**

» Мультитехнологічний метод визначає **55 асоціацій «лікарський засіб/ціль»**

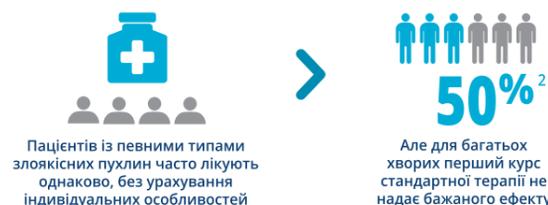
» Складені профілі більше **70 000 пухлин**



[www.amaxa.ua](http://www.amaxa.ua)  
[www.caris.amaxa.online](http://www.caris.amaxa.online)  
[www.carislifesciences.com](http://www.carislifesciences.com)



### СТАНДАРТНИЙ ПІДХІД



### ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД



### Молекулярне профілювання визначає біомаркери



**ВИ УНІКАЛЬНІ. ЦЕ ВИМАГАЄ ІНДІВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ ДО ВАШОГО ЛІКУВАННЯ**



## АМАКСА ФАРМА - надійний партнер у лікуванні онкологічних захворювань



### Доцетаксел Амакса® (Доцетаксел)

Лікування раку молочної залози, недрібноклітинного раку легенів, раку предміхурової залози, аденокарциноми шлунку, раку голови та шиї.<sup>3</sup>



### 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.<sup>4</sup>



### Оксаліплатин Амакса® (Оксаліплатин)

Застосовується для ад'ювантної терапії III стадії (стадія С за класифікацією Дьюка) раку товстої кишки після повного видалення первинної пухлини, для лікування метастатичного колоректального раку.<sup>5</sup>



### Паклітаксел Амакса® (Паклітаксел)

Лікування раку яєчників, раку молочної залози, прогресуючого недрібноклітинного раку легенів, саркоми Капоші хворих на СНІД.<sup>6</sup>



### Гемцитабін Амакса® (Гемцитабін)

Лікування раку сечового міхура, раку підшлункової залози, недрібноклітинного раку легень, раку яєчників, молочної залози, раку жовчних проток.<sup>7</sup>



### ЗОЛТА (Золедронова кислота)

Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів із злоякісними пухлинами на пізніх стадіях. Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.<sup>8</sup>

2015 Caris Life Sciences 2015. Всі права захищені. TN9237 2015. <sup>1</sup> Von Hoff et al, J Clin Oncol (suppl; abstr 4013). [www.carislifesciences.com](http://www.carislifesciences.com) <sup>2</sup> VCU Massey Cancer Center, Prince of Wales Hos (NCT02678754) <sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Доцетаксел Амакса® (Наказ МОЗ України від 04.02.2016 №65, Реєстр. Посв. №UA/14900/01/01 від 04.02.2016) <sup>4</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Іринотекан Амакса® (Наказ МОЗ України від 09.02.2016 №77, Реєстр. Посв. №UA/14902/01/01 від 09.02.2016) <sup>5</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Оксаліплатин Амакса® (Наказ МОЗ України від 16.03.2016 №195, Реєстр. Посв. №UA/14965/01/01 від 16.03.2016) <sup>6</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Паклітаксел Амакса® (Наказ МОЗ України від 12.05.2016 №436, Реєстр. Посв. №UA/15145/01/01 від 12.05.2016) <sup>7</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гемцитабін Амакса® (Наказ МОЗ України від 06.04.2016 №320, Реєстр. Посв. UA/15059/01/02 від 06.04.2016) <sup>8</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЗОЛТА (Наказ МОЗ України від 21.06.2016 №610, Реєстр. Посв. №UA/15207/01/01 від 21.06.2016)  
 Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

