



№ 4 (45)
жовтень 2016 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія



Подія

Неотложная абдоминальная хирургия у онкологических больных. Онкологи – специалистам общей лечебной сети

Читайте на сторінці 6



Профессор

Ingemar Ernberg

Интегральные клиничко-патогенетические подходы в диагностике и терапии рака

Читайте на сторінці 10



Профессор

Thanos Mitrelias

Национальный институт рака и Кавендишская лаборатория Кембриджского университета: новые шаги в развитии двустороннего сотрудничества

Читайте на сторінці 12

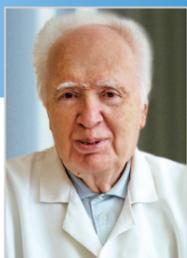


Академік НАМН України

Микола Тронько

Чернобыльская катастрофа та тиреоїдна патологія: 30 років потому

Читайте на сторінці 22



Доктор медичних наук, професор
Даниїл Глузман

Застосування модернізованої класифікації ВООЗ (2016) для діагностики мієлоїдних новоутворень

Читайте на сторінці 52



Рош в онкології: персоналізований підхід к лечению



Персоналізована медицина*:

- Терапія направленої дії
- Визначена група пацієнтів
- Правильне час

Авастин[®]

Бевацизумаб

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

Бондронат[®]

Ибандроновая кислота

Профилактика скелетных нарушений при метастатическом поражении костной ткани и раке молочной железы²⁻³. Лечение гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях³

Газива[®]

Обинутузумаб

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

Герцептин[®]

Трастузумаб

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

Зелбораф[®]

Вемурафениб

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

Кадсила[®]

Трастузумаб эмтансин

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

Кселода[®]

Капецитабин

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

Мабтера[®]

Ритуксимаб

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

Перьета[®]

Пертузумаб

Применение в комбинации с трастузумабом и доцетакселом у взрослых пациенток с HER2-положительным метастатическим раком грудной железы, которые раньше не получали анти-HER2 терапию или химиотерапию в связи с метастатической стадией заболевания¹⁰

Рекормон[®] 30 000

Эпоэтин бета

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

Тарцева[®]

Эрлотиниб

Лечение местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (с EGFR-активирующими мутациями для терапии 1-й линии), а также метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитибином¹²

Эриведж[®]

Висмодегиб

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

1. Инструкция для применения медицинского иммунобиологического препарата Авастин[®] (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013, серт. о гос. рег. № 547/13-300200000 от 15.03.2013)
2. Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат[®] (табл., приказ МЗ Украины № 213 от 28.03.2012, серт. о гос. рег. № UA/5557/02/01), серт. о гос. рег. № UA/13007/01/01, № UA/13007/01/02 от 07.05.2013)
3. Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат[®] (конц., приказ МЗ Украины № 535 от 25.08.2011, серт. о гос. рег. № UA/5557/01/01)
4. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Газива[®] (приказ МЗ Украины № 123 от 06.03.2015, серт. о гос. рег. № UA/14232/01/01 от 06.03.2015)
5. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Герцептин[®] (приказ МЗ Украины № 363 от 07.05.2013, серт. о гос. рег. № UA/13007/01/01, № UA/13007/01/02 от 07.05.2013)
6. Инструкция для медицинского применения препарата Зелбораф[®] (приказ МЗ Украины № 254 от 29.03.2013, серт. о гос. рег. № UA/12699/01/01)
7. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Кадсила[®] (приказ МЗ Украины № 545 от 07.08.2014 (изменения утверждены приказом № 489 от 04.08.2015), серт. о гос. рег. № UA/13770/01/01, UA/13770/01/02 от 07.08.2014)
8. Инструкция для медицинского применения препарата Кселода[®] (приказ МЗ Украины № 490 от 09.08.2011, серт. о гос. рег. № UA/5142/01/01, UA/5142/01/02)
9. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Мабтера[®] (приказ МЗ Украины № 976 от 17.11.2011 (изменения внесены приказом № 489 от 04.08.2015), серт. о гос. рег. № 400/11-300200000 от 19.12.2014)
10. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Перьета[®] (приказ МЗ Украины № 55 от 20.01.2014, серт. о гос. рег. № UA/13062/01/01 от 20.01.2014)
11. Инструкция для медицинского применения препарата Рекормон[®] 30 000 (приказ МЗ Украины № 570 от 06.09.2011, серт. о гос. рег. № UA/5146/01/04 от 21.04.2015)
12. Инструкция для медицинского применения препарата Тарцева[®] (приказ МЗ Украины № 648 от 05.10.2011, серт. о гос. рег. № UA/5372/01/02, UA/5372/01/03)
13. Инструкция для медицинского применения препарата Эриведж (приказ МЗ Украины № 687 от 21.10.2015 г., серт. о гос. рег. № UA/14697/01/01)

* Sowa V. Present State and Advances in Personalized Medicine – Importance of Development of Information Service Systems to the Public / Science and Technology trends; 2006; № 18: 13-23

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препаратов приведена в инструкциях для медицинского применения. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения препарата. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

ООО «Рош Украина»

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

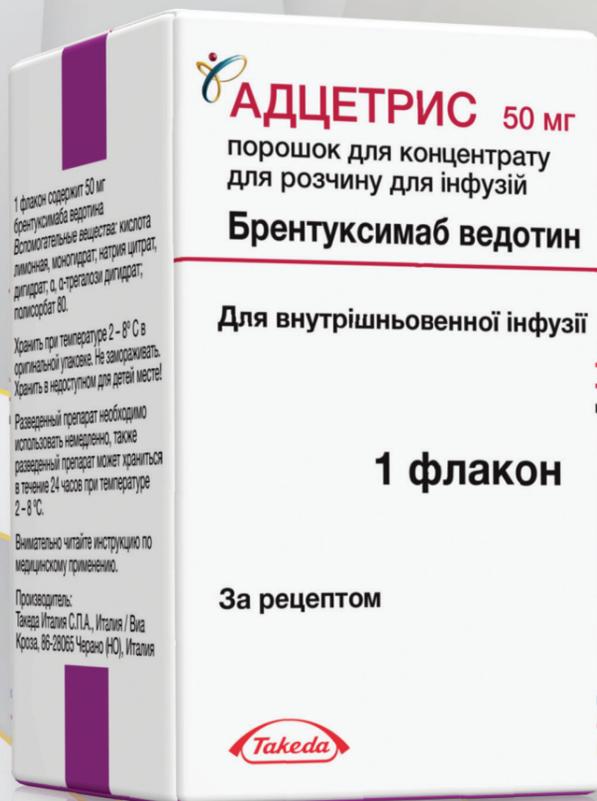
UA.ONCO.16.001



АДЦЕТРИС

Брентуксимаб ведотин

Інноваційна CD30-таргетна терапія з доведеною ефективністю¹



Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфому 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 лімфому 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 багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат-білок CD30 (ADC-CD30), який переміщується у лізосомний компартмент. Всередині клітини у процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометил 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 аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (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.** Takeda Італія С.П.А., Італія/Takeda Італія S.P.A., Італія.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

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



Долгосрочная эффективность терапии брентуксимабом ведотином при рецидивирующей или рефрактерной лимфоме Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфоме

Результаты клинических исследований, посвященных изучению эффективности брентуксимаба ведотина при рефрактерной/рецидивирующей лимфоме Ходжкина (ЛХ) и системной анапластической крупноклеточной лимфоме (САККЛ), показали высокую скорость ответа и большую его продолжительность. В то же время недостаточно данных о долгосрочных результатах лечения этим препаратом при его использовании в реальной клинической практике. С целью проверить, сохраняет ли брентуксимаб ведотин все свои преимущества в условиях реальной клинической практики, было проведено одноцентровое наблюдательное исследование, посвященное оценке долгосрочной эффективности препарата у пациентов с ЛХ и САККЛ.

Пациенты и методы

В это ретроспективное исследование были включены пациенты с ЛХ и САККЛ, получавшие лечение за пределами клинических испытаний в одном клиническом центре Италии (Институт гематологии Seragnoli, Bologna). Информация о результатах лечения пациентов была получена из базы данных института.

Брентуксимаб ведотин получали 53 пациента: 43 из них с диагнозом ЛХ и 10 – САККЛ. Все больные имели гистологически подтвержденное CD30+ заболевание. Ответ на лечение оценивался после каждых четырех введений брентуксимаба ведотина (посредством ПЭТ/КТ), а также по окончании лечения. Пациенты, прекратившие лечение без прогрессирования заболевания и не получавшие последующего лечения, проходили стандартное обследование каждые 6 мес в первые 3 года, далее – ежегодно. Определение ответа опухоли на терапию основывалось на недавно пересмотренных критериях ответа при ведении злокачественной лимфомы и классификации Лугано. Пациентам, у которых в патологический процесс был исходно вовлечен костный мозг, по окончании лечения проводилась биопсия.

Пациенты получали 30-минутную инфузию брентуксимаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели, максимум до 16 введений. Снижение дозы до 1,2 мг/кг было рекомендовано в случае развития токсических реакций 3 степени. Лечение прерывали при развитии токсичных эффектов 4 степени.

Первичной конечной точкой было достижение наилучшего ответа на любом этапе терапии брентуксимабом ведотином. Вторичными конечными точками были: общий ответ на лечение (ОО), объединяющий в себе случаи полного и частичного ответа (ПО и ЧО) на момент окончания лечения, продолжительность ответа, выживаемость, частота и тяжесть любых побочных эффектов, развивавшихся во время терапии брентуксимабом ведотином. Эффективность также оценивалась посредством оценки случаев продолжительного ответа и определялась как ответ на лечение (ПО и ЧО) на протяжении 12 мес и более. В качестве первично-рефрактерного определяли заболевание, при котором не достигнут ПО или развивался рецидив в течение 6 мес после 1-й линии терапии. Отдельно рассматривались пациенты, достигшие ПО и впоследствии перенесшие или не перенесшие трансплантацию стволовых клеток (ТСК). Безопасность лечения оценивалась среди всех пациентов.

Ответ на лечение

В группе больных ЛХ медиана времени до наступления объективного ответа и полного ответа составила 12,3 нед (то есть после 4 инфузий). В общей сложности у 20 (46,5%) пациентов был достигнут ПО, у 10 (23,3%) – ЧО, у 4 (9,3%) – стабилизация заболевания (СЗ), и у 9 (20,9%) заболевание прогрессировало. Общий уровень ответа на лечение достиг 69,8% (табл.).

К моменту окончания терапии ОО на лечение брентуксимабом ведотином составил 53,4% (44,2% ПО и 9,3% ЧО). У восьми пациентов с ЧО, достигнутым после 4 введений брентуксимаба ведотина, был достигнут ПО после последующих 4 инфузий. Семнадцать пациентов были вынуждены прекратить лечение в связи с развитием побочных эффектов. Медиана инфузий брентуксимаба ведотина составила 8 (от 4 до 16).

После прекращения терапии брентуксимабом ведотином 27 пациентов получали последующее лечение, включавшее моно- и комбинированную терапию, стандартные и экспериментальные методы лечения, консолидацию посредством ТСК (6 пациентов перенесли ауто- и 4 пациента – аллотрансплантацию).

В группе больных САККЛ лучший общий ответ на терапию составил 100% (8 ПО и 2 ЧО), на момент окончания лечения – 90% (8 ПО и 1 ЧО): один пациент с ЧО достиг ПО к моменту окончания лечения, а также у одного пациента с ПО развивался рецидив. Все пациенты из старшей возрастной группы (>60 лет) достигли ПО на лечение. Среднее количество введений брентуксимаба ведотина в этой группе достигло 9 (от 4 до 16). После прекращения лечения брентуксимабом ведотином один пациент получал химиотерапию, режим СНОР, один проходил экспериментальное лечение и трем пациентам проведена ТСК (одному – ауто- и двум – аллотрансплантация).

Безопасность

Все пациенты получили минимум 4 введения брентуксимаба ведотина, в среднем – 8 (от 4 до 16). Лечение хорошо переносилось, профиль токсичности был подобен таковому в ранее опубликованных исследованиях. Снижение дозы (до 1,2 мг/кг) вследствие токсических эффектов 3-4 степени потребовалось только 3 пациентам (все случаи связаны с развитием периферической нейропатии). В общей сложности проявления нейротоксичности наблюдались у 22 (41,5%) больных: периферическая сенсорная нейропатия 1-2 степени была отмечена у 17 больных и 3-4 – у 5 пациентов (у 2 из них также возникла периферическая моторная нейропатия 4 степени, лечение было прервано). Не было значительной гематологической токсичности или инфекционных осложнений. Не зарегистрировано случаев смерти или госпитализаций, связанных с лечением. Не отмечено поздних проявлений токсичности в течение всего периода наблюдения.

Показатель	ЛХ (n=43)	САККЛ (n=10)
Наилучший ответ		
ПО, n (%)	20 (46,5)	8 (80,0)
ЧО, n (%)	10 (23,3)	2 (20,0)
СЗ, n (%)	4 (9,3)	–
ПЗ, n (%)	9 (20,9)	–
ОО, n (%)	30 (69,8)	10 (100)
Ответ на момент окончания лечения		
ПО, n (%)	19 (44,2)	8 (80,0)
ЧО, n (%)	4 (9,3)	1 (10,0)
СЗ, n (%)	2 (4,7)	–
ПЗ, n (%)	18 (41,9)	1 (10,0)
ОО, n (%)	23 (53,4)	9 (90,0)
Медиана продолжительности ответа (ПО+ЧО), мес (диапазон)	31,5 (4,0-56,1)	17,8 (6,8-28,8)
Медиана продолжительности ответа (ПО), мес (диапазон)	31,5 (4,0-56,1)	17,8 (6,8-28,8)
3-летняя ОВ, %	74,6	100
Медиана, мес	НД	НД
3-летняя ВВП, %	36,7	61,7
Медиана, мес	10,2	НД
3-летняя без признаков заболевания, %	74,6	58,3
Медиана, мес	НД	НД
Продолжающийся ПО, n (%)	15 (75,0)	6 (75,0)
С консолидацией ТГСК	6 (39,0)	3 (37,5)
Без консолидации ТГСК	9 (45,0)	3 (37,5)
Продолжительный ответ, n (%)	19 (63,3)	8 (80,0)
Рецидив	2	1
С консолидацией ТГСК	8	3 (50,0)
Без консолидации ТГСК	11	5 (30,0)
Медиана наблюдения, мес	36,8	26,4

Аббревиатуры: ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания, ОО – общий ответ, ОВ – общая выживаемость, ВВП – выживаемость без прогрессирования, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ЛХ – лимфома Ходжкина, САККЛ – системная анапластическая крупноклеточная лимфома, НД – не достигнуто.

Долгосрочные результаты

Медиана наблюдения в данном исследовании составила 36,8 мес (в диапазоне 2,5-63,8 мес). Согласно оценкам, медиана продолжительности ответа для пациентов, которые достигли как минимум ЧО, составила 31,5 мес в группе ЛХ и 17,8 мес в группе САККЛ соответственно. Аналогичная медиана продолжительности ответа наблюдалась среди пациентов, достигших ПО в группах ЛХ и САККЛ (таблица).

В группе ЛХ на момент окончания наблюдения 15 из 20 (75%) пациентов сохраняли ответ на лечение – 6 из них после консолидации ТСК и 9 без нее, таким образом, трехлетняя выживаемость без признаков заболевания составила 74,6%. Показатель трехлетней ВВП составил 36,7%, ОВ – 74,6%; за период наблюдения произошло 9 случаев смерти (7 от лимфомы и 2 по другим причинам).

Наблюдалось 19 случаев долговременной эффективности лечения (2 ЧО и 17 ПО); у 3 из этих пациентов развивался рецидив перед консолидацией; 16 пациентов (2 ЧО и 14 ПО) сохраняют ответ на лечение в настоящее время. Из этих 16 у 8 человек, которые достигли ПО и которым не проводилась трансплантация, медиана продолжительности ответа составила 38,6 мес. В этой группе 4 мужчин и 4 женщины, средний возраст 42 года (в диапазоне 22,5-58,1). Не выявлено отличий между этими и остальными пациентами, за исключением продолжительности периода от постановки диагноза до введения первой дозы брентуксимаба ведотина (медиана 18,4 мес в группе продолжительного ответа против 30,5 мес во всех других случаях) и стадии заболевания (II стадия заболевания была у 75% пациентов из группы продолжительного ответа и только у 37% других пациентов).

В группе САККЛ на момент окончания наблюдения 6 из 8 (75%) пациентов сохраняли ответ на лечение. Трехлетняя выживаемость без признаков заболевания составила 58,3%. Показатель трехлетней выживаемости без прогрессирования – 61,7%, показатель ОВ – 100% (не умер ни один пациент).

В данной группе наблюдалось 8 случаев долговременной эффективности лечения (1 ЧО и 7 ПО); в одном случае развивался рецидив (до консолидации) и 7 (1 ЧО и 6 ПО) до сих пор сохраняют ответ на лечение. Четырем из этих 7 пациентов (1 ЧО и 3 ПО) не проводилась ТСК; медиана продолжительности ответа на лечение у них составила 18,3 мес. Эту подгруппу составили 3 мужчин в возрасте >60 лет и 1 женщина в возрасте 54 лет. Между этими пациентами и другими участниками исследования не выявлено отличий, за исключением среднего возраста на момент начала лечения.

Выводы и обсуждение

В данном исследовании принимали участие 8 пациентов в возрасте ≥60 лет, причем 4 пациента с ЛХ не ответили на лечение брентуксимабом ведотином, тогда как 4 больных САККЛ достигли ПО, у 3 из них ответ на лечение сохраняется при медиане продолжительности ответа 18,3 мес. Это наблюдение отличается от предшествующих, но в связи со слишком малым количеством участников необходимы дальнейшие исследования в старшей возрастной группе. Профиль токсичности соответствовал известному ранее.

Таким образом, при периоде наблюдения около 3,5 года в условиях реальной клинической практики была подтверждена высокая эффективность и безопасность терапии брентуксимабом ведотином, которая может рассматриваться как очень интенсивное лечение для пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ или САККЛ. Оно позволяет достичь высокого общего ответа, а также хорошо переносится больными, ранее получавшими лечение. После лечения брентуксимабом ведотином не возникало сложностей с мобилизацией и сбором аутологических стволовых клеток или повышением токсичности при проведении ауто- или алло-ТСК.

Важно, что 51% пациентов в данном исследовании могут рассматриваться как обладающие продолжительным ответом, причем 24 из 53 (45,3%) до сих пор сохраняют ПО. Брентуксимаб ведотин может обеспечивать продолжительный ПО без последующей консолидации после лечения. Хотя в этом исследовании не выявлено статистически достоверных прогностических факторов, позволяющих предсказать ответ и его продолжительность, получены свидетельства о большей эффективности при более раннем начале лечения брентуксимабом ведотином при прогрессировании заболевания. Авторы рекомендуют продолжение исследований.

Переведено и адаптировано из Gandolfi L., Pellegrini C., Casadei B. et al. Long-term responders after brentuximab vedotin: single-center experience on relapsed and refractory Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma patients. The Oncologist. 2016; 21: 1-6

Перевела с англ. Катерина Котенко

UA/ADC/1016/0024

Атезолизумаб (Тецентрик[®], Roche) показал увеличение продолжительности жизни пациентов с определенным типом рака легкого в сравнении с пациентами, получавшими химиотерапию, согласно результатам исследования III фазы

Атезолизумаб получил статус «прорыв в терапии» для приоритетного внедрения препарата в клиническую практику с целью лечения пациентов с PD-L1 положительным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), прогрессирующим во время или после химиотерапии на основе препаратов платины и таргетной терапии (при EGFR- или ALK-позитивных опухолях), согласно данным Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA).

Рак легкого является значимой причиной онкологической смертности во всем мире. Вследствие этого заболевания ежегодно умирают 1,59 млн человек, что соответствует более чем 4350 смертям ежедневно. Существует два основных типа рака легкого: немелкоклеточный и мелкоклеточный. НМРЛ представляет собой наиболее распространенный тип, составляющий около 85% всех случаев.

В настоящее время компания Roche проводит восемь клинических исследований III фазы, оценивающих применение атезолизумаба в качестве монотерапии, а также в комбинации с другими препаратами у пациентов на ранних и поздних стадиях рака легкого.

Одним из таких исследований является открытое рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование III фазы ОАК. Это исследование оценивало эффективность и безопасность атезолизумаба в сравнении с доцетакселом у больных местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, прогрессирующим во время или после лечения платиносодержащими химиопрепаратами.

Первичной конечной точкой была оценка общей выживаемости (ОВ):
– у всех пациентов, принимавших участие в исследовании;
– у подгрупп пациентов с определенным PD-L1 статусом.

Выраженность экспрессии PD-L1 оценивали как на поверхности опухолевых клеток, так и на клетках, инфильтрирующих опухоль, с помощью иммуногистохимического теста на основе антитела SP142. Пациентов относили к 1, 2 или 3 категории в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 на поверхности каждого из типов клеток.

Вторичные конечные точки включали частоту объективного ответа, выживаемость без прогрессирования и продолжительность ответа на терапию. В исследовании приняли участие 1225 пациентов, которые были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. Первая группа получала доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно, вторая – атезолизумаб в дозе 1200 мг внутривенно каждые три недели. Терапия атезолизумабом продолжалась до тех пор, пока наблюдался положительный клинический результат, либо до развития неприемлемой токсичности. Первичный анализ эффективности исследования был основан на данных первых 850 пациентов, вторичный будет включать в себя результаты лечения всех 1225 участников исследования.

В ходе исследования атезолизумаб показал значительное увеличение ОВ пациентов независимо от PD-L1 статуса опухоли, а также достоверное увеличение ОВ у пациентов со специфическим типом рака легкого, по сравнению с пациентами, получавшими доцетаксел.

Атезолизумаб представляет собой препарат на основе моноклональных антител, специфичных к белку PD-L1 (лиганд-1 рецептора программируемой гибели клеток). PD-L1 экспрессируется на опухолевых клетках и клетках иммунной системы, инфильтрирующих опухоль. Действие препарата направлено на ингибирование PD-L1, предотвращая связывание белка PD-L1 с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-лимфоцитов (этот сигнальный путь используется опухолевыми клетками для избегания иммунного надзора). Блокируя такое взаимодействие, атезолизумаб может активировать Т-лимфоциты, восстанавливая их способность эффективно обнаруживать и атаковать опухолевые клетки.

www.roche.com

Перевела с англ. **Екатерина Марушко**

З М І С Т

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена японскому ученому Е. Осуми..... 19

ОНКОЛОГІЯ

Атезолизумаб (Тецентрик[®], Roche) показал увеличение продолжительности жизни пациентов с определенным типом рака легкого в сравнении с пациентами, получавшими химиотерапию, согласно результатам исследования III фазы 4

МОЗ України: зареєстровано препарат Котеллік..... 5

Неотложная абдоминальная хирургия у онкологических больных Е.А. Колесник, В.Ф. Чехун, А.А. Ковалев и др..... 6-8

Микророботы в онкологии: краткий обзор высокотехнологических разработок..... 9

Интегральные клинико-патогенетические подходы в диагностике и терапии рака В.Ф. Чехун, I. Ernberg, W.M. Wysocki и др. 10-11

Национальный институт рака и Кавендишская лаборатория Кембриджского университета: новые шаги в развитии двустороннего сотрудничества Т. Mitrelias, M. Tselepi-Mitrelias, В. Орел и др. 12-13

Ингибирование PD-L1 в современной иммунотерапии злокачественных новообразований 14-15

Иммунобиология и иммунотерапия рака А.А. Ковалев 16-17

ESMO-2016: применение вемурафениба при различных видах опухолей с мутацией BRAF V600 обеспечивает положительные клинические результаты. 18

Можливі сучасного протезування молочної залози в межах державної програми 18

Опухоли поджелудочной железы и микроокружение. Новые научные данные 20

Иммуноонкология – новое будущее для пациентов с немелкоклеточным раком легкого..... 21

Долгосрочные результаты терапии вемурафенибом у больных меланомой 25-26

FDA одобрило применение атезолизумаба у пациентов с распространенной формой уротелиального рака мочевого пузыря, ранее не получавших лечения 36

Вниманию специалистов. Библиотека онколога 37

Молекулярное профилирование пухлины та віддалених метастазів метастатичного колоректального раку. Огляд літератури О.О. Колеснік, А.А. Бурлака, А.В. Лукашенко 38-40

Богатый полифенолами экстракт клубники проявляет биологическую активность против клеток инвазивного рака грудной железы *in vitro* и *in vivo* 48-49

Парацетамол в схемах мультимодальной анальгезии онкологических больных: акцент на профилактику иммуносупрессии И.И. Лесной 51

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Долгосрочная эффективность терапии брентуксимабом ведотином при рецидивирующей или рефрактерной лимфоме Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфоме 3

Всемирный день борьбы с лимфомами Е. Колесник, И. Крячок, В. Юрчишина и др. 28

Руководство по использованию минимальной остаточной болезни как конечной точки в исследованиях хронической лимфоцитарной лейкемии..... 29

Використання препарату Мабтера[®] у хворого з дифузною В-крупноклітинною лімфомою в лікуванні аутоімунної гемолітичної анемії IV ступеня (клінічний випадок) І.В. Мацішевська, Т.В. Каднікова, О.В. Жураківська та ін..... 31

Профілактика та лікування інвазивних мікозів в онкогематології: експертний форум Л.М. Лукавецький, С.В. Клименко, Ю.Б. Базалук та ін. 44-45

Коррекция анемии в онкологической практике..... 47

Застосування модернізованої класифікації ВООЗ (2016) для діагностики мієлоїдних новоутворень Д.Ф. Глузман, Л.М. Склярєнко, С.В. Коваль та ін. 52-55

ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ

Современные методы диагностики и лечения онкогинекологических заболеваний. Кратко о важном В.С. Свинцицкий, I. Zapardiel, M. Halaska и др..... 32-33

Паллиативная химиотерапия рака шейки матки: надежда или путь в никуда? О.В. Кузнецова, В.Г. Дубинина, О.В. Лукьянчук и др. 34-36

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Чернобильська катастрофа та тиреоїдна патологія: 30 років потому М.Д. Тронько, В.І. Кравченко, А.М. Кваченюк та ін. 22-23

Військові лікарі – про актуальність профілактики й лікування пухлин шкіри В.О. Кушнір, М.О. Кукушкіна..... 27

Злоупотребление алкоголем и онкологические заболевания: медико-социальные аспекты проблемы Н.В. Харченко, М.Б. Щербинина, О.В. Швец..... 41

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Сучасний стан діагностики та лікування медулярного раку щитоподібної залози А.М. Кваченюк, Д.В. Рейзін..... 57-58

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Инфузійна терапія: як усе починалось? 43

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
- 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. Горпиниченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної 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. Маньківський**, 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
- Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Урологія», завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, президент НАМН України, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету
- В.Ф. Чехун**, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
- А.А. Шудрак**, д. мед. н., заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс: 37634
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Катерина Котенко	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР	Ірина Іванченко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
	Ірина Лесько	Адреса для листів:
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
ПРОВІДНИ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
	Інна Головка	Контактні телефони:
МЕНЕДЖЕРИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Зоя Маймескул	Редакція 521-86-98, 521-86-97
	Мирслава Табачук	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Ганна Дребот	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
	Леся Іванченко	Газету віддруковано в ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Підписано до друку 21.10.2016 р.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Замовлення № Наклад 12 000 прим.
		Юридично підтверджений наклад.

ПРЕС-РЕЛІЗ

МОЗ України:
зареєстровано препарат Котеллік



21 червня поточного року виконувач обов'язків міністра охорони здоров'я України **В. Шафранський** підписав наказ № 610 «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних матеріалів». Серед переліку зареєстрованих засобів – таргетний протипухлинний препарат **Котеллік (кобіметиніб)**, призначений для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою в комбінації з вемурафенібом.

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

Згідно з наказом Котеллік зареєстрований та внесений до Державного реєстру лікарських засобів України. У переліку, наведеному в п. 1 Додатку 1, зазначена реєстрація препарату Котеллік (форма випуску: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг № 63 у блістерах) строком на 5 років (номер реєстраційного посвідчення: UA/15199/01/01). Умови випуску: за рецептом.

Для довідки

Кобіметиніб є зворотним селективним пероральним інгібітором сигнального шляху, опосередкованого міоген-активованою протеїнкіназою (МАРК), вибірково впливає на протеїнкінази MEK1 і MEK2. Комбіноване застосування кобіметинібу і вемурафенібу шляхом одночасної цілеспрямованої дії на MEK1/2 та мутовані білки BRAF V600 забезпечує виражене пригнічення реактивації МАРК-опосередкованого сигнального шляху і зменшення проліферації пухлинних клітин. У 2015 році кобіметиніб ухвалений Управлінням США з нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів (FDA) на основі результатів ключового дослідження III фази coBRIM. У ньому показано, що комбінація кобіметинібу і вемурафенібу майже наполовину знизила ризик прогресування захворювання або смерті (виживання без прогресування; ВВП) у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію. Частота об'єктивної та повної відповіді на лікування були достовірно вищими при комбінованому застосуванні кобіметинібу і вемурафенібу порівняно з монотерапією вемурафенібом.

В Україні препарат Котеллік (кобіметиніб) зареєстрований з таким показанням до застосування: лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою з мутацією BRAF V600 в комбінації з вемурафенібом.

www.moz.gov.ua, www.ncbi.nlm.nih.gov

Підготувала Катерина Котенко

НОВИНИ

Реформа фінансування медицини: що нас чекає в 2017 році?

Переведення системи охорони здоров'я на страхову модель розпочнеться вже в 2017 р. й триватиме 3 роки. Трансформація стартує із запуску сімейної медицини європейського зразка, базою якої стане первинна ланка української системи охорони здоров'я (поліклініка, амбулаторії, ЦПМСД).

Заступник міністра охорони здоров'я Павло Ковтонюк заявив, що впровадження страхової медицини здійснюватиметься з мінімальними змінами в законодавстві.

В умовах нової системи українці зможуть вільно обирати сімейного лікаря та педіатра, підписувати з ними прямі угоди з чіткою прописаною обсягом послуг, гарантованих і оплачених державою. У разі якщо пацієнта не влаштує якість медичної допомоги, яку надає сімейний лікар, він може обрати іншого спеціаліста. Сімейні лікарі видаватимуть довідки в дитячий садок, школу, басейн. Прив'язку до місця проживання буде скасовано.

«Наша мета – лікар кожній родині. Сімейний лікар має стати агентом сім'ї в системі охорони здоров'я, направляти, слідкувати за здоров'ям та забезпечувати всю первинну діагностику. Сім'я повинна йому довіряти, а для цього лікар має бути мотивований, передусім фінансово», – зазначив Павло Ковтонюк.

Лікарі первинної ланки зможуть обрати будь-яку організаційну форму роботи (ФОП, поліклініка, амбулаторія або ЦПМСД). Оплата праці буде здійснюватися за подушним нормативом залежно від кількості укладених лікарем угод і дотримання медичних протоколів лікування та діагностики.

Процедура ліцензування медичних практик буде прискореною, відкриття медичної практики спрощено та гармонізовано з європейським законодавством. У 2017 р. скасовується паперова звітність для лікарів первинної ланки.

«Ключова функція сімейного лікаря – підтримувати здоров'я своїх пацієнтів. Будь-яка інша робота буде мінімізована. Якщо сімейний лікар вирішить розпочати приватну практику,

оплата буде надходити безпосередньо на його рахунок. Це дозволить створити просту, прозору й зрозумілу для всіх систему», – додав П. Ковтонюк.

Технічним оператором перерахування бюджетних коштів стане прозора страхова агенція, що здійснюватиме документообіг з лікарями. Запровадження нових податків чи страхових внесків не передбачається.

Тактика здійснення реформи буде опублікована на сайті МОЗ. Також буде створено національний рейтинг запровадження реформи в регіонах і детальні методичні матеріали, в яких роз'яснюється роль лікарів, пацієнтів і місцевих адміністрацій.

«Прем'єр-міністр Володимир Гройсман поставив нам чітке завдання: реформа повинна розпочатись у 2017 р., але те, що відбуватиметься, ні для кого не повинно стати неприємним сюрпризом. Усі мають розуміти, як і коли зміниться система, і чітко усвідомлювати свою роль і задачу в реформі», – наголосив заступник міністра.

Також 2017 року буде розпочато підготовку до реформування госпітальної ланки системи охорони здоров'я, розширення автономії медичних закладів, їх переведення на глобальний бюджет та оплату за результат, спрощення доступу до фінансування та інвестицій.

«Ключова задача нашої команди в умовах децентралізації – створити максимум можливостей на місцях, де відбуватимуться зміни, які побачать українці. Безперечно, ми стоїмо перед великими викликами, але також зустрічаємо й масштабну підтримку з боку парламентського комітету, міжнародних експертів, лікарського середовища, пацієнтських організацій. Але передусім важливо розуміти, що швидкість розгортання реформи залежатиме від якості роботи місцевої влади. Тим більше додає оптимізму, що голова Уряду Володимир Гройсман висловив готовність взяти це питання під свій особистий контроль», – наголосив П. Ковтонюк.

За інформацією прес-служби МОЗ України



Неотложная абдоминальная хирургия у онкологических больных

Онкологи – специалистам общей лечебной сети

12-13 сентября в г. Тернополе состоялась научно-практическая конференция «Неотложная абдоминальная хирургия у онкологических больных», в которой приняли участие более 150 специалистов из разных регионов Украины. Конференция прошла на высоком научном, организационном уровне и отличалась межотраслевой направленностью: ведущие украинские онкологи обсуждали организацию взаимодействия с urgentными хирургами общей лечебной сети.

Организаторами конференции выступили Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского и Тернопольский областной клинический онкологический диспансер при поддержке Управления здравоохранения Тернопольской областной государственной администрации, а также Национальной ассоциации онкологов Украины и Ассоциации хирургов Тернопольщины. На церемонии открытия участников конференции приветствовал ректор Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, доктор медицинских наук, профессор Михаил Михайлович Корда, который подчеркнул значимость мероприятия и пожелал коллегам плодотворной работы.



Повторным операциям у больных раком желудка (РЖ) и колоректальным раком (КРР) был посвящен доклад директора Национального института медицинских наук

Елены Александровны Колесник. Отмечена высокая распространенность опухолей этих локализаций и ее актуальность на разных уровнях оказания медицинской помощи. Карцинома желудка отличается неблагоприятным прогнозом: в развитых зарубежных странах при выполнении R0 резекции 5-летняя выживаемость составляет 20-25%, 3-летняя колеблется от 31% в странах Европы до 70% – в Японии. Основным осложнением РЖ является кровотечение, которое характерно для III-IV стадий заболевания. К urgentным хирургам преимущественно попадают больные с перфорацией, вызванной опухолевым процессом.

Urgentное хирургическое вмешательство при РЖ необходимо проводить в минимально возможном объеме («damage control»), в большинстве случаев его выполняют по такому же принципу, как и при кровотечении/перфорации при язвенной болезни желудка. Однако проведение минимальной резекции в лечении кровотечений при РЖ сопряжено с целым рядом проблем. Минимальная резекция исключает лимфодиссекцию в оптимальном объеме, сопровождается большим количеством тяжелых осложнений, требует длительного восстановительного периода, что задерживает начало адьювантной полихимиотерапии (ПХТ) на 2-3 мес и существенно ухудшает отдаленные результаты лечения (5-летняя выживаемость составляет <1%). Поэтому оптимальной тактикой следует считать остановку кровотечения с помощью медикаментозных, эндоскопических, радиологических методов с последующим выполнением спиральной компьютерной томографии (СКТ) и лапароскопическим стадированием для определения группы плохого прогноза. Далее может быть проведена химиотерапия (НеоПХТ), затем – адекватная лапароскопическая операция с D2

диссекцией с ранним началом адьювантной ХТ. В руководстве Национальной онкологической сети США (NCCN) предоперационная ХТ рекомендуется, начиная со стадии T2N0M0; такой подход может улучшить показатель 5-летней выживаемости на 13-16%.

Согласно опыту НИР консервативная остановка кровотечения осуществима более чем в 90% случаев при РЖ, первично осложненном кровотечением. Начиная с 2014 г. в НИР всем больным РЖ перед плановой операцией проводится лапароскопическое стадирование; выявление канцероматоза исключает дальнейшее планирование хирургического лечения. НеоПХТ проведена 125 пациентам, у 36,8% из них достигнута регрессия опухоли до состояния раннего РЖ; 3-летняя выживаемость в этой группе больных достигла 34,5%, в общей группе данный показатель составил 28,5%.

Основным неотложным состоянием при КРР является острая кишечная непроходимость (ОКН), которая манифестирует в 7-47% случаев, более характерна для рака левой половины ободочной кишки, как правило, при низкодифференцированных опухолях III стадии. Развитие ОКН считается фактором плохого прогноза.

Вариантами хирургического лечения ОКН при КРР являются: одномоментная резекция с реконструкцией и лимфодиссекцией в оптимальном объеме, обструктивная резекция, колостомия, стентирование, декомпрессия, плановая операция. В настоящее время отсутствуют четкие руководства, в каких случаях следует применять тот или иной тип операции. Полная мезоколонэктомия с центральной перевязкой сосудов обеспечивает больший радикализм в сравнении со стандартной лимфодиссекцией при карциноме ободочной кишки (5-летняя выживаемость составляет 90,8 и 77,7% при II и III стадиях соответственно). После первичных операций по поводу ОКН, сопровождающихся лимфодиссекцией и реконструкцией, выживаемость при III стадии заболевания даже лучше, чем при II стадии. После ОКН, возникшей на II стадии, часто развивается канцероматоз; в 30% случаев выявляют отдаленные метастазы, в 4,8% – локальные рецидивы.

В целом определяющим фактором эффективности хирургического лечения является объем лимфодиссекции. Для достижения хорошего онкологического результата после стандартных резекций, выполненных urgentными хирургами, проводятся дополнительные резекции. По данным НИР, поражение лимфоузлов при повторных операциях обнаруживается в 16% случаев, и это – существенный показатель.



Доклад «Онкологическая настороженность в условиях неотложной хирургии и клинические эффекты вакцинотерапии» представил академик НАН Украины, директор Института экспериментальной патологии, онкологии

и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого (ИЭПОР) НАН Украины Василий Федорович Чехун. Он подчеркнул, что современное состояние украинской онкологии вызывает некоторые опасения. Есть основания утверждать, что развитие данного направления медицины не рассматривается в числе приоритетных задач государственной политики в области здравоохранения, вследствие чего существует риск разрушения целостной системы оказания онкологической помощи. При постоянно растущей стоимости лечения сегодня практически отсутствует финансовая поддержка государства.

С одной стороны, в развитии отечественной онкологии украинские специалисты стремятся ориентироваться на мировые стандарты, и это очень важно, но с другой стороны – по причине острого дефицита финансовых средств данные стандарты недоступны для многих пациентов. Все это вынуждает искать новые пути решения проблемы, в том числе посредством внедрения в клиническую практику отечественных научных разработок.

На протяжении не одного десятилетия ИЭПОР целостно занимается проблемами онкологии – от изучения патогенеза до совершенствования методов диагностики, подходов к лечению и реабилитации. Одним из методов, который тщательно изучен и подтвердил свою эффективность

в составе комплексного лечения при ряде локализаций рака, включая КРР, является применение противоопухолевой вакцины. Специалистами ИЭПОР накоплен большой опыт в разработке противоопухолевых вакцин: первые данные о результатах их использования получены еще в начале 1980-х годов. Наиболее эффективными признаны аутовакцины, изготавливаемые индивидуально для каждого больного, поскольку они содержат весь спектр антигенов, присущих опухоли конкретного пациента.

Академик В.Ф. Чехун подчеркнул, что вакцины прошли все процедуры, необходимые для легализации биотехнологических препаратов в Украине, утверждены соответствующие методические рекомендации МЗ Украины, в которых четко расписаны этапы изготовления вакцины, проверки ее качества, особенности хранения и терапевтического применения. В то же время вакцины не могут быть стандартизованы подобно фармацевтическим препаратам, поскольку создаются индивидуально и отличаются по своему составу.

Сегодня аутовакцины рассматриваются как ценная составляющая комплексной терапии в сочетании с адьювантной ХТ, применяются в послеоперационном периоде с целью профилактики рецидивов и метастазирования. Использование противоопухолевых аутовакцин у больных КРР инициирует увеличение количества Т-лимфоцитов, повышает выработку ключевых цитокинов, нормализует иммунный статус пациентов, достоверно повышает эффективность терапии при I-II стадиях опухолевого процесса. Согласно результатам исследований применение аутовакцины снижает риск рецидива, увеличивает 5-летнюю выживаемость на 10-14%.

Каковы же точки соприкосновения между учеными и хирургами общей лечебной сети? Докладчик подчеркнул, что возможность назначения вакцинотерапии следует рассматривать на этапе хирургического лечения, а особенно в тех случаях, когда есть основания предполагать, что опухоль будет устойчива к стандартной ХТ, поскольку именно в этом случае аутовакцины наиболее эффективны. Для того чтобы вакцина могла быть создана, хирургу достаточно сохранить небольшой фрагмент наиболее активного краевого участка опухоли (кусочек ткани массой около 5 г), поместив ее в жидкий азот. Впоследствии по желанию пациента этот препарат может быть передан в ИЭПОР для изготовления аутовакцины.



Особенностям онкохирургии в постиндустриальной информационной постгеномной эре посвятил свое выступление главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности

«Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев. Он отметил, что в настоящее время возможности онкохирургии практически

достигли предела своей эффективности. Помимо факторов, связанных с работой хирурга (уровень мастерства, принятие решения), которые являются очень значимыми и сугубо индивидуальными, на отдаленные результаты лечения существенно влияют стадия и молекулярно-биологические особенности опухоли. Последние рассматриваются как основной фактор неудовлетворительных результатов лечения. Молекулярный профиль опухоли постоянно изменяется на протяжении периода ее роста. Открыты явления интер- и интраоперационной гетерогенности; показано, что разные клетки одной опухоли будут по-разному отвечать на терапию. Сегодня известен феномен ранней диссеминации опухоли, открыто явление «дремлющих» метастазов. Не случайно известный ученый Robert Sutherland говорил: «Больного убивает то, что не видит хирург», подразумевая минимальную остаточную болезнь и скрытую диссеминацию. Хирургическое вмешательство повышает содержание в крови циркулирующих опухолевых клеток, до 2% из них могут колонизировать отдаленные органы или область первичной опухоли. Операционная рана в целом рассматривается как отдельная метастатическая ниша; минимальная травматичность хирургического вмешательства (при сохранении радикализма) снижает риск развития рецидива.

В постоперационной эре молекулярное профилирование опухоли становится неотъемлемой составляющей адекватного лечения. Морфологический и молекулярный диагноз врач должен знать до начала противоопухолевого лечения. Современные западные тенденции в подготовке онкохирургов предполагают получение в процессе обучения теоретических базовых знаний по фундаментальной молекулярной онкологии. Профессор А.А. Ковалев процитировал слова известного ученого, президента Американского общества клинических онкологов – ASCO (2010-2011), профессора George Sledge: «Поскольку задачей онколога является изучение биологии рака, то определение онколога в будущем должно звучать как «клинический онкобиолог». Основными тенденциями в развитии хирургии являются применение гибридных технологий и выполнение миниинвазивных вмешательств. Прогресс знаний способствовал появлению новой хирургической специальности (image-guided surgery); для контроля краев резекции все чаще используются флуоресцентные метки.

Зарубежные исследования показали, что результаты лечения рака прямой кишки (РПК) существенно отличаются не только в разных странах, но и в разных лечебных учреждениях в пределах одной страны, и даже в одной больнице у разных хирургов. По данным P. Quirk и соавт. (2009), только у 53% больных РПК выполняется адекватная операция – тотальная мезоколонэктомия. Согласно данным исследования, проведенного в Дании при аудите японских специалистов, процедура D2 диссекции при РЖ чаще всего соответствовала процедуре D1. Адьювантная химиолучевая терапия при РЖ в целом не улучшает результаты лечения, а лишь компенсирует низкое качество хирургического вмешательства (I. Songun et al., 2010). Тщательный анализ взаимодействия всех звеньев лечебной цепи в каждом лечебном учреждении позволит своевременно выявлять и устранять недостатки.

Важно помнить о том, что лечение онкологических заболеваний всегда мультидисциплинарно, и на каждом этапе должны учитываться последующие. Ургентная операция ухудшает прогноз и всегда требует проведения адьювантной терапии.

Заведующий кафедрой хирургии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Богдан Олегович Матвийчук рассмотрел проблемные аспекты диагностики и лечения осложненного рака толстой кишки. В структуре осложнений



доминирует ОКН, составляя более 60%; перфорации и острые кровотечения встречаются в 19,1 и 11,6% случаев соответственно. Докладчик отметил, что в Украине больных с ОКН опухолевого генеза чаще всего госпитализируют в хирургические отделения общей практики. Несмотря на относительно благоприятное течение рака ободочной кишки и возможность выполнения радикальных операций, почти у каждого пациента вмешательство ограничивается ликвидацией непроходимости и формированием декомпрессионных колостом. Среди хирургов общей лечебной сети доминирует ошибочное представление о низких возможностях проведения радикальной операции у больных осложненным раком толстой кишки. В действительности при ургентных вмешательствах чаще всего нет необходимости выводить колостому, снижая качество жизни больного, поскольку впоследствии онкохирург сможет выполнить радикальную операцию с формированием функционального анастомоза.

Хирургическое лечение осложненного рака толстой кишки в один этап является наиболее прогрессивным подходом. В связи с тем, что субтотальная колэктомия может сопровождаться высокой послеоперационной летальностью и плохо переносится пациентами пожилого и старческого возраста, чаще всего следует отдавать предпочтение интраоперационному кишечному лаважу с резекцией и первичным восстановлением непрерывности кишки.

Интраоперационный кишечный лаваж позволяет выполнить первично-восстановительные операции, способствует раннему восстановлению функции желудочно-кишечного тракта, социальной реабилитации и достижению удовлетворительного качества жизни пациентов.

Современной альтернативой декомпрессионным вмешательствам является стентирование толстой кишки; сегодня доступны металлические кишечные стенты, которые могут быть установлены под контролем рентгеноскопии с контрастированием и баллонной дилатацией, эндоскопическим либо комбинированным эндоскопически-рентгенологическим способом. Этот метод ургентного вмешательства может в равной степени рассматриваться в качестве «моста» к последующему радикальному онкологическому лечению или как финальная паллиативная мера.



Заведующий кафедрой онкологии и медицинской радиологии Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Тарас Григорьевич Фещич акцентировал внимание на принципах лечения больных КРР после ургентных операций. Задачей хирурга общей практики является интраоперационное стадирование (выявление лимфогенных, гематогенных, имплантационных метастазов); дополнительно может быть использована послеоперационная компьютерная томография (КТ). При наличии диссеминации следует рассмотреть возможность дальнейшего хирургического лечения, проведения ХТ и биотерапии. Принципиальным является понимание того, какой результат должен быть достигнут у конкретного пациента с метастатическим КРР (мКРР): увеличение продолжительности жизни, поддержание ее качества, остановка прогрессирования опухолевого процесса, уменьшение выраженности симптомов заболевания. В зависимости от этого онкохирург

решает вопрос о возможности проведения циторедуктивной операции, необходимости выполнения резекции печени, лимфаденэктомии. Проремонстрировано, что использование хирургического компонента в составе комплексного лечения мКРР при метастазировании в печень увеличивает показатель 5-летней выживаемости в 2 раза, а при канцероматозе брюшины – в 3 раза.

Докладчик подчеркнул, что после ургентных операций лечение больных КРР только начинается; остро стоит проблема диспансеризации таких пациентов, а выработка тактики дальнейшего ведения требует привлечения врачей смежных специальностей. Актуальность проблемы обусловлена большим количеством таких больных; при надлежащем лечении достигается значительное увеличение продолжительности жизни с сохранением высокого качества последней и социальной активности. В связи с этим целесообразным представляется создание специализированных межрегиональных центров лечения больных мКРР – один такой центр мог бы обеспечивать потребности в лечении пациентов из 5-7 областей Украины.



Проблему непроходимости при раке толстой кишки и забрюшинных опухолях рассмотрел **заведующий кафедрой хирургии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Леонид Семенович Белянский**. Он подчеркнул, что в последние годы в мировой практике наметилась четкая тенденция к изменению хирургической тактики лечения онкологических больных с кишечной непроходимостью, суть которой заключается в проведении первично-радикального (первично-восстановительного) хирургического лечения. Согласно зарубежным данным только 20% пациентов соглашаются на вторые восстановительные операции. При выборе метода хирургического лечения очень важно учитывать принципы онкологической радикальности. В соответствии с международными рекомендациями стентирование является эффективным методом восстановления кишечной проходности, но только при возможности его выполнения (уровень доказательств IIb), и может служить «мостом» к плановому хирургическому лечению (уровень доказательств Ib).

Профессор Л.С. Белянский представил результаты исследования, согласно которым использование комплексной программы лечения у больных (n=194) с декомпрессируемыми формами obturatorной непроходимости левой половины толстой кишки давало возможность выполнить первично-радикальные операции в 96,1% и первично-восстановительные в один этап – в 73,3% случаев. Такой подход позволяет уменьшить частоту послеоперационных осложнений с 33,2 до 15,2%, а показатель летальности – с 9,3 до 5,9%, обеспечить эффективную реабилитацию и повышение качества жизни.

При непроходимости правой половины толстой кишки массивное распространение опухолевого процесса на соседние органы при отсутствии канцероматоза брюшины, асцита и отдаленных метастазов не считается противопоказанием к хирургическому лечению. Потенциально неоперабельными можно считать опухоли в случаях наличия тяжелых сопутствующих заболеваний, старческого возраста пациентов, отсутствия надлежащего материально-технического обеспечения для проведения операции. Расширенная правосторонняя гемиколэктомия с удалением части или всего пораженного соседнего органа может быть операцией выбора

при осложненном раке правой половины толстой кишки.



Заведующий проктологическим отделением Ривненского областного онкологического диспансера, доктор медицинских наук Виктор Евгеньевич Жильчук представил доклад под названием «КРР, осложненный кишечной непроходимостью: опыт оказания неотложной хирургической помощи в условиях онкодиспансера». Он подчеркнул, что адекватное хирургическое лечение этой категории больных возможно только при объединении усилий специалистов в области ургентной хирургии и онкологического стационара. Это предполагает привлечение онкохирургов к оказанию консультативной и практической помощи непосредственно в центральных районных и городских больницах.

Для оценки радикальности ургентных операций были проанализированы данные 81 пациента (40 мужчин и 41 женщины; средний возраст 65,8 года), из которых 49 получили лечение в условиях онкологического диспансера, 32 – в учреждениях общей лечебной сети в период 2010-2015 гг.

При условии, что всем больным были проведены радикальные или условно-радикальные операции, у 11 пациентов после завершения ургентной операции присутствовали признаки остаточного заболевания (наличие пораженных лимфоузлов по ходу или в устье магистральных сосудов). Впоследствии 34 больным были выполнены плановые вмешательства, еще 5 пациентов отказались от дальнейшего хирургического лечения.

Докладчик подчеркнул, что оказание неотложной хирургической помощи с позиций онкологического радикализма скрывает в себе огромный потенциал для улучшения показателей лечения больных с осложненными формами КРР. Авторы исследования предложили алгоритм оказания неотложной помощи, который предполагает совместное участие хирургов общей лечебной сети и онкохирургов в выборе метода хирургического лечения, определении объема операции и варианта ее завершения.



Диагностические возможности КТ у больных раком толстой кишки рассмотрел **заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и терапии и радиационной медицины Тернопольского государственного университета им. И.Я. Горбачевского, доктор медицинских наук, профессор Игорь Иосифович Галайчук**. Он отметил, что современные методы визуализации играют значимую роль в диагностике рака, определении локализации перед хирургическим иссечением опухолей разных локализаций, а также наблюдении после лечения. Проведение КТ позволяет:

- выявить локализацию лимфоузлов и прорастание опухоли за пределы серозной оболочки, обеспечить адекватный объем лимфодиссекции при операциях по поводу КРР, в том числе лапароскопических;

- определить точную локализацию опухоли и ее протяженность в кишечнике;

- исследовать анатомические варианты крупных сосудов при планировании операции;

- выявить поражения других органов за пределами первичной опухоли, наличие перитонеального канцероматоза.

Продолжение на стр. 8.

Неотложная абдоминальная хирургия у онкологических больных

Онкологи – специалистам общей лечебной сети

Продолжение. Начало на стр. 6.

КТ органов живота, таза и грудной полости – необходимый этап обследования первичного больного КРР. При выполнении КТ пациентам с раком толстой кишки необходимо определить состояние лимфатических коллекторов в основе верхней и нижней брыжеечных артерий. При наличии увеличенных или структурно измененных лимфоузлов объем лимфодиссекции увеличивается до D3.

Не следует забывать о том, что основными причинами смерти при КРР становятся рецидивы заболевания; после плановых операций частота рецидивов составляет 11-33%, после urgentных хирургических вмешательств этот показатель значительно выше (13-43%). Послеоперационную КТ органов брюшной полости проводят через 1-2 мес для определения качества хирургического вмешательства, своевременной диагностики рецидивов или метастазов, а также перед планированием ХТ.



Заведующий научно-исследовательским отделением онкогинекологии НИР, доктор медицинских наук Валентин Станиславич Свиницкий обсудил с коллегами неотложные состояния в онкогинекологии, подчеркнул их междисциплинарный характер. Он отметил, что в Украине заболеваемость гинекологическим раком основных локализаций не уменьшается; высокая заболеваемость отмечается среди женщин репродуктивного возраста; все еще высока частота запущенных случаев. Можно выделить три группы неотложных состояний в онкогинекологии:

– неотложные состояния как первое проявление онкологического заболевания;

– серьезные осложнения, которые развиваются на фоне лучевой и химиотерапии, после хирургических вмешательств (например, химиолучевая терапия может вызывать массивный некроз тканей; лучевая терапия, особенно в сочетании

с хирургическим лечением, может провоцировать стеноз или полную непроходимость мочеточников);

– осложнения, связанные с прогрессированием гинекологического рака (III-IV стадии), процессом метастазирования.

Основная цель urgentных операций при осложнениях гинекологического рака – это улучшение качества жизни пациентов. Большинство больных гинекологическим раком умирают именно от осложнений, в том числе связанных с разрастанием конгломерата опухоли, и нередко даже при поздних стадиях метастазы не обнаруживаются. Отек тканей, ОКН, стеноз или свищи мочеточников, свищи мочевого пузыря, уретерогидронефроз относятся к числу распространенных осложнений. Пациентки обязательно должны проходить регулярные урологические обследования, так как даже после успешного завершения терапии при отсутствии опухолевого процесса они могут страдать хронической почечной недостаточностью, вызванной предшествующим лечением.

У онкогинекологических больных высок риск развития тромбозомболических осложнений; почти в 60% случаев их источником являются глубокие вены нижних конечностей и вены таза, поэтому обязательна медикаментозная тромбопрофилактика. Важен также температурный режим (согревание пациентки) во время операции, что также снижает риск возникновения тромбозомболических осложнений.

Причиной ОКН у онкогинекологических больных чаще всего является рак яичника. Задачи лечения на urgentном этапе – только ликвидация непроходимости и гистологическая верификация диагноза с последующим проведением специализированного лечения уже в онкологическом стационаре. Вовлечение органов малого таза в опухолевый процесс требует выполнения сложных мультивисцеральных операций при участии мультидисциплинарной бригады специалистов.

Докладчик также рассмотрел варианты urgentных операций, которые могут быть выполнены при развитии рецидивной опухоли в области малого таза, а также варианты реконструктивных хирургических вмешательств.



Во время работы конференции прозвучало еще много интересных докладов, сопровождавшихся дискуссиями. Организаторы стремились придать мероприятию многоплановый характер как с позиций науки, так и с точки зрения практической хирургии. В ходе конференции наметилась тенденция к объединению усилий онкологов и специалистов общей лечебной сети, что в современных сложных условиях особенно важно, в том числе ввиду постоянного расширения арсенала методов, которые могут быть использованы для оказания urgentной помощи пациентам с онкологическими заболеваниями.

Подводя итоги, участники отметили своевременность и высокий научный уровень конференции, высказали пожелание, чтобы она стала традиционной.



В рамках конференции состоялось первое заседание правления Национальной ассоциации онкологов Украины. Напомним, что эта общественная организация призвана представлять интересы украинских онкологов на национальном и международном уровнях. Основные организационные принципы, устав ассоциации и состав ее правления были утверждены в рамках XIII Съезда онкологов и радиологов Украины. Сразу по завершении заседания мы попросили прокомментировать ситуацию в отрасли председателя правления Национальной ассоциации онкологов Украины: член-корреспондент НАМН Украины, ректор Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Васильевич Думанский рассказал о результатах заседания и планах на ближайшее будущее.

Как Вы оцениваете результаты заседания правления ассоциации?

– Сегодня в рамках Научно-практической конференции «Неотложная абдоминальная хирургия у онкологических больных» состоялось первое заседание правления Национальной ассоциации онкологов Украины, обсуждался широкий круг вопросов. К настоящему моменту ассоциация уже официально зарегистрирована в Министерстве юстиции Украины как общественная организация, намечены пути ее дальнейшего развития.

Предполагается, что конкретные члены правления будут нести ответственность за определенный фрагмент общей работы, выполнять четко оговоренные функции – обсуждению и распределению обязанностей мы посвятили часть заседания. Также определен состав ревизионной комиссии, размер и назначение денежных взносов, которые будут платить члены ассоциации. Эти средства пойдут на проведение конференций, издание публикаций по онкологии, позволят осуществлять адресную помощь, обеспечить специалистам-онкологам юридическую защиту. Не секрет, что онкологи, как и врачи других специальностей, сегодня оказываются недостаточно защищенными, сталкиваясь с конфликтными ситуациями.

Мы определили широкий круг вопросов, которые действительно актуальны для обсуждения и касаются в том числе внедрения в клиническую практику отечественных научных изысканий, с тем чтобы расширить возможности и улучшить онкологическим пациентам доступ к лечению. Как известно, в текущем году заканчивается государственная программа «Онкология»*, действовавшая на протяжении шести последних лет. Начиная с 2017 года, в онкологии не предусмотрено государственных программ, финансируемых Министерством здравоохранения Украины, и нам предстоит искать выход из создавшейся ситуации. Будут ли поступать химиопрепараты, на какие средства будут осуществляться закупки, кто ответственен за этот процесс – эти и многие другие вопросы сейчас ожидают ответа. По состоянию на сегодняшний день в украинские онкологические учреждения поступают препараты за 2015 год, что будет дальше – пока неизвестно.

Еще один актуальный вопрос – нужно ли Министерству здравоохранения закупать химиопрепараты в таких больших объемах, как это делалось ранее. Эффективность химиотерапии не превышает 30-35%, при этом в Украине отсутствует развитая сеть специализированных лабораторий, определяющих чувствительность к химиопрепаратам каждой конкретной опухоли. Поэтому, как правило, в онкологических учреждениях химиотерапию назначают эмпирически, без проверки индивидуальной чувствительности – а значит, подавляющее большинство финансовых средств, затраченных на закупки, используются бесцельно и даже во вред пациенту. В то же время существует ряд направлений, финансирование которых принесло бы реальную пользу онкологам и онкологическим больным. Это закупка линейных ускорителей, хирургического оборудования и инструментария, операционных столов, современного диагностического оборудования (ПЭТ/КТ, МРТ, УЗИ) и так далее, то есть всего, что будет служить на протяжении многих лет. Вместо чрезмерных закупок химиопрепаратов следует сделать акцент на раннюю диагностику и профилактику онкологических заболеваний.

Нецелесообразность нынешнего подхода подтверждается практикой: несмотря на то что химиопрепараты закупаются в огромном количестве, результаты лечения ухудшились, увеличилось число запущенных

случаев рака. Как мы ни старались, за последние 20 лет при определенных локализациях новообразований показатели пятилетней выживаемости не только не улучшились, но даже снизились. И если сейчас не приложить усилий для организации ранней диагностики, пациенты так и будут обращаться за помощью с опухолями III-IV стадии, когда можно продлить им жизнь, но не излечить заболевание. В этом основная проблема.

Необходимость смены подхода важно доказать на уровне государства – но, к сожалению, нас не всегда хотят понимать. На ученом совете Министерства здравоохранения Украины, состоявшемся 8 сентября, обсуждались актуальные проблемы онкологии, но пока нам, похоже, не удалось продвигнуться в их решении. В идеале Национальная ассоциация онкологов Украины призвана отстаивать интересы онкологической службы перед руководством нашей страны.

Следует отметить, что параллельно с заседанием правления ассоциации было проведено заседание Проблемной комиссии «Онкология» МЗ и НАМН Украины. Основная его задача – планирование научно-исследовательских работ в области онкологии, которые будут проводиться в нашей стране. Рассмотрены несколько тем научно-исследовательских работ, одна из которых была отклонена после всеобщего обсуждения. Кроме того, обсуждались методические рекомендации, подготовленные для внедрения в практическое здравоохранение, а также информационные письма.

Как было озвучено при утверждении устава ассоциации, одним из важных направлений ее деятельности является международное сотрудничество. Какие шаги должны быть предприняты?

– На нынешнем заседании обсуждалась актуальность отправки молодых ученых на обучение и стажировку в зарубежные онкологические клиники, а также организация их участия в международных научных форумах. Финансовая поддержка мероприятий, направленных на повышение квалификации онкологов, – важная функция ассоциации. Также предполагается, что Национальная ассоциация онкологов будет представлять Украину на международном уровне.

Каковы Ваши впечатления от сегодняшней конференции?

– Сегодняшняя конференция важна тем, что мы на своем уровне начинаем искать точки соприкосновения с другими хирургами, которые работают в особенно интенсивном режиме в связи с боевыми действиями в зоне АТО. В некоторых больницах на территории Украины сегодня работает только один urgentный хирург в условиях сверхнагрузки, и он точно не будет выполнять продолжительные сверхсложные операции: для него главное – помочь человеку выжить прямо сейчас. Поэтому так важно определение общего алгоритма для хирургов общелечебной сети – что должен делать районный urgentный хирург в рутинной практике, сталкиваясь с онкологическим больным и оказывая ему неотложную помощь.

В конференции приняли участие восемь ведущих кафедр хирургии медицинских учебных заведений из разных городов Украины, главные врачи областных онкологических диспансеров, ведущие онкологи и хирурги нашей страны. Давно не было конференций, программа которых предполагала бы объединение усилий на самом высоком уровне и рациональный поиск точек соприкосновения между онкологами и хирургами общей лечебной сети.

Подготовила Катерина Котенко

* Закон України «Про затвердження Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року» від 23.12.2009 № 1794-VI; Наказ МОЗ України «Про виконання завдань та заходів Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року» від 14.05.2010 № 409/39.

Микророботы в онкологии: краткий обзор высокотехнологических разработок

Создание материалов с новыми химическими, биологическими, физическими свойствами может радикально изменить подходы к диагностике и терапии рака. В последние десятилетия наблюдается определенный прогресс во внедрении в клиническую практику микроробототехники, разрабатываются новые методы диагностики и лечения с применением наночастиц. Одним из наиболее интригующих и перспективных направлений в этой области является создание микророботов.

Одно из направлений микроробототехники занимается проектированием и тестированием микроскопических подвижных роботов размером ≤ 1 мм, предназначенных для применения в медицинских целях и предполагающих внедрение в человеческий организм. Передвигаясь по кровеносной системе человека, микророботы способны прицельно доставлять лекарственные препараты, выявлять и уничтожать опухолевые клетки или разрушать тромбы, в том числе опухолевые (рис. 1). Хирургические микророботы способны выполнять хирургические операции без инвазивных вмешательств. Терапия с применением микророботов, по сравнению со стандартной химиотерапией, может обладать более мощным противоопухолевым эффектом благодаря целенаправленному воздействию на трансформированные ткани и обеспечению более активного перемещения активных веществ внутрь клетки [1]. Микророботы обладают рядом преимуществ, в том числе способностью защищать транспортируемые ими молекулы лекарственных препаратов от разрушения в организме, обеспечивать повышение абсорбции препарата в опухолевых клетках, контроль над распределением препарата в тканях.

В настоящее время в разработке и на этапе исследований находятся разные виды микророботов, которые существенно различаются между собой по строению и функциям. Они могут состоять из гидрогеля, наночастиц и других вспомогательных компонентов (антитела, пептиды), включать в себя компоненты бактерий (рис. 2). Например, магнитные наночастицы обеспечивают передвижение под воздействием электромагнитных полей, помимо этого они служат каркасом для микроробота. Процесс производства микророботов этого типа предполагает, что наночастицы размещаются в слое гидрогеля, а затем под воздействием электромагнитного поля занимают определенное положение в пространстве. Одновременно гидрогель полимеризуют, вследствие чего его структура уплотняется. При попадании в жидкую среду организма микророботы накапливают влагу, раскрываются и принимают заданную форму. В таком виде они способны двигаться под воздействием электромагнитного поля в нужном направлении. В дальнейшем нагрев роботов способствует выделению препаратов либо приводит к активации механизмов, направленных на разрушение опухолевых клеток [2].

Существует несколько принципов доставки молекул лекарственного препарата в опухоль.

- Пассивное нацеливание. Наночастицы могут проникать через стенки кровеносных сосудов в ткани опухоли, неполноценный отток крови и лимфы из опухолевой ткани позволяет препаратам накапливаться в них сильнее, чем в нормальных тканях. Пассивный захват наночастиц возможен также ретикулоэндотелиальной системой.

- Активное нацеливание подразумевает присоединение к носителям «молекулярного адреса», в качестве которого могут выступать самые разные молекулы — антитела, рецепторы, пептиды и небольшие молекулы. Часто упор делается на то, что здоровые и больные клетки несут на поверхности одинаковый набор молекул, но в разном количестве. Таким образом, препарат доставляется к опухолевым клеткам благодаря экспрессии рецепторов на поверхности клетки мишени.

- Комбинированные объекты с активным и пассивным нацеливанием, способные повышать эффективность терапии при снижении дозы препаратов.

Разрабатываются разные варианты покрытия нанороботов, позволяющие избежать нападения на них со стороны иммунной системы человека. Структура нанороботов должна позволять им успешно перемещаться по кровеносной системе, сквозь сложную сеть капилляров, артерий и вен, не теряя при этом своей структуры и функций. С этой целью исследуются и моделируются особенности течения крови в сосудах разного диаметра, распределение температур в кровеносном русле и их взаимосвязь с движением нанороботов [3].

Одной из проблем создания микророботов является обеспечение их высокой работоспособности при ограниченном электропитании. С этой целью можно использовать миниатюрные батарейные источники питания (плоские круглые аккумуляторы), энергию окружающей среды, такую как вибрация или энергия света. Передвижение робота также может осуществляться за счет переменных электромагнитных полей. Электроды, установленные на корпусе микроробота, могут формировать батарею на основе электролитов непосредственно из крови. Робот может переносить небольшой запас химических веществ, которые при взаимодействии с кровью реагируют, выделяя энергию.

Не менее интересным и перспективным является использование биологических моторов в качестве источника энергии. Так, белки жгутиков бактерии *Serratia marcescens* способны приводить в действие роботизированное устройство, получая химическую энергию из окружающей среды [1].

В целом передвижение микророботов может осуществляться посредством следующих механизмов:

- пассивное передвижение с током крови;
- жгутики и реснички, прикрепленные к корпусу робота, способные спиралевидно двигаться и отталкиваться от объектов;



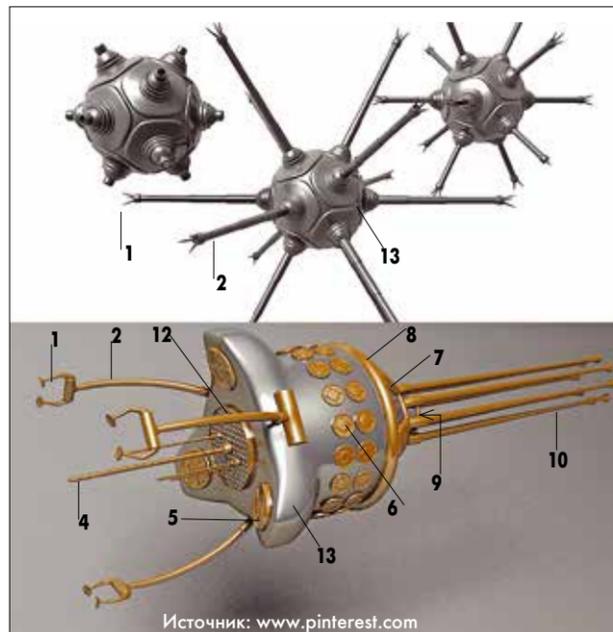
Источник: G.P. Sebatian, 2008

Рис. 1. Схематическое изображение наноробота, удаляющего тромб в кровеносном сосуде

- миниатюрные придатки для захвата и передвижения по кровеносным сосудам, действующие при наличии магнитного поля;
- электромагнитный насос — при помощи конденсатора генерируются магнитные поля, создающие необходимую для движения силу тяги магнитных наночастиц;
- миниатюрный струйный насос;
- вибрирующие мембраны — попеременное натяжение и ослабление мембраны создает тягу, необходимую для движения [4].

Ученые из Южной Кореи применили новую методологию создания микророботов. В ее основе лежит прикрепление бактерии к микрокапсуле, содержащей лекарственный препарат [5]. Известно, что бактерии способны реагировать на повышенные концентрации определенных веществ, которые выделяются клетками опухоли, и мигрировать в эти области. Ученые создали (и успешно применили *in vitro*) экспериментальную модель робота, позволяющую переносить флуоресцентный материал непосредственно на поверхность клеток опухоли. Дальнейшим шагом будет создание модели, доставляющей химиопрепараты в опухолевые клетки без нанесения ущерба здоровым клеткам. В структуре микроробота бактерия играет роль микродвигателя, микросенсора и терапевтического агента, так как сама по себе может подавлять рост опухоли. Для создания бактериоробота была выбрана высокоподвижная ослабленная бактерия *Salmonella typhimurium*. Высокая степень сходства между биотином (белком стенки бактерии) и стрептавидином (белком в структуре микрокапсулы) была использована в моделировании прикрепления бактерии к микрокапсуле робота. Вначале была произведена модификация бактерии, таким образом, что биотин оказался связанным с внешними трансмембранными белками на поверхности бактерии. Затем бактерия была привязана к флуоресцентному полистиролу, ковалентно связанному со стрептавидином. Когда бактерия проникает в злокачественную клетку, флуоресцентный полистирол остается на поверхности, позволяя идентифицировать опухоль.

Одним из последних объектов исследований является микроробот на основе макрофагов, уже ознакомленных с опухолью. Он представляет собой гибридную систему, способную доставлять



Источник: www.pinterest.com

Рис. 2. Варианты структуры наноробота

1. Захват манипулятора
2. Телескопический макроманипулятор
3. Наноманипулятор
4. Основной наноманипулятор
5. Биомолекулярный наносенсор
6. Акустический сенсор
7. Сенсор окружающей среды
8. Дипольная антенна
9. Соединительный коннектор
10. Локомоторный жгутик
11. Жгутиковый пневматический коннектор
12. Место прикрепления наноманипуляторов
13. Корпус наноробота

терапевтические агенты в область опухоли и активировать их на месте [6]. Микророботы на основе макрофагов включают в себя PLGA-наночастицы, содержащие доцетаксел и магнитные наночастицы (Fe_3O_4). Биоразлагаемые PLGA-наночастицы широко используются в качестве носителей молекул противоопухолевых препаратов или ассоциированных с опухолью антигенов. Кроме того, PLGA-наночастицы способны активировать цитотоксические $CD8^+$ лимфоциты путем презентации антигена иммунным клеткам. Макрофаги, ознакомленные с антигенами опухоли, осуществляют адресную доставку микроробота в зону опухоли. Магнитные наночастицы, состоящие из Fe_3O_4 , активируются неинвазивным электромагнитным полем, позволяя дистанционно активировать контролируемое высвобождение препарата. Подобные микророботы создаются путем фагоцитоза лекарственного и магнитного компонента макрофагами. Проводилась оценка химиотерапевтического эффекта таких микророботов и их способности активироваться под воздействием электромагнитной системы.

Исследовательской группой из Южной Кореи во главе с Choi Hng был разработан микроробот, который эффективно передвигается в вязкой жидкости, имитируя волнообразные движения ресничек парамеций (*Paramecium caudatum*) [7]. Данные микророботы были изготовлены с использованием сложнейшей технологии ультратонкой трехмерной обработки с асимметричным магнитным распределением движений ресничек. При помощи трехмерной лазерной технологии на фотоотражающий полимерный материал было нанесено никелевое и титановое покрытие, что обеспечило возможность асимметричного движения ресничек. Такая технология производства существенно увеличила скорость и свободу передвижения робота. Максимальная скорость таких микророботов длиной 220 мкм и шириной 60 мкм составляет 0,34 мм/с, что в 8,6 раза превышает скорость движения стандартных роботов. Кроме того, эти роботы способны свободно менять направление даже в областях диаметром 80 мкм, что делает их очень маневренными.

Группа ученых из лаборатории медицинской робототехники Израильского технологического института разработала ViRob — микроробота диаметром 1 мм и длиной 14 мм, способного передвигаться по сосудам и полостям (кровеносные сосуды, желудочно-кишечный тракт, дыхательная система) под воздействием внешнего магнитного поля [8]. Основные области применения данного робота — целевая доставка лекарственных препаратов, взятие образцов ткани или перемещение микрокатетера по извилистым каналам организма. В частности, активно изучается применение ViRob при раке легкого. Ученые также планируют обеспечить робота дополнительным оборудованием, таким как камеры, щипцы и т.д. Робот движется, используя внешнюю электромагнитную систему; стимулирование электромагнитным полем (обладающим безопасной для организма частотой и силой) позволяет роботу маневрировать в вязких жидкостях, а также на поверхности сосудов. Вибрация, создаваемая электромагнитным полем, позволяет роботу двигаться со скоростью 9 мм/с [8].

Предполагается, что по завершении своей функции нанороботы будут выводиться из организма через естественные экскреторные пути. Если предположить, что наноробот не предназначен персистировать в организме пациента, он должен быть в состоянии своевременно и эффективно выводиться из организма естественным путем, без каких-либо осложнений [3].

В последние годы разработано много вариантов нанороботов. Ни один из них еще не внедрен в онкологическую практику: необходимо совершенствование экспериментальных технологий и масштабные клинические исследования. Важно совершенствовать производство нанороботов и подходы, позволяющие врачу в условиях реальной клинической практики контролировать их активность непосредственно в опухолевом очаге или других мишенях терапевтического воздействия. В проектировании нанороботов используются методы 3D-визуализации в режиме реального времени и аппаратные средства контроля [3].

Благодаря микророботам станет возможной доставка препаратов непосредственно в опухоль без воздействия на здоровые клетки. Перспективным также является физическое воздействие на клетки посредством роботов (например, хирургическое удаление опухолевых тромбов). Внедрение этих технологий сопряжено с немалыми трудностями, но активная разработка и дальнейшее применение открывают ранее невиданные возможности в терапии рака.

Литература

1. www.robotpark.com/academy
2. www.managedcaremag.com
3. www.nanorobotdesign.com
4. Peyer K., Zhang L., Nelson B. Bio-inspired magnetic swimming microrobots for biomedical applications. *Nanoscale* 5(4), 2012.
5. Park S.J., Park S.-H., Cho S. et al. New paradigm for tumor theranostic methodology using bacteria-based microrobot. *Scientific Reports* 3. Article number: 3394 (2013).
6. Han J., Zhen J., Nguyen V.D. et al. Hybrid-Actuating Macrophage-Based Microrobots for Active Cancer Therapy. *Scientific Reports* 6, Article number: 28717 (2016).
7. Kim S., Lee S., Lee J. et al. Fabrication and Manipulation of Ciliary Microrobots with Non-reciprocal Magnetic Actuation. *Scientific Reports*, 2016; 6: 30713 DOI: 10.1038/srep30713.
8. Development of Medical robot Database and medical robot curriculum 1/2010.

Подготовили **Екатерина Марушко** и **Катерина Котенко**



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

13-15 июня текущего года на базе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (ИЭПОР) состоялась конференция с международным участием «Интегральные клиничко-патогенетические подходы в диагностике и терапии рака». Основными научными направлениями, которые рассматривались на конференции, стали молекулярная и клеточная патобиология, метастазирование опухолей и роль клеточного микроокружения, поиск новых маркеров для диагностики опухолей различного генеза, выявление потенциальных мишеней для направленной терапии. Кроме того, обсуждалась парадигма персонализированного лечения в онкологии. Представляем вниманию читателей обзор ключевых докладов.

Интегральные клиничко-патогенетические подходы в диагностике и терапии рака



Профессор I. Ernberg отвечает на вопросы участников конференции



Участников конференции приветствовал директор ИЭПОР, академик НАН Украины Василий Федорович Чехун. Он вспомнил значимые вехи в истории ИЭПОР, повлиявшие на развитие института и прогресс основных направлений исследований. Работы академика Р.Е. Кавецкого заложили основы для изучения взаимоотношения опухоли и организма –

и хотя ИЭПОР в значительной степени занимается фундаментальными вопросами онкологии, сформированы мощные научные школы, одновременно возрастает доля исследований, результаты которых могут быть внедрены в клиническую практику. Неслучайно среди основных задач ИЭПОР сегодня – развитие трансляционных исследований.

Одним из перспективных направлений трансляционной медицины является использование противоопухолевых аутовакцин, которые уже доказали свою эффективность в клинической практике, существенно улучшая результаты комплексного лечения. Разработаны и другие методы, способные внести существенный вклад в диагностику и персонализированную терапию онкологических заболеваний, а ведь персонализированный подход – ключевая составляющая медицины будущего.

Академик В.Ф. Чехун подчеркнул, что основные усилия института сконцентрированы на изучении молекулярной и клеточной биологии рака. Большое внимание уделяется исследованию роли эпигенетических механизмов, показано значение гипо- и гиперметилирования ДНК в экспрессии генов, определяющих трансформацию клетки из нормальной в злокачественную. Постоянно расширяются представления о роли сигнальных молекул и ключевых сигнальных путей, участвующих в процессе канцерогенеза, а также функционировании опухолевых клеток. Идентифицированы молекулы, которые, с одной стороны, могут быть использованы в диагностике опухолевого процесса, а с другой – являются перспективными мишенями для терапии. Активно изучается роль микроокружения опухоли в патологическом процессе и возможности терапии путем воздействия на микроокружение.

В течение десятилетий в ИЭПОР проводятся исследования, посвященные изучению стволовых опухолевых клеток; первый симпозиум, посвященный этой теме, состоялся в институте еще в 1977 г. Описаны фенотипы стволовых опухолевых клеток, характерные для различных онкологических заболеваний. Эти исследования позволяют прогнозировать течение патологического процесса и способны влиять на выбор тактики лечения.

Специалисты ИЭПОР внесли огромный вклад в разработку технологии моноклональных антител, результаты этих исследований признаны во всем мире. В ИЭПОР создан банк гибридом и имеется государственное разрешение на получение диагностических антител.

Комплексно изучается роль факторов окружающей среды в канцерогенезе; разработаны прогностические модели, позволяющие предсказать риск развития опухолей определенных локализаций у носителей конкретных мутаций при воздействии тех или иных неблагоприятных факторов эндогенного и экзогенного происхождения.

Один из важных аспектов исследований – выявление в организме человека диагностических показателей, позволяющих осуществить доклинический прогноз развития патологического процесса. Внесен большой вклад в развитие нанотехнологий, отработана технология создания нанокмпозиата на основе наночастиц оксида железа (III). И все это – далеко не полный перечень исследований, которые проводятся в ИЭПОР. Результаты этих исследований опубликованы как в Украине, так и в ведущих зарубежных изданиях.



Эксперт в области исследования биологии рака, профессор Каролинского института Ingemar Ernberg (г. Стокгольм, Швеция) обсудил современные представления об инфицировании вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), гетерогенности опухолевых клеток и иммунном контроле вирусной инфекции.

Докладчик отметил, что с вирусом ВЭБ связан ряд биологических парадоксов. Этот вирус является наиболее распространенным в человеческой популяции – им заражены более 90% людей; вирус персистирует в течение всей жизни человека, поражая В-лимфоциты и приводя к их гибели. Около 80% носителей вируса секретируют биологически активные вирусные частички, передача вируса осуществляется со слюной (в том числе при поцелуе). Известна связь этого вируса с возникновением некоторых онкологических заболеваний. При заражении вирус реплицируется в орофарингеальном эпителии, впоследствии заражая В-лимфоциты, которые также являются резервуаром латентной инфекции. При латентном течении инфекции может выявляться один инфицированный В-лимфоцит на 10 мл крови (0,1-10 инфицированных на 100 тыс. В-клеток). Таким образом, в крови здоровых носителей вируса может присутствовать одновременно до 5 тыс. инфицированных В-лимфоцитов; увеличение их количества наблюдается в группах высокого риска.

Заражение ВЭБ в раннем детском возрасте не сопровождается клиническими проявлениями; первичное инфицирование детей старше 5 лет на 35% повышает риск развития инфекционного мононуклеоза. У лиц с иммуносупрессией под воздействием ВЭБ развивается иммунопролиферативный синдром. Развитие лимфом или эпителиальных опухолей является следствием сложного взаимодействия вируса с организмом человека. В условиях общего иммунодефицита латентная персистенция вируса может изменить нормальную регуляцию процессов в клетке, приводя к злокачественной трансформации. Считается, что латентная инфекция ВЭБ становится прямой причиной 200 тыс. онкологических заболеваний ежегодно во всем мире. Среди этих заболеваний – лимфомы Беркитта и Ходжкина, Т-клеточные лимфомы, недифференцированная назофарингеальная карцинома, карциномы слюнных желез и даже (в 5-10% случаев) аденокаркомы желудка. Известно, что именно латентная инфекция ВЭБ приводит к развитию лимфом и лейомиосарком у пациентов, ранее перенесших трансплантацию органов (т.е. в условиях иммуносупрессии).

В настоящее время при непосредственном участии докладчика созданы экспериментальные системы для изучения *in vitro* процесса трансформации лимфоцитов под воздействием ВЭБ. С помощью таких моделей были обнаружены три уровня гетерогенности опухолевых клеток: генетическая (возникновение генетически новых клонов), эпигенетическая (возникновение новых клонов с обратимыми фенотипическими изменениями), а также стохастические вариации. Последний вид гетерогенности может быть описан как динамические состояния, сосредоточенные вокруг точки аттрактора в области экспрессии гена, определяемой балансом между способностью клетки к гомеостазу и стохастическими флуктуациями. Используя уравнение Фоккера-Планка, такое поведение клеточной популяции может быть описано как две противоположные влияющие на клетки силы: одна привлекает к центру, другая способствует диффузии в пространство состояний. Анализ транскриптома показал, что эти силы являются результатом высокой регуляторной динамики генной сети. Динамика опухолевых клеток в пределах аттрактора позволила выявить их гетерогенность и определенные пределы стабильности. Каждая субпопуляция меняет свои состояния в пределах аттрактора. Изменение ключевых регуляторных генов индуцирует переход к соседнему аттрактору. В результате этих исследований получены принципиально новые знания о негенетической межклеточной гетерогенности и ее динамике в пределах генетически однородной популяции опухолевых клеток. Создана концептуальная модель опухолевого аттрактора, которая позволяет описать поведение бессмертных линий малигнизированных В-клеток, носителей ВЭБ. Эта концепция открывает путь к более глубокому пониманию поведения опухолевых клеток в целом.

Под руководством докладчика оценивалось влияние вирусной нагрузки на выживаемость носителей ВЭБ, которые перенесли трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Пациенты с очень высоким или очень низким содержанием вирусной ДНК в лимфоцитах имели меньшую общую выживаемость (ОВ), чем пациенты с умеренной вирусной нагрузкой: показатель 5-летней ОВ составил 67% против 90%. Отмечена связь между нагрузкой ВЭБ и динамикой восстановления общих и ВЭБ-специфических Т-клеток у некоторых пациентов.

Таким образом, экстремально высокая или низкая вирусная нагрузка у пациентов после ТГСК является фактором плохого прогноза, а при определенных заболеваниях предсказывает 100% терапевтическую неудачу. Среди носителей ВЭБ, относящихся к группам риска, рекомендуется профилактика посредством воздействия на иммунную систему. Целевая популяция для вакцинирования не определена, кроме того, до настоящего времени неизвестна продолжительность протективного эффекта существующей сегодня эффективной вакцины гес gp350, разработанной против ВЭБ.

Докладчик подчеркнул, что поведение ВЭБ в организме человека и его связь с развитием опухолей представляет большой научный интерес, в этом направлении продолжают активные исследования. Следует отметить, что профессор I. Ernberg является председателем Cancer Research Network Каролинского института,

объединяющей 120 исследовательских групп, а также координатором сотрудничества института с другими странами в области изучения рака. Неслучайно его выступление вызвало много вопросов и сопровождалось активной дискуссией.



Wojciech M. Wysocki (отдел хирургической онкологии онкологического центра Мемориального института Марии Склодовской-Кюри, г. Краков, Польша) посвятил свое выступление презентации деятельности Европейской школы онкологов (ESO), официальным представителем которой он является. Он отметил, что миссия ESO — обеспечивать повышение уровня навыков и знаний всех специалистов, чья работа связана с оказанием помощи онкологическим больным, и быстрое внедрение достижений науки в клиническую практику, а также отстаивать принципы междисциплинарности и гуманизма в онкологии. Эта организация включает в себя ряд департаментов; координаторами обучающих программ являются ведущие европейские эксперты. Председатель научного комитета ESO — **научный директор Института онкологии Южной Швейцарии (г. Беллинцона) профессор Franco Cavalli** (который неоднократно посещал Украину для участия в международных конференциях. — *Прим. ред.*).

Научная независимость ESO обеспечивается благодаря постоянной поддержке частных фондов; около 25% финансирования осуществляется по программе Sharing Progress in Cancer Care. Образовательные мероприятия этой организации включают мастер-классы, специализированные курсы, семинары и симпозиумы, конференции, посвященные внедрению научных инноваций в клиническую практику, образовательные сессии в рамках крупных конгрессов и т.п. Ежегодно под эгидой ESO проводится 20-25 образовательных мероприятий, в которых участвуют 2700 специалистов из 104 стран мира. Кроме того, ESO уделяет большое внимание дистанционному обучению и другим видам онлайн-активности. На сайте www.e-eso.net специалистам доступен целый ряд образовательных мероприятий; специалисты собираются для обсуждения новостей ключевых международных онкологических форумов, дебатов и дискуссий, рассмотрения и обсуждения клинических случаев и т.д.

Докладчик кратко рассмотрел перечень основных обучающих программ ESO, представляющих интерес для украинских ученых (включая специалистов в области экспериментальной онкологии) и практических врачей, а также анонсировал конкретные образовательные мероприятия, которые пройдут в течение 2016 года.



Заведующий проктологическим отделением Ривненского областного онкологического диспансера, доктор медицинских наук Виктор Евгеньевич Жильчук посвятил свой доклад современным взглядам на процессы метастатического поражения костной ткани и диссеминации опухолевых клеток в костный мозг, а также влиянию этих процессов на течение онкологического заболевания. Он представил результаты исследований, проведенных совместно со специалистами ИЭПОР.

Костное метастазирование встречается при всех локализациях солидных опухолей, но особенно актуально для рака грудной железы (РГЖ), рака предстательной железы (РПЖ) и рака легкого. Данные Американской ассоциации онкологов свидетельствуют, что по результатам аутопсии у 90% больных РПЖ, половина из которых находилась в состоянии ремиссии, обнаруживались костные метастазы. Костную и медуллярную (поражение костного мозга) форму метастазирования выделяли еще в 70-х гг. прошлого века. В 2009 г. в VII версию классификации TNM был впервые введен индекс, отражающий наличие микрометастазов в регионарных лимфоузлах и костном мозге (одиночных опухолевых клеток или их скоплений размером 0,2 мм). В Украине до сих пор используется VI версия TNM; проблема костного метастазирования остается существенно недооцененной практическими врачами.

В то же время исследования показывают, что у 30-40% больных РГЖ до начала лечения выявляются диссеминированные опухолевые клетки в костном мозге;

у таких пациентов повышен риск прогрессирования заболевания, чаще всего возникают костные метастазы. Показано, что, независимо от варианта первичного лечения РГЖ, в течение первых 24 мес риск прогрессирования и смерти минимален, но на 3-й год риск прогрессирования увеличивается экспоненциально.

В ИЭПОР при изучении особенностей костного прогрессирования РПЖ выделен определенный фенотип опухолевых стволовых клеток, который ассоциируется с плохим прогнозом и высоким риском прогрессирования. Это может иметь большое значение в клинической практике, ведь сегодня выбор тактики лечения РПЖ — предмет острых дискуссий. Многие специалисты считают, что при условно резектабельной стадии T2 оптимальной является консервативно-выжидательная тактика, предполагающая проведение системной медикаментозной и, возможно, лучевой терапии; их оппоненты настаивают на радикальной простатэктомии. В этой ситуации важна тщательная оценка факторов неблагоприятного прогноза. Исследования фенотипа опухолевых стволовых клеток может стать значимым показателем, способным повлиять на выбор подхода к лечению конкретного пациента с РПЖ.

Более глубокое понимание проблемы костного метастазирования важно для четкого разделения онкологической и паллиативной помощи. Больных с костными метастазами относят к IV клинической группе и автоматически — к паллиативным больным, подлежащим



Общение в кулуарах: Е. Кашуба, I. Ernberg и С. Сидоренко

только симптоматическому лечению. Хотя возможности специализированного лечения расширяются, единого мнения по этому вопросу нет, а исследования продолжают.

Целесообразность выявления диссеминированных опухолевых клеток и микрометастазов объясняется появлением новых данных о возможности воздействовать на них медикаментозными методами. Показано, что терапия бисфосфонатами может приводить к уменьшению или элиминации опухолевых клеток в костном мозге. Известно, что выработка микрометастазами провоспалительных цитокинов запускает порочный круг патологических реакций, приводящих к изменению активности остеокластов и остеобластов и формированию метастазов. Бисфосфонаты способны предотвращать адгезию и активацию остеокластов в метастатической нише; исследования, проведенные при участии докладчика, показали, что концентрация в костной ткани провоспалительных цитокинов, в частности TNF, существенно снижается при терапии золедроновой кислотой.

Сегодня нет четких рекомендаций относительно адъювантной терапии бисфосфонатами для предотвращения метастазирования, эти препараты показаны только при наличии подтвержденных метастазов или при терапии ингибиторами ароматазы у больных РГЖ. Некоторые исследования показывают, что бисфосфонаты способны снизить риск костного прогрессирования при РГЖ и РПЖ (хотя другие исследователи говорят лишь о замедлении процесса метастазирования). Накопленный опыт специализированного лечения больных с метастатическим поражением костей и суставов посредством комбинации системной терапии и методов локального воздействия (предоперационная лучевая терапия, хирургическое лечение с протезированием) достоверно улучшает качество жизни пациентов, повышает их общую выживаемость и уровень социальной адаптации. С учетом вышесказанного лечение пациентов с костными метастазами не должно рассматриваться как проблема из области паллиативной помощи.



Ведущий научный сотрудник лаборатории онкоиммунологии и конструирования противоопухолевых вакцин ИЭПОР, доктор медицинских наук, профессор Нинель Михайловна Бережная представила доклад «Физиологическая система соединительной ткани — ключевой фактор микроокружения опухоли». По ее словам, прототип учения о роли микроокружения в патогенезе злокачественного роста разработал еще С. Пэджет, выдвинувший в 1889 г. гипотезу «семена и почвы». Понятие «физиологической системы соединительной ткани» было предложено академиком А.А. Богомольцем — в работах этого выдающегося ученого соединительная ткань была впервые охарактеризована как регуляторная, обладающая широким спектром влияний.

Сегодня накоплен большой массив данных о роли микроокружения в развитии опухоли и процессе метастазирования. Основные характеристики микроокружения, тесно взаимосвязанные с ростом опухоли, — это гипоксия, воспаление и иммуносупрессия. Вследствие гипоксии увеличивается количество провоспалительных цитокинов, повышается миграционная активность опухолевых клеток. Также гипоксия способствует формированию злокачественного фенотипа опухолевых и индукции определенных супрессорных клеток. Для разных опухолей характерен разный уровень гипоксии.

Под воздействием сигналов опухоли клетки микроокружения изменяют свое поведение, способствуя опухолевому росту. Клетки стромы реализуют свое регуляторное влияние за счет изменения уровней секреции регуляторных молекул соединительной ткани, которые принимают участие в поддержании нормального гомеостаза. Медиаторами регуляторных влияний клеток соединительной ткани являются хемокин SDF-1 (или CXCL-12), фибробласт-специфический протеин, фактор роста фибробластов, фактор роста соединительной ткани, фактор стимуляции миграции, тимус-зависимый стромальный протеин, а также многочисленные цитокины, эндотелиальный фактор роста, экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) и др.

Профессор Н.М. Бережная обсудила современные данные, касающиеся роли отдельных из перечисленных факторов, подчеркнула многоплановость их эффектов и их роль в опухолевой прогрессии. Некоторые из перечисленных молекул тщательно исследуются в Украине и за рубежом, рассматриваясь в качестве перспективных мишеней для терапевтического воздействия. Интересно, что ЭЦМ выступает как резервуар регуляторных молекул и сам по себе оказывает влияние на иммунные клетки, процесс эпителиально-мезенхимального перехода и ангиогенез, участвует в формировании метастатических ниш, регуляции гипоксии, формировании химиорезистентности. Процесс злокачественной трансформации клеток сопровождается деградацией ЭЦМ.

В целом современные данные позволяют утверждать, что приобретение клетками злокачественного фенотипа, их последующий инвазивный рост и метастазирование происходят в тесной взаимосвязи с микроокружением, включая ЭЦМ, клетки иммунной системы и стромы. К клеткам стромы относят фибробласты, миофибробласты, эндотелиальные, мезенхимальные и тучные клетки, перитциты, макрофаги.

В рамках конференции прозвучало еще много интересных докладов, отражающих разные направления экспериментальной онкологии и аспекты их взаимосвязи с клинической практикой. Ведь в мировой онкологии разрыв между новыми результатами фундаментальных исследований и практической медициной постоянно уменьшается, расширение понимания биологии опухолевой клетки быстро порождает новые методы лечения. Проводящиеся в ИЭПОР исследования соответствуют современным тенденциям; Институт является единственным учреждением, представляющим Украину в составе Европейского союза противораковых институтов (ОЕСИ), и постоянно развивает международное сотрудничество. Отражением этих процессов стала текущая конференция. Программа форума включала сателлитные мероприятия: воркшоп «Экспериментальная онкология для практической медицины» и мастер-класс «Генная экспрессия».

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото: **Катерины Котенко и Валерии Мезенцевой**



НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ
РАКУ



UNIVERSITY OF
CAMBRIDGE

Национальный институт рака и Кавендишская лаборатория Кембриджского университета: новые шаги в развитии двустороннего сотрудничества

30 сентября Национальный институт рака (НИР) посетили представители Кавендишской лаборатории Кембриджского университета (г. Кембридж, Великобритания) Thanos Mitrelias и Marina Tselipi-Mitrelias. Около шести лет продолжается сотрудничество Кавендишской лаборатории с научно-исследовательской лабораторией медицинской физики и биоинженерии НИР, которую возглавляет доктор биологических наук, профессор Валерий Орел. Совместные исследования касаются нанотехнологий, а также использования магнитотермии в онкологии. Британские ученые нанесли официальный визит директору НИР Елене Колесник, посетили лабораторию и клинику института.



В рамках визита в НИР нам представилась возможность получить у британских ученых эксклюзивное интервью. **Научный сотрудник лаборатории, специалист в области физической химии (PhD) Thanos Mitrelias** рассказал о причинах визита, текущем сотрудничестве и планах на будущее, поделился своими впечатлениями об уровне украинских исследований.

В каких исследованиях принимает участие ваша лаборатория? По каким направлениям ведется сотрудничество с НИР?

— Наше подразделение называется Thin Film Magnetism (TFM) и входит в состав большой исследовательской группы физического факультета Кембриджского университета — Кавендишской лаборатории. Руководителем TFM является профессор **Crispin Barnes**. Мы вовлечены в разработку междисциплинарных проектов, объединяющих физику (в частности, нанотехнологии), биологические исследования и здравоохранение. Входим в одну из крупнейших исследовательских групп в Европе, которая занимается изучением магнетизма (комплекса явлений и свойств, связанных с влиянием магнитного поля. — *Прим. ред.*), преимущественно фундаментальных его аспектов.

В настоящее время только два исследовательских проекта нашей лаборатории напрямую связаны со здравоохранением. Один из них посвящен созданию диагностической технологии на основе магнитных наночастиц. Предполагается, что эта технология позволит нам разработать систему для так называемого multiplex-тестирования: на выходе мы планируем получить компактную диагностическую систему, напоминающую одну из тех, которые используются для определения содержания глюкозы в крови у больных сахарным диабетом. Предполагается, что наша технология, которая в настоящее время находится на этапе разработки, позволит по одной капле крови проводить скрининг целого ряда заболеваний, выявлять определенные патогенные агенты. Простота в применении даст возможность использовать ее не только специалистам в условиях стационара, но и пациентам по месту жительства.

Второй проект, над которым мы в течение многих лет работаем совместно с профессором В. Орлом, связан с разработкой медицинской технологии, позволяющей повысить эффективность лечения онкологических больных. В рамках этого исследовательского проекта мы разрабатываем две основные технологии, которые могут применяться совместно. Одна из них предполагает использование медицинского устройства, продуцирующего электромагнитное излучение, с целью повышения эффективности химиотерапии (ХТ). Эта система разработана в НИР и используется после сеансов ХТ преимущественно при раке грудной железы, но также и при других локализациях злокачественных новообразований. Клинические исследования, проведенные в Украине, показали, что эта технология позволяет повысить эффективность ХТ приблизительно на 15-20%. Это перспективный и, что важно, неинвазивный метод, который безопасен для пациентов и удобен для применения в рутинной клинической практике.

Вторая технология, над которой мы работаем в сотрудничестве с киевскими специалистами, посвящена

созданию магнитных наноконструкций, состоящих из наночастиц оксида железа (магнетита) и противоопухолевого препарата. Под руководством профессора В. Орла проводятся экспериментальные исследования, в которых магнитные наночастицы демонстрируют впечатляющий противоопухолевый эффект, повышая выживаемость экспериментальных животных до 40% по сравнению с контрольной группой. Украинские ученые показали, что даже сами по себе наночастицы (без химиопрепарата), сконцентрированные в опухоли под воздействием внешнего магнитного поля, могут проявлять противоопухолевый эффект. Потенциально эта технология способна повысить эффективность ХТ, одновременно снижая побочные токсические эффекты лекарств в организме.



Th. Mitrelias, E. Колесник, M. Tselipi-Mitrelias и В. Орел на встрече в НИР

Расскажите о сфере ваших собственных научных интересов.

— Будучи физиком по образованию, я на протяжении 15 лет участвую в междисциплинарных исследовательских проектах, связанных со здравоохранением. В последние годы я также занимаюсь вопросами внедрения инновационных технологий в клиническую практику, проблемами трансляционной медицины, поиском возможностей для развития исследовательских проектов в области инновационных технологий, коммерческим использованием научных открытий.

Каковы причины вашего нынешнего визита в Украину?

— Это не первый наш визит в Украину за время продолжительного сотрудничества с НИР. В этот раз мы принимали участие в конференции, где обсуждались международные грантовые проекты*, представляли там результаты совместных исследований, а также запланировали визит в НИР для подробного обсуждения дальнейшего сотрудничества. Мы хотим обсудить с директором НИР перспективы создания на базе этого института нового подразделения — совместного клинического центра под названием British-Ukrainian cancer centre. Это проект, в рамках которого мы займемся совершенствованием технологий, о которых я говорил ранее, а также их имплементацией в реальную клиническую практику для улучшения результатов лечения онкологических больных. Фактически создание такого центра является логическим продолжением тесного сотрудничества между Кембриджским университетом и НИР. Чтобы максимально эффективно реализовать этот перспективный

проект, мы хотим заручиться поддержкой правительства, для чего планируем посетить посольство Великобритании в г. Киеве.

Как и когда началось ваше сотрудничество с научно-исследовательской лабораторией медицинской физики и биоинженерии НИР?

— Наше сотрудничество началось в 2010 году в г. Лос-Анджелесе (штат Калифорния, США) на научной конференции, посвященной развитию нанотехнологий. Профессор В. Орел представлял там результаты исследований, проводившихся под его руководством, мы также презентовали свои достижения. Сразу возник активный диалог: в тот момент мы изучали возможности применения наночастиц в диагностике, тогда как украинские ученые продемонстрировали обнадеживающие результаты их применения в клинической практике, чем наша лаборатория на тот момент не занималась. Наше сотрудничество началось с научного диалога между мной и профессором В. Орлом, развивалось очень быстро в связи с глубоким взаимным интересом и вскоре приобрело организованный характер как сотрудничество двух исследовательских групп.

Какое впечатление об уровне развития украинской онкологической науки сформировалось у вас за период сотрудничества?

— В первую очередь хочу отметить впечатляющий интеллектуальный потенциал и высокое качество образования украинских ученых. Нам есть с чем сравнить, ведь Кембриджский университет занимает одно из ведущих мест в мировом рейтинге высших учебных заведений, мы работаем там уже более 20 лет. Уровень фундаментального университетского образования украинских ученых, в том числе молодых специалистов, действительно очень высок и, возможно, является результатом давних традиций. Украинская научная школа также очень сильна.

Кроме того (собственно, поэтому мы сейчас здесь), Украина сегодня обладает перспективными технологиями — инновационными, фактически уникальными, которые разрабатывались в течение продолжительного времени.

Приятно отметить, что в НИР прекрасно налажено сотрудничество между исследователями и клиницистами — это очень важно. Есть все основания утверждать, что проводящиеся здесь клинические исследования соответствуют мировым стандартам, их результаты (в том числе те, которые касаются изучения фармацевтических препаратов в рамках многоцентровых международных исследований) получают высокую оценку, признаны за пределами Украины.

Каковы следующие шаги в развитии сотрудничества?

— Мы эффективно работаем вместе и заинтересованы в длительном сотрудничестве. Следующим шагом в его развитии будет поиск дополнительных ресурсов для поддержки и расширения текущих исследовательских проектов, в том числе для привлечения большего числа молодых украинских и британских ученых, клиницистов к проведению совместных исследований. В намеченной области существует много направлений, представляющих большой фундаментальный и практический интерес.

Сегодня мы ищем возможности поддержать эти исследования посредством научных грантов или поиска индивидуальных инвесторов, поскольку это реальная возможность помочь множеству людей не только в Украине, но и во всем мире. Наиболее реальным шагом на ближайшее будущее представляется создание совместного британско-украинского центра.

* Конференция «The SECURE-R2I Project Final Dissemination and Brokerage Events», состоявшаяся в г. Киеве 29 сентября, была посвящена подведению итогов и дальнейшим перспективам развития европейских проектов SECURE-R2I и Horizon 2020. Эти проекты открывают возможности для финансирования украинских исследований и расширения международного сотрудничества. В ходе конференции выступили ученые из разных стран, которые рассказали о своих технологиях.

Кроме того, мы продолжаем текущее сотрудничество, экспериментальные исследования в Киеве и Кембридже, планируем новые совместные публикации.

? На чем бы вы хотели акцентировать внимание наших читателей?

— Мы благодарны вашему изданию за возможность поделиться идеями с широкой аудиторией украинских специалистов и выразить глубокую благодарность украинским ученым, которые делятся с нами результатами клинического применения инновационных технологий, внося тем самым огромный вклад в развитие совместного проекта. Мы заинтересованы в презентации и широком обсуждении нашего проекта не только в академических кругах, но и среди практических врачей, поскольку наши исследования имеют огромный потенциал для внедрения в клиническую практику. В случае успешного создания совместного клинического центра мы рассчитываем на тесное сотрудничество с украинскими практическими врачами в рамках трансляционных исследований. Только совместные усилия ученых, клиницистов, организаторов здравоохранения могут привести к реальным результатам.



К обсуждению присоединилась научный сотрудник Кембриджского университета Marina Tseleri-Mitrelias:

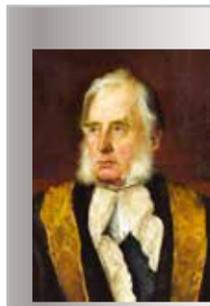
— Хотелось бы отметить, что исследования в области физики невероятно интересны, но особое удовлетворение они приносят, когда связаны напрямую с человеком, его здоровьем. Получение результатов, которые могут найти

применение за пределами экспериментальной лаборатории и принести реальную пользу людям, лично меня мотивирует намного больше, чем сугубо фундаментальные исследования. В настоящее время я изучаю свойства магнитных материалов, возможности их использования для повышения эффективности ХТ и тонкие механизмы этого взаимодействия. Как члены одной исследовательской группы, мы вместе исследуем способы внедрения магнитных нанотехнологий в реальную клиническую практику. Важно получить как можно больше информации, чтобы иметь возможность рутинно использовать их в условиях стационара.

Сегодня во всем мире прилагается много усилий для разработки лекарственных средств целенаправленного воздействия, позволяющих доставить препарат исключительно в опухоль без токсического эффекта для всего организма (что является основной проблемой при применении ХТ). Этот подход соответствует самым современным тенденциям в онкологии, и мы рады быть частью этого глобального направления исследований. Результаты наших изысканий в сотрудничестве со специалистами НИР действительно очень важны, поскольку открывают возможность совместного применения совершенно разных подходов: магнитных наноконструкций, генератора электромагнитного поля, а также локальной гипертермии.

Если в лабораторных условиях TFM мы исследуем свойства наночастиц на культурах клеток, то украинские ученые проводят эти исследования на экспериментальных моделях животных и магнитотермии в условиях реальной клинической практики. Однако этот проект вдохновляет не только в связи с реальными клиническими результатами, но и за счет выявления принципиально новых возможностей для раскрытия механизмов терапевтического воздействия данных методов на опухоль, расширения фундаментальных познаний в медицине и физике.

Вот уже несколько лет мы поддерживаем активную коммуникацию с украинскими учеными, выпустили



У. Кавендиш, 7-й герцог Девонширский

Для справки

Кавендишская лаборатория создана в 1874 г. как первая в мире учебно-научная лаборатория в области физики и носит имя своего основателя, Уильяма Кавендиша, 7-го герцога Девонширского (1808-1891 гг.), представителя одной из наиболее влиятельных семей на территории Англии начиная с XVI века. Он занимал должность ректора Кембриджского университета в период с 1861 по 1891 г. и лично спонсировал строительство лаборатории, а также настоял на введении должности профессора в области экспериментальной физики.

Исследования, проводившиеся в стенах Кавендишской лаборатории, повлияли на развитие физики и многих направлений мировой науки. Начиная с 1895 г. и по сегодняшний день 29 сотрудников Кавендишской лаборатории получили Нобелевские премии, причем дважды — в области физиологии и медицины (Е. Уотсон и Ф. Крик в 1962 г., а также А. Кормак в 1979 г.).

www.phy.cam.ac.uk

совместно целый ряд публикаций. Значимым шагом для реализации нашего плана по внедрению экспериментальной технологии в лечение онкологических больных и логическим продолжением сотрудничества является идея создания британско-украинского клинического центра, что позволит, по нашим расчетам, внести реальный вклад в улучшение качества лечения больных — вначале в Украине, а затем и во всем мире.



Точку зрения украинской стороны озвучил заведующий научно-исследовательской лабораторией медицинской физики и биоинженерии НИР, доктор биологических наук, профессор Валерий Орел:

— Важно осознавать, что научно-исследовательская работа, которую мы в течение многих лет выполняем в достаточно сложных условиях, характерных для украинской науки в целом, вызывает глубокий интерес у сотрудников ведущих мировых научных центров, одним из которых является Кембриджский университет.

И хотя в течение нескольких лет мы работали совместно с британскими коллегами, хотелось бы, чтобы наши исследования, пусть и в незначительном объеме, получали государственное финансирование, поскольку они представляют как практический, так и фундаментальный интерес — причем в области междисциплинарных исследований. Основная наша цель сегодня — внедрить экспериментальные разработки в клиническую практику посредством создания на базе НИР центра инновационных нанотехнологий. Надеемся, что реализация этого проекта получит государственную поддержку. Хотелось бы, чтобы результаты наших исследований как можно скорее нашли практическое применение как в Украине, так и в других странах Европы. Обсуждение этого вопроса ведется в настоящее время.

Отмечу, что аппарат для магнитотермии «Магнитерм» производится харьковским предприятием «Радмир», но пока мало востребован. К сожалению, эта технология (как, впрочем, и многие другие) остается недооцененной в нашей стране, хотя имеет доказанную медицинскую и социальную эффективность, очевидные экономические преимущества и вызывает заслуженный интерес у зарубежных специалистов.

На встрече британских ученых с директором НИР, доктором медицинских наук Еленой Колесник обсуждались направления дальнейшего сотрудничества в области фундаментальных исследований, подробности создания совместного британско-украинского центра, в котором магнитотермия и нанотехнологии будут использоваться для лечения онкологических больных. Th. Mitrelias также коснулся перспектив вовлечения молодых украинских ученых в совместные исследовательские проекты. В свою очередь Е. Колесник рассказала зарубежным гостям о планах развития НИР, в частности, о предстоящем завершении строительства химиотерапевтического и других корпусов, а также запланированного комплексного ремонта помещений лаборатории медицинской физики и биоинженерии, которые стали возможными благодаря инвестициям Всемирного банка. Она всецело поддержала идею создания нового подразделения на базе НИР (British-Ukrainian cancer centre) и выразила надежду на активное

сотрудничество, обсудила возможность участия в предстоящих клинических испытаниях не только НИР, но и других украинских онкологических центров.

В рамках визита британские ученые посетили научно-исследовательскую лабораторию НИР, где профессор В. Орел ознакомил их с текущими исследованиями, в ходе которых изучается противоопухолевая эффективность совместного применения магнитотермии и магнитных наноконструкций на экспериментальных моделях опухолевого процесса у животных.



О применении технологии магнитотермии (аппарата «Магнитерм») в реальной клинической практике зарубежным специалистам рассказал врач-химиотерапевт НИР Михаил Климанов. По его словам, в рамках клинического исследования были пролечены 120 пациентов с раком грудной железы, получающих параллельно стандартные режимы ХТ. Исследование показало, что магнитотермия повышает эффективность лечения на 20%, при этом токсичность ХТ не увеличивается. Похожие результаты были получены другими украинскими исследователями: профессорами С. Коровиным и И. Смоланкой, докторами медицинских наук Л. Сивак и Н. Цип, кандидатом медицинских наук А. Паливцом, которые использовали данную технологию при лечении рака грудной железы, меланомы кожи, саркомы мягких

тканей, злокачественных трофобластических опухолей и рака легкого. Выходная мощность электромагнитного излучения меняется в зависимости от локализации опухоли (так, при глубоком залегании метастазов мощность может быть увеличена), время процедуры стандартно (30 мин). В НИР разработаны конкретные алгоритмы и протоколы лечения для каждой локализации, при которых сегодня применяется этот метод, предложены разные терапевтические режимы (еженедельный, ежемесячный) в зависимости от локализации опухоли и распространенности метастатического поражения. М. Климанов отметил, что магнитотермия применяется только в сочетании с ХТ и не используется как самостоятельный метод лечения. Эти исследования легли в основу кандидатской диссертации М. Климанова «Влияние региональной коротковолновой магнитотермии на эффективность химиотерапии больных раком грудной железы с множественными метастазами в печень». Материалы диссертации вызвали глубокий интерес у британских ученых.



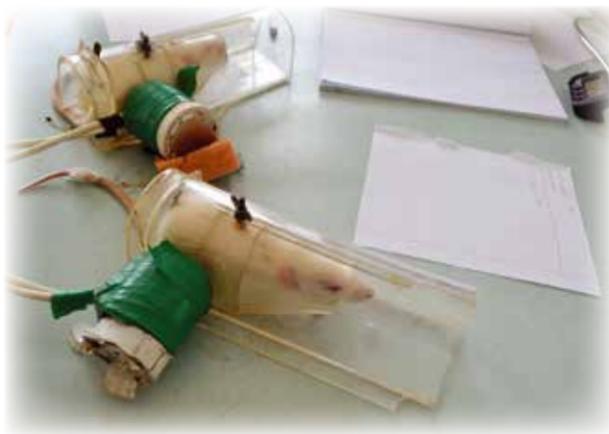
Обсуждение технологии магнитотермии. Аппарат «Магнитерм» в НИР

Остается рассчитывать, что плодотворное сотрудничество украинских и британских ученых продолжится в запланированном режиме, получит поддержку обоих государств и, как результат, существенно обогатит онкологическую науку и практику.

Подготовила Катерина Котенко
Фото автора



Изучение противоопухолевой эффективности магнитных наноконструкций и магнитотермии на экспериментальных моделях опухолевого процесса у животных. Виварий НИР



Ингибирование PD-L1 в современной иммунотерапии злокачественных новообразований

Принципы, достижения, перспективы

Изучение иммуносупрессирующих свойств, проявляемых опухолями, а также поиск возможностей их коррекции привели к появлению нового класса таргетных препаратов. Сегодня проводится целый ряд исследований, в которых лиганд-1 программируемой гибели клеток (PD-L1) выступает в качестве мишени для терапевтического воздействия при опухолях разных локализаций. PD-L1 также признан перспективным биомаркером для новообразований, которые характеризуются его избыточной экспрессией.

Иммунотерапия привлекает самое пристальное внимание исследователей во всем мире как перспективный подход к лечению опухолей, осуществляется поиск возможностей активировать естественные механизмы иммунной защиты для подавления опухолевого роста [1]. Во многом это связано с обнаружением следующего феномена: солидные опухоли и их микроокружение могут быть обильно инфильтрированы клетками иммунной системы, однако эти клетки не проявляют надлежащей активности. Возможность активировать эти клетки могла бы стать важным фактором в терапии онкологических заболеваний.

Обнаружение и уничтожение опухолевых клеток иммунной системой представляет собой сложный многоступенчатый процесс, в котором задействованы костимулирующие и корегуляторные молекулы (рис. 1). Как известно, ведущую роль в обеспечении клеточного противоопухолевого иммунитета играют цитотоксические Т-лимфоциты, способные осуществлять лизис любых поврежденных клеток. Злокачественные клетки используют несколько механизмов ускользания от иммунного ответа, один из которых напрямую связан с гиперэкспрессией PD-L1 и подавлением активности Т-лимфоцитов (рис. 2).

Путь ускользания от иммунного надзора, опосредованный PD-L1/PD-1

Сигнальный путь PD-L1/PD-1 принимает участие в целом ряде сложных иммунных взаимодействий. Рецептор программируемой клеточной смерти PD1 представляет собой мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, который участвует в дифференцировке лимфоцитов и играет важную роль в отрицательной регуляции иммунной системы. Этот рецептор имеет два лиганда: PD-L1 и PD-L2. Помимо PD-1, лиганд PD-L1 может также связываться с B7.1 – рецептором, присутствующим на поверхности активированных Т-лимфоцитов и дендритных клеток [2].

Иммунная толерантность регулируется несколькими отрицательными костимулирующими молекулами. Она связана с наличием PD1 и антигена CTLA-4 на поверхности активированных Т-лимфоцитов, а также B7.1, B7.3 и лиганда PD-L1 на поверхности других клеток. В норме взаимодействие PD-L1/PD-1 подавляет избыточную активацию иммунной системы и уменьшает Т-клеточную цитотоксичность, защищая здоровые клетки при хроническом воспалении. В организме человека PD-L1 экспрессируется на поверхности широкого диапазона клеток как иммунной системы (например, макрофагов), так и тканей организма (гематопоэтических, эпителиальных, эндотелиальных клеток), обеспечивая иммунную толерантность к ним [1].

Так называемая конститутивная иммунорезистентность опухоли связана с экспрессией PD-L1 на поверхности злокачественных клеток. Этот лиганд взаимодействует с PD-1, присутствующим на поверхности активированных клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, моноцитов, дендритных клеток). Активация PD-1

путем связывания с PD-L1 приводит к ингибированию сигнального пути цитотоксических Т-лимфоцитов, нарушает в них процессы транскрипции и подавляет механизмы иммунной защиты [3, 4]. Параллельно подавляются процессы в иммунной системе, связанные с активностью других видов иммунных клеток, экспрессирующих PD-1.

Кроме того, сигналом для экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками может послужить повышенная продукция интерферона (ИФН-γ) при воспалении, сопутствующем росту новообразования. То есть экспрессия PD-L1 может быть индуцирована со временем адаптивным ответом на воспалительный процесс (адаптивная иммунорезистентность) [3].

Для создания иммунодепрессивной микросреды, благоприятной для опухолевого роста, злокачественные новообразования секретируют множество регуляторных молекул. Опухоли продуцируют макрофагальный колониестимулирующий фактор, цитокины IL-6, IL-10, ганглиозиды и другие факторы, подавляющие развитие дендритных клеток; тот же IL-10, а также индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) способны ингибировать процесс активации Т-лимфоцитов. Выделяемые опухолью IL-1β, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) могут вызвать пролиферацию иммуносупрессивных миелоидных клеток [5].

Сосудистые изменения в микроокружении, связанные с высвобождением VEGF, приводят к уменьшению инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами. Патологическая секреция трансформирующего фактора роста (TGF-β) способствует превращению наивных CD4+ Т-клеток в регуляторные Т-лимфоциты и подавлению Т-клеточной активности в ложе опухоли (как и активности АПК). Активация Т-клеток при отсутствии надлежащей костимуляции приводит к апатии – потере Т-лимфоцитами способности отвечать на антигенную стимуляцию [5].

Целью иммунотерапии является повышение общего иммунного ответа на опухоль и преодоление иммунной толерантности раковых клеток. С этой целью предпринимаются попытки воздействовать на разные этапы цикла активации Т-лимфоцитов, используя антитела против PD-L1, PD-1, CTLA-4, ингибиторы VEGF, IDO, GM-CSF, противоопухолевые вакцины и т.д.

Роль ингибиторов PD-L1 в клинической практике

О наличии опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток (рис. 3) сообщалось при многих типах злокачественных новообразований с гиперэкспрессией PD-L1 [1, 6-9]. В целом ряде научных работ указывалось, что избыточная экспрессия PD-L1 может способствовать усилению опухолевого роста и метастазирования [1, 3, 10]. Пациенты с опухолями, экспрессирующими PD-L1, вероятно, имеют неблагоприятный прогноз. Кроме того, экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках связана с более поздней

стадией заболевания или степенью злокачественности опухоли, является важным прогностическим и предиктивным фактором для некоторых видов опухолей [10].

Избыточная экспрессия PD-L1 выявляется в клетках более чем 50% опухолей человека [1, 6-9], причем наиболее характерна для следующих новообразований: глиобластома и смешанная глиома (встречается в 100% случаев), назофарингеальная карцинома (68-100%), меланома (40-100%), множественная миелома (93%), лимфома (17-94%), опухоли мочевого пузыря (28-100%). Кроме того, она выявляется при немелкоклеточном раке легкого (35-95%; рис. 3), аденокарциномах кишечника (53%), гепатоцеллюлярной карциноме (45-93%), раке яичника (33-80%), раке поджелудочной железы (39%), злокачественных опухолях желудка и пищевода (42%). Несколькими реже встречаются случаи гиперэкспрессии PD-L1 при почечноклеточной карциноме (15-24%), раке грудной железы (31-34%), а также при лейкомих (11-42%) [1, 6]. Важно, что при всех этих заболеваниях (включая Т-клеточные лимфомы, диффузную В-крупноклеточную лимфому и лимфому из малых лимфоцитов) опухоли инфильтрированы иммунными клетками.

В целом ряде исследований показано, что антитела против PD-L1 способны активировать цитотоксические Т-лимфоциты, делая опухоль более уязвимой для иммунной системы [6, 11-18]. Важно, что антитела против PD-L1 предотвращают подавление Т-клеточной активности, опосредованное PD-1 и B7.1; при этом обеспечивается сохранность взаимодействия PD-L2/PD-1, что способствует профилактике аутоиммунных процессов. **Подавление PD-1 оказалось менее эффективным и сопряжено с повышенным количеством побочных эффектов, поскольку приводит к блокированию взаимодействия с обоими лигандами (PD-L1 и PD-L2) этого рецептора, увеличивая вероятность серьезных аутоиммунных реакций [6]. Напротив, сохранение взаимодействия PD-1 с PD-L2 позволяет поддерживать иммунный гомеостаз в здоровых тканях организма.**

Таким образом, целенаправленное подавление активности PD-1/PD-L1 на опухолевых клетках, а также иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, предотвращает сигнальное взаимодействие, опосредованное B7.1 и PD-1 (рис. 4) [19]. Предотвращение связывания PD-L1 с его рецепторами на Т-лимфоцитах делает возможным возвращение активности последних: еще доклинические исследования убедительно показали, что предотвращение двух упомянутых видов взаимодействия увеличивает Т-клеточную цитотоксичность. В настоящее время на стадии разработки находится целый ряд препаратов на основе антител против PD-L1 и PD-1, отдельные из которых уже разрешены к применению в клинической практике.

Ингибитор PD-L1 **атезолизумаб (MPDL3280A)** представляет собой высокотехнологический таргетный препарат, разработанный компанией Genentech. Это генно-инженерное антитело (IgG1) против PD-L1, специально модифицированное путем замены аминокислоты (N298A) в Fc-фрагменте тяжелых цепей молекулы иммуноглобулина, чтобы исключить иницирование антителозависимой клеточной цитотоксичности в отношении Т-лимфоцитов и других нормальных клеток организма, экспрессирующих PD-L1 [11].

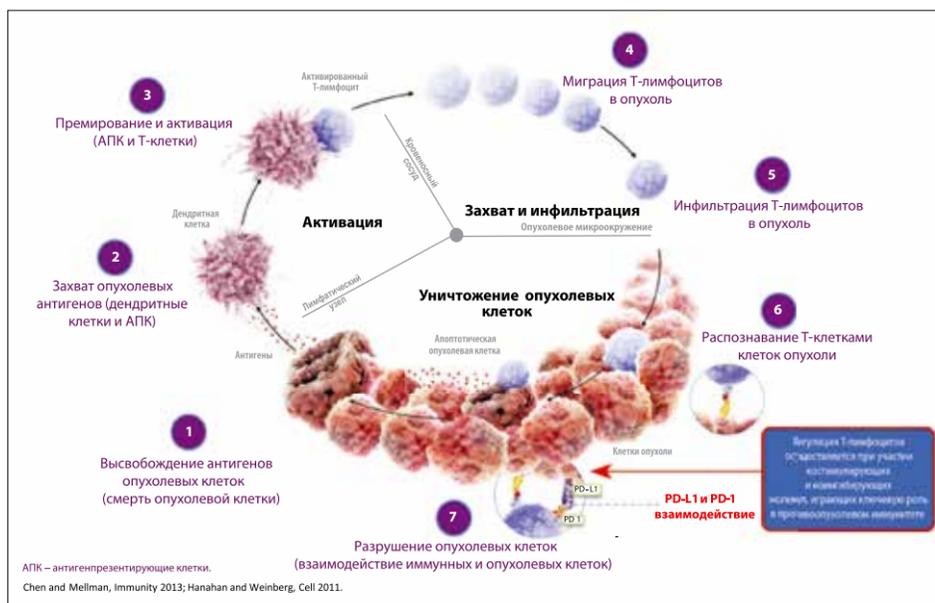


Рис. 1. Цикл иммунной защиты против опухоли

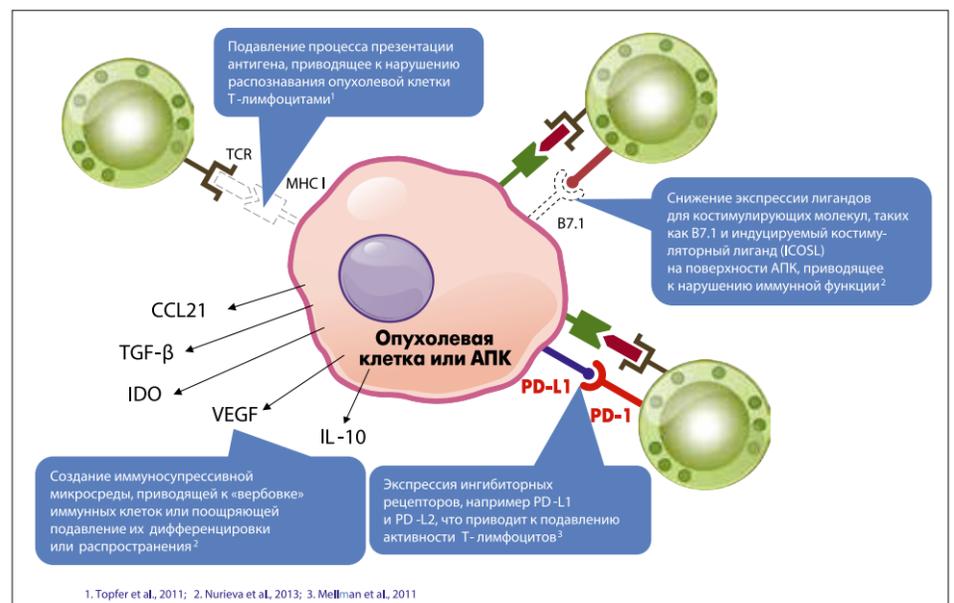
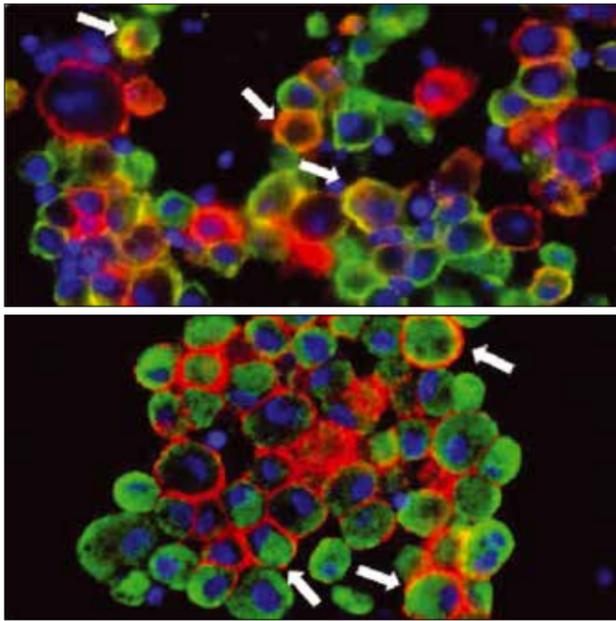
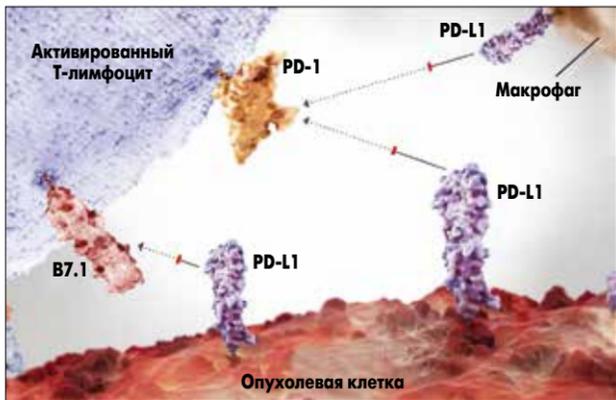


Рис. 2. Механизмы ускользания от иммунного надзора, используемые опухолевыми клетками



Data on file. Genentech USA, 2015

Рис. 3. Экспрессия PD-L1, выявленная иммунофлуоресцентным методом на клетках рака легкого (красный цвет). Стрелками показаны инфильтрирующие опухоль макрофаги (зеленые: CD163 на верхнем снимке, CD68 на нижнем), которые экспрессируют PD-L1. Ядра клеток обозначены синим



M. Keir et al., 2008; Genentech USA, 2015

Рис. 4. PD-L1 на поверхности клеток. Варианты взаимодействий с рецепторами

Доклинические исследования на различных экспериментальных моделях показали эффективность антитела MPDL3280A как в отношении селективного подавления PD-L1/PD-1 взаимодействий, так и активации цитотоксической Т-клеточной активности. Кроме того, в экспериментах с использованием сингенных опухолевых моделей показаны различия в эффективности антител MPDL3280A при их применении с разными группами химиопрепаратов (рис. 5). Уничтожение опухолевых клеток химиотерапевтическим препаратом может привести иммунную систему к более высоким уровням опухолевых антигенов и потенциально увеличить презентацию опухолевых антигенов (Hodge et al., 2013; Chen and Mellman, 2013).

Помимо цитотоксической активности, некоторые химиотерапевтические препараты обладают иммуногенным эффектом (Zitvogel et al., 2008). Так, оксалиплатин может индуцировать иммуногенную клеточную смерть (Tessiere et al., 2010; Michaud et al., 2011; Green et al., 2009), а 5-фторурацил может вызвать селективное восстановление миелоидных супрессорных клеток и увеличить производство IFN- γ (Vincent et al., 2010). Поддерживая первый этап противоопухолевого иммунитета (высвобождение антигенов опухолевых клеток при их разрушении), химиотерапия может улучшить иммунный ответ за счет повышения дальнейшей блокады PD-L1/PD-1. В исследовании фазы Ib (GP28328) изучается эффективность атезолизумаба в сочетании с препаратом платины при немелкоклеточном раке легкого.

Атезолизумаб стал первым препаратом в классе ингибиторов PD-L1, который одобрен для применения в терапии пациентов с распространенным раком мочевого пузыря. Изучению этого препарата посвящено базовое исследование II фазы IMvigor 210, предварительные результаты которого были озвучены в 2015 г. (результаты исследования отображены в пресс-релизе «FDA одобрило применение атезолизумаба у пациентов с распространенной формой уротелиального рака мочевого пузыря, ранее не получавших лечения». — Прим. ред.). В настоящее время продолжается рандомизированное исследование III фазы IMvigor 211, в котором атезолизумаб сравнивается со стандартной химиотерапией у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой, прогрессирующей после первоначального лечения. Все исследования включают в себя оценку сопутствующего теста, разработанного для определения статуса PD-L1.

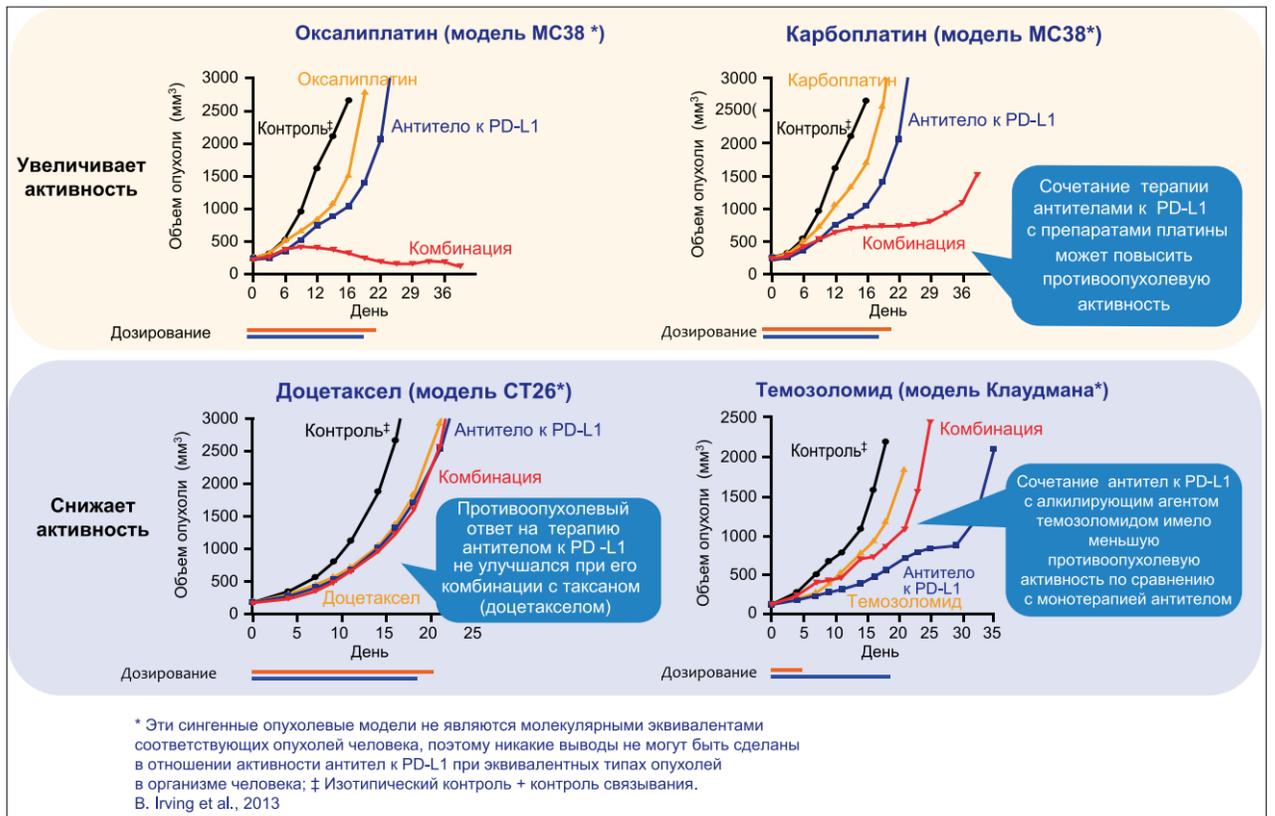


Рис. 5. Различия в эффективности комбинированного применения антител против PD-L1 с химиопрепаратами

Кроме того, в настоящее время атезолизумаб по ускоренной процедуре рассматривается Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения пациентов с PD-L1 положительным немелкоклеточным раком легкого (результаты исследования отображены в пресс-релизе «Атезолизумаб (Тецентрик®, Roche) показал увеличение продолжительности жизни пациентов с определенным типом рака легкого в сравнении с пациентами, получавшими химиотерапию, согласно результатам исследования III фазы». — Прим. ред.).

В целом открытие возможности селективного подавления PD-L1 дало начало новому классу таргетных препаратов. Ввиду особенностей терапевтического воздействия ингибиторов PD-L1 (стимуляция противоопухолевого иммунного ответа) и большого разнообразия новообразований, экспрессирующих PD-L1, этот новый класс препаратов может принципиально изменить облик современной клинической онкологии.

Перспективы совместного применения с другими таргетными препаратами

Как известно, современные таргетные подходы направлены на ингибирование конкретных сигнальных путей или мутантных белков, которые имеют решающее значение для роста или выживания опухоли. Несмотря на высокую эффективность таргетных препаратов, в большинстве случаев к ним со временем развивается резистентность. Добавление антител против PD-L1 к терапии ингибиторами сигнальных путей MAPK, MEK, BRAF и т.д. способно усиливать противоопухолевые иммунные реакции, а также стать эффективным подходом для профилактики или преодоления резистентности.

Известно, что активация MEK увеличивает экспрессию PD-L1 опухолевыми клетками, усиливая иммунную толерантность и устойчивость к MEK-ингибиторам [12]. Ингибирование MEK может увеличивать экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC) I класса на поверхности клеток опухоли, облегчая их ускользание от иммунного надзора [13].

Ингибирование BRAF повышает экспрессию антигенов, ассоциированных с меланомой, а также уменьшает секрецию иммуносупрессивных цитокинов [14] и может усилить Т-клеточную инфильтрацию ложа опухоли [15]. В исследованиях I фазы изучалась эффективность атезолизумаба в сочетании с вемурафенибом при меланоме с мутацией BRAF V600, а также в сочетании с кобиметинибом при KRAS-мутантных опухолях кишечника, немелкоклеточном раке легкого, меланоме и других солидных опухолях. Получены обнадеживающие результаты, в частности усиление Т-клеточной активности и увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов. В итоге MEK-ингибиторы продемонстрировали явный синергетический эффект при применении с ингибиторами PD-L1 на некоторых моделях опухолевых клеток [13].

Как известно, увеличение смертности в популяции опухолевых клеток связано с более эффективным высвобождением и презентацией опухолевых антигенов. Указывается, что ингибиторы EGFR могут влиять на иммунные или воспалительные реакции путем прямой модуляции экспрессии MHC и потенциально способны активировать эффекторный Т-клеточный ответ. Как показали

В.Р. Pollack и соавт. (2011), сочетание атезолизумаба с эрлотинибом (препаратом, приводящим к высвобождению антигенов и позитивной модуляции MHC I) может обеспечивать дополнительную и продолжительную противоопухолевую эффективность [16].

Избыточная секреция VEGF способствует не только опухолевому ангиогенезу, но и развитию иммунной толерантности посредством нескольких различных механизмов, в частности, уменьшает адгезию лимфоцитов к стенкам сосудов и инфильтрацию ими опухоли [17], ухудшает функцию дендритных клеток [18]. Ингибирование VEGF нормализует состояние локальной сосудистой сети, усиливает активность Т-лимфоцитов и инфильтрации ложа опухоли [17, 20]. В связи с этим комбинированное применение антител против PD-L1 и анти-VEGF препарата (бевализумаба) может усилить противоопухолевый иммунный ответ, приводя к более стойкому клиническому эффекту. В исследованиях II фазы изучается эффективность применения сочетания атезолизумаба с бевализумабом и режимом химиотерапии FOLFOX при солидных опухолях; комбинации атезолизумаба с бевализумабом в сравнении с монотерапией атезолизумабом или монотерапией сунитинибом при почечноклеточном раке.

Ингибирование PD-L1 предотвращает инактивацию цитотоксических Т-лимфоцитов, способствует восстановлению их активности и усиливает реакцию иммунной системы на опухоль. При этом в здоровых тканях организма сохраняется иммунный гомеостаз (за счет сохранного взаимодействия PD-1 с PD-L2).

В настоящее время ингибиторы PD-L1, в частности атезолизумаб, интенсивно изучаются как в монорежимах, так и в сочетаниях с таргетными препаратами других групп и химиотерапией при опухолях разных локализаций и молекулярных подтипов. Атезолизумаб разрешен к применению в США при раке мочевого пузыря и проходит рассмотрение по ускоренной процедуре FDA для применения при раке легкого.

Литература

- Chen D., Mellman I. Immunity. 2013; 39: 1-10.
- Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Nature. 2011; 480: 480-9.
- Merrelli B. et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2014; 89: 140-65.
- Pardoll D.M. Nature Rev Cancer. 2012; 12: 252-64.
- Andersen M.H. Cancer Immunol Immunother. 2012; 61: 1289-97.
- Chen D., Irving B., Hodi F. Clin Cancer Res. 2012; 18: 6580-6587.
- Hanahan D., Weinberg R. Cell. 2011.
- Nelson D. et al. J. Immunol. Res. 2014.
- Quesada S., Peggs K. Br. J. Cancer. 2013.
- Choueiri T.K. et al. Annals of Oncology 25(11): 2178-84, 2014.
- Herbst R.S. et al. ASCO. 2013.
- Yamamoto R. et al. Cancer Sci. 2009; 100: 2093-100.
- Irving B.A. et al. Soc Immunother Cancer. 2013.
- Vannemann M., Dranoff G. Nature Rev Cancer. 2012; 12: 237-50.
- Liu C. et al. Clin Cancer Res. 2013; 19: 393-403.
- Pollack B.P. et al. Clin Cancer Res. 2011; 17: 4400-13.
- Bouzin C. et al. J Immunol. 2007; 178: 1505-11.
- Huang Y. et al. Blood. 2007; 110: 624-31.
- Keir M. et al. Annu. Rev. Immunol. 2008.
- Shrimali R.K. et al. Cancer Res. 2010; 70: 6171-80.

Подготовила Катерина Котенко



А.А. Ковалев

Иммунобиология и иммунотерапия рака

В последние несколько лет мы становимся свидетелями активного развития иммунотерапии онкологических заболеваний. Объемный взгляд на эту проблему представил главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев.

? Вопросы иммунобиологии рака в медицинской литературе обсуждаются давно. Почему сегодня резко возрос интерес к этой проблеме?

— Действительно, роль иммунитета в возникновении рака активно обсуждается с середины 50-х годов прошлого столетия, когда лауреат Нобелевской премии, сэр Фрэнк Макферлен Бернет опубликовал теорию «иммунотолерантности и иммунного надзора». Согласно этой теории появление раковых клеток в организме является следствием иммунодефицита. Такая точка зрения привела к появлению огромного количества методов «стимуляции иммунной системы». Некоторые из этих методов, несмотря на их очевидную неэффективность, продолжают использоваться до сих пор.



К концу XX века появились доказательства того, что иммунная система может как стимулировать, так и тормозить рост опухолевой клетки. В 2000 году Гэвин Данн, объединив теории канцерогенеза и иммунобиологии, сформулировал так называемую концепцию иммуноредактирования (immunoeediting). Она известна как концепция «3Е» и предполагает, что существуют три варианта отношений между раковыми клетками и клетками иммунной системы: равновесие (equilibrium), элиминация (elimination) и ускользание (escape).

В 2011 году в журнале «Cell» Дуглас Хананган и Роберт Вейнберг опубликовали знаменитую статью «Hallmarks of cancer: the next generation», в которой продолжили описание фундаментальных признаков опухолевого роста, начатое ими в 2000 году. В этой статье окончательно признана роль иммунной системы в жизнедеятельности раковой клетки.

Известны разные типы иммунных процессов с участием различных компонентов иммунной системы (как клеточных, так и гуморальных) для обнаружения и уничтожения опухолевых клеток. Основные события происходят в лимфатических узлах и тканях опухолевого микроокружения. Именно здесь расположены условные иммунные контрольные точки (immune checkpoints), которые являются объектом пристального изучения.

? Что представляют собой иммунные контрольные точки и какие процессы в них происходят?

— Стоп-контроль в контрольных иммунных точках является частью регулирующей системы, которая в физиологических условиях защищает организм от разрушающих аутоиммунных реакций. В норме здесь происходят процессы торможения апоптоза и функций Т-лимфоцитов. В этих же точках наблюдается активация Т-лимфоцитов для борьбы с генетически чужеродными клетками.

Кстати, Т-лимфоциты — это очень агрессивные, можно сказать, «яростные» клетки, которые способны разрушить любую ткань нашего организма. Их называют «пехотинцами иммунной системы». Удивительно, что, несмотря на открытие явления фагоцитоза Ильей Мечниковым (который за это открытие был удостоен Нобелевской премии в 1908 году), важность клеточного звена иммунитета недооценивали на протяжении более 60 лет, а сам термин «лимфоцит» не упоминался в журналах по иммунологии до 1958 года. Это уже позже, в 1961 году, профессором Жаком Миллером были описаны Т- и В-фракции лимфоцитов. Сегодня же именно на влиянии на лимфоциты построены новейшие стратегии лечения рака.

Напомним, что биологический смысл иммунитета — это обеспечение генетической целостности организма на клеточном и молекулярном уровнях. Собственно, развитие иммунитета обусловило возможность существования сложно организованных многоклеточных организмов. С этой точки зрения

задачами иммунной системы являются не только распознавание и удаление бактерий и вирусов (инфекционный иммунитет), но и элиминация генетически чуждых организму раковых клеток (противоопухолевый иммунитет).

Как это происходит? В цитоплазме и на мембране раковой клетки, а также в окружающем ее внеклеточном пространстве находятся опухолевые антигены, которые представляют собой белки — продукты жизнедеятельности клетки. Большинство этих белков являются аномальными, связанными с мутациями протоонкогенов и генов-супрессоров. Существуют опухолеспецифические антигены, которые присутствуют исключительно в опухолевых клетках, а также антигены, ассоциированные с опухолью, которые представлены и в опухолевых, и в нормальных клетках. Важно то, что любой генетически аномальный белок, продуцируемый опухолевой клеткой, может выступать в качестве антигенного вещества и вызывать иммунный ответ.

После высвобождения опухолевые антигены захватываются дендритными и антиген-презентирующими клетками, которые далее активируются, дифференцируются и созревают. В лимфатическом узле антиген-презентирующие клетки, контактируя с наивными Т-лимфоцитами, активируют их. Активированные Т-лимфоциты мигрируют в опухоль. После распознавания клеток опухоли Т-лимфоцит их разрушает. Этот процесс становится возможным, если количество активированных Т-лимфоцитов является достаточным, время их жизни продолжительным и существуют анатомические/физиологические условия для проникновения Т-лимфоцита из лимфатического узла в микроокружение опухоли.

В свою очередь раковая клетка использует все возможные механизмы для ускользания от иммунного надзора. При иммуногенной смерти раковой клетки выделяется большое количество аномальных белков, достаточное для инициации иммунного ответа. Однако если происходит толерогенная гибель клетки — отсутствуют сигналы для созревания лимфоцитов, и презентация «слабых» антигенов приводит к Т-клеточной анергии, а также производству регуляторных Т-клеток, подавляющих эффекторные Т-клетки.

Ускользание опухолевых клеток от иммунного надзора регулируется многочисленными стимулирующими и ингибирующими факторами. Опухолевая иммунотолерантность поддерживается иммуносупрессивными цитокинами, хемокинами и метаболитами, которые синтезируются раковыми клетками и клетками опухолевого микроокружения на протяжении всего иммунного каскада, во всех иммунных контрольных точках. Раковая клетка способна заблокировать процесс активации Т-лимфоцитов на разных этапах.

? Что важно знать онкологу о подавлении иммунного ответа опухолевыми клетками?

— О стимулирующих и ингибирующих иммунный каскад факторах известно много, однако наиболее интересными оказались две точки: ось CD80 — CTLA4 и ось PD-1/PD-L1. Эти рецепторы и лиганды участвуют в процессах как активации, так и ингибиции Т-лимфоцитов.

Дело в том, что Т-лимфоцит подвергается действию множества сигналов. Во время основного иммуногенного сигнала происходит распознавание опухолевых антигенов с помощью Т-клеточного рецептора (TCR). Это приводит к активации Т-лимфоцита. Через 48-72 ч на поверхности лимфоцита экспрессируется рецептор CTLA4, который связывается с рецептором CD80 антиген-презентирующей клетки. Связывание второго рецептора приводит к подавлению активации Т-лимфоцита и раннему естественному ингибированию иммунного ответа. Все перечисленные события происходят в лимфатическом узле.

Следует помнить о том, что это — очень важный процесс, защищающий нормальные ткани нашего организма от аутоиммунного повреждения. Однако этот же механизм, подавляющий функцию активированного Т-лимфоцита, приводит и к выживанию раковой клетки. При поздних стадиях иммунного ответа (уже не в лимфатическом узле, а в микроокружении опухоли) раковые клетки могут инактивировать Т-лимфоцит через ось PD-1/PD-L1.

Вначале активация Т-лимфоцита опухолевым антигеном происходит через TCR. Затем на опухоль-ассоциированном лимфоците наблюдается экспрессия рецептора PD-1. Функциональная роль рецептора PD-1 в инактивации Т-лимфоцитов велика: эти рецепторы экспрессируются на опухоль-ассоциированных Т-лимфоцитах, а также на В-клетках, естественных киллерах, моноцитах и дендритных клетках.

Рецептор PD-1 связывается с лигандом PD-L1, который в большом количестве выделяется клетками опухоли и иммунными клетками опухолевого микроокружения — в результате наступает инактивация Т-лимфоцита (апоптоз) и его запрограммированная смерть. В итоге естественный охранный механизм, приобретенный организмом в процессе эволюции, искажается для выживания раковых клеток. Таким образом, в иммунных контрольных точках происходят важные с точки зрения канцерогенеза события. Именно здесь реализуется основной механизм иммунного ускользания, который описал Г. Данн в концепции «3Е».

Оказалось, что на весь процесс можно повлиять с помощью моноклональных антител, которые способны блокировать соответствующие рецепторы. Первый клинический успех достигнут в 2011 году. Он был связан с впечатляющими результатами применения ингибитора CTLA4. Можно говорить о том, что именно с этого момента начался ренессанс иммунотерапии рака.

? Чем отличаются современные методы иммунотерапии опухоли от ранних попыток создания вакцин против рака?

— Первым и одновременно очень эффективным методом иммунотерапии опухолей была вакцина Вильяма Коли, предложенная в 1891 году. Ученый готовил ее на основе бактерий *Serratia marcescens* и *Streptococcus pyogenes*, полученных из прогнившего мясного фарша, и вводил внутривенно онкологическим пациентам, преимущественно при саркомах мягких тканей. В. Коли не знал, что лечит пациентов иммуноцитокинами — фактор некроза опухоли (TNF) и его эффекты Ллойд Олд открыл только в 1975 году.



Проведенный в 1999 году ретроспективный анализ продемонстрировал, что в группе из 128 пациентов, получавших вакцину Коли, медиана выживаемости составила 8,9 года, а у 1675 больных контрольной группы — 7,0 года. При этом 10-летняя выживаемость у пациентов, получавших вакцину, достигала 50% (по сравнению с 38% в контрольной группе). Как отметил исследователь компании Amgen Чарли Стернс, «...то, что Коли тогда сделал для лечения больных саркомой и меланомой, было лучше, чем то, что мы делаем для этих же пациентов сегодня».

В настоящее время фармацевтические компании пытаются создать современную версию вакцины Коли (например, вакцина Martha Tracy, MBVax). Изучались и другие подходы к вакцинотерапии. Так, Дональд Мортон в 1960 году начал лечить больных меланомой с помощью инъекций вакцины БЦЖ (бацилла Кальметта — Герена). Сегодня этот метод используется в адъювантной иммунотерапии поверхностного рака мочевого пузыря.

На дальнейшее развитие иммунотерапии рака повлияли научные открытия, датирующиеся второй половиной XX века. Основными исследуемыми методами иммунотерапии были цитокины, интерлейкины, интерфероны. Впервые о противоопухолевом эффекте интерферонов у больных лейкемией в 1984 году сообщил Джордж Кесада из Техасского университета.

Сегодня иммунотерапия рака включает применение противоопухолевых вакцин, агонистических антител для костимуляторных рецепторов, иммуностимулирующих цитокинов, интерферонов, интерлейкинов, факторов некроза опухолей, колониестимулирующих факторов, факторов роста, онколитических вирусов, ЛАК-терапии, клеточную терапию.

Выделяют активные, пассивные и иммуномодулирующие виды иммунотерапии. Активная иммунотерапия увеличивает способность собственной иммунной системы пациента распознавать опухолевые антигены и формировать иммунный ответ. Методы пассивной иммунотерапии для формирования иммунного ответа предполагают введение экзогенно произведенных компонентов (лимфоциты или антитела).

Иммуномодулирующие стратегии не нацелены на специфические опухолевые антигены, а повышают общую иммунологическую реактивность и предназначены для усиления противоопухолевых иммунных реакций.

Методы активной иммунотерапии используются в клинической практике в течение длительного времени. Существует концепция, заключающаяся в том, что иммунная система может быть активирована искусственно, например, с помощью противоопухолевых аутовакцин. Для создания таких вакцин экстракт собственных антиген-презентирующих дендритных клеток пациента обрабатывается РНК, полученной из клеток опухоли. Предполагается, что подобные вакцины будут повышать адаптивный иммунитет против опухолевых антигенов.

Успешность испытаний аутовакцин на животных не всегда подтверждается в клинической практике. Возможно, это связано с нестабильностью генома опухолевых клеток, бесконечными мутациями и многочисленными изменениями в эпитопах (нео-антигенах), что не позволяет активированному Т-лимфоциту распознать клетку, несущую совершенно новые антигены. Таким образом, раковая клетка работает по принципу: «поймай меня, если сможешь...»

Современная эпоха иммуноонкологии началась с одобрения Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) противоопухолевой вакцины Sipuleucel-T в 2010 году и ингибитора белка CTLA4 моноклонального тела ипилимумаба в 2011 году. В течение последующих 5 лет был совершен качественный рывок: на фармацевтическом рынке появился новый ингибитор рецептора CTLA4 тремелимуаб, а также ингибиторы PD-1 и его лигандов PD-L1 – атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб.

Биологический смысл этой стратегии заключается в том, чтобы заблокировать ингибирующие рецепторы CTLA4 и PD-1, которые раковые клетки используют для инактивации и апоптоза Т-лимфоцита. Анти-CTLA4, анти-PD-1/PD-L1 антитела препятствуют гибели Т-лимфоцитов, приводят к их активации и пролиферации, а также к источению опухолю-ассоциированных моноцитов/макрофагов (Treg и к FcγRIIIA) в опухолевом микроокружении. Механизм ингибирования этих препаратов избирательный, в отличие от механизма действия других цитокинов (например, IL-2). Клинические наблюдения демонстрируют, что подобная стратегия очень эффективна.

Следует отметить, что оба терапевтических подхода (анти-CTLA4 и анти-PD-1/PD-L1 антитела) не лишены недостатков. В первую очередь это касается токсичности препаратов. Блокада рецепторов CTLA4 (ипилимуаб, тремелимуаб) происходит в лимфатических узлах по всему телу. Это приводит к активному воспалению и длительной активации Т-лимфоцитов, которые повреждают любые здоровые ткани организма в результате аутоиммунного процесса. Таким образом, терапия анти-CTLA4 антителами не только ассоциируется с противоопухолевым эффектом, но и сопровождается выраженной гастроинтестинальной и другими видами токсичности (диарея, боль в животе, метеоризм, повышение температуры тела, учащенное дыхание, проблемы с мочеиспусканием, гипотиреоз).

Поскольку блокада PD-1/PD-L1 (атезолизумаб, пембролизумаб, ниволумаб, дурвалумаб) происходит в самой опухоли, в ее микроокружении, подобные осложнения во время терапии не являются характерными.

Эта стратегия также может быть использована у пожилых и ослабленных пациентов.

Все ли пациенты будут одинаково хорошо отвечать на иммунотерапию? Существуют ли предиктивные маркеры, которые могут предсказать вероятный клинический ответ?

– По моему убеждению, необходимо выявление предиктивных маркеров перед планированием любого вида противоопухолевой терапии – слишком уж высока цена эмпирической ошибки с точки зрения соотношения эффективности и токсичности. Стратегия иммунотерапии не является исключением. Не все новообразования будут отвечать на этот вид лечения, поскольку существуют высокоиммуногенные и низкоиммуногенные опухоли.

Например, все гемобласты, почти все опухоли у детей и большинство опухолей у взрослых не являются высокомутативными (а значит – иммуногенными). Опухоли, обладающие повышенной мутагенностью, характеризуются микросателлитной нестабильностью. К таковым относятся рак легкого, правой половины ободочной кишки, эндометрия, желудка, тонкого кишечника, меланомные опухоли кожи. Опухоли этих локализаций с высокой вероятностью будут отвечать на иммунотерапию.

Ожидается, что опухоли головы и шеи, мочевого пузыря, яичника, поджелудочной железы, трижды негативные опухоли грудной железы, гепатоцеллюлярная карцинома также будут объектами анти-CTLA4 и анти-PD-1/PD-L1 терапии. Однако, учитывая факт антигенной эволюции и иммунной неоднородности опухолевых клеток, селекция пациентов перед началом иммунотерапии обязательна.

Сегодня существует множество методов определения иммунограммы онкологического пациента. Наиболее доступным считается выявление циркулирующих иммунных биомаркеров в периферической крови с помощью флуоресцентной проточной цитометрии. В то же время исследование только уровней циркулирующих растворимых протеинов (маркеров иммунологической реактивности), аутоантител, хемокинов, количества опухоли-специфических Т-лимфоцитов, регуляторных Т-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, а также циркулирующей ДНК и циркулирующих опухолевых клеток оказывается недостаточным. Поскольку микроокружение опухоли играет решающую роль в достижении эффективности иммунотерапии, при прогнозировании результатов лечения необходимо оценивать состояние местного иммунитета, иммунных клеток в микроокружении опухоли – в первую очередь выявлять экспрессию белка PD-L1 (которая может варьировать в пределах от менее 1% до более 90%). Естественно, это требует проведения биопсии опухоли или изучения операционного материала. К сожалению, экспрессия PD-L1 не всегда коррелирует с частотой клинических ответов, поскольку этот показатель не является постоянным и изменяется с течением времени.

Возможно, в ближайшем будущем для проведения иммунотерапии мы будем ориентироваться не на один, а на множество тканевых иммунных маркеров. Наиболее перспективными являются тканевые маркеры PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, CD137, OX-40, CD40. Так или иначе, сегодня становится очевидным, что молекулярное профилирование тканей для проведения персонализированной терапии рака должно включать определение иммунных характеристик опухолевого микроокружения, а именно выявление индивидуальных механизмов иммунной супрессии. Сегодня для этих целей можно использовать метод иммуногистохимии, однако вскоре будет доказано преимущество именно геномных исследований.

Например, к настоящему времени обнаружены как минимум 6 иммунозависимых генов (посредством изучения мРНК), существует геномная панель из 84 генов, которые связаны с функцией иммунной системы и могут предсказать реакцию на иммунотерапию у пациентов с меланомой. Уровни CD8 и интерферона-γ в Т-лимфоцитах также прогнозируют хороший ответ на лечение.

Похоже, что внедрение молекулярного профилирования иммунной системы при проведении противоопухолевой терапии является перспективой ближайшего будущего.

Какое место занимает сегодня иммунотерапия в комбинированном и комплексном лечении онкологического пациента?

– Вероятно, иммунотерапия не сможет полностью заменить стратегию комбинированного и комплексного лечения опухолей. Главный тезис онкологии – мультиmodalное лечение – останется актуальным.

Активная иммунотерапия с использованием антител против CTLA4, PD-L1 и PD-1 будет наиболее эффективной на ранних стадиях онкологического процесса или во время торпидной стадии заболевания, когда рост опухоли в целом контролируется. По-видимому, наибольшей эффективности иммунотерапии можно достичь при минимальной остаточной опухолевой болезни – то есть в адьювантном режиме после завершения радикального этапа лечения. Основными ее задачами будут распознавание и элиминация «дремлющих» микрометастазов, находящихся в состоянии иммунологического покоя и равновесия (фаза equilibrium по Г. Данну).

Попытки использовать иммунотерапию при поздних стадиях онкологического процесса, на этапе метастатической прогрессии, оказались менее успешными. Объяснением этому может быть геномная нестабильность, генетическая и антигенная разнородность метастазов, а также выраженное иммуносупрессивное влияние тканей опухоли на иммунную систему на поздних стадиях канцерогенеза.

Безусловно, пациенты с распространенными стадиями опухолевой болезни требуют более активного комбинированного лечения. Совершенно оправданно сочетание иммунотерапии с циторедуктивными операциями (которые обеспечивают снижение супрессивного влияния на иммунную систему больших опухолевых масс), а также сочетание иммунотерапии с лучевой терапией (которая изменяет микроокружение опухоли, индуцирует иммуногенную гибель раковых клеток, увеличивает инфильтрацию опухолевых тканей эффекторными клетками, инициирует абскопальный эффект). Комбинация иммунотерапии с химиотерапией индуцирует иммуногенную гибель раковых клеток и повышает частоту созревания Т-лимфоцитов.

Много ли остается неизученных вопросов? Насколько перспективным представляется дальнейшее развитие активной иммунотерапии рака?

– В настоящее время активная иммунотерапия рака является важным дополнением к стандартным методам лечения, хотя нерешенных проблем остается много. В первую очередь к таким проблемам относятся вопросы вторичной иммунологической резистентности, теоретические и клинические доказательства целесообразности использования комбинации иммунотерапии с циторедуктивными операциями, лучевой терапией, химиотерапией, таргетной терапией, антиангиогенной терапией, цитокинами, ингибиторами иммуносупрессии, иммуностимулирующими антителами.

С целью достижения быстрых и устойчивых ответов, преодоления опухоли-ассоциированной иммуносупрессии должны быть разработаны оптимальные комбинации антигенов, адьювантов и средств доставки. Это является сложной междисциплинарной задачей, хотя поразительные клинические результаты уже получены.

Действительно, сегодня мишенью терапии является не сама раковая клетка (как оказалось, этот путь недостаточно эффективен). В настоящее время мы можем уничтожать раковые клетки, влияя на опухолевое микроокружение за счет мобилизации иммунной системы, воздействуя на адаптивный или врожденный иммунитет. Весь опыт эволюции свидетельствует, что только так можно добиться массовой гибели биологических видов (в нашем случае – диссеминированных раковых клеток) – не влияя на конкретную особь, а создавая невыносимые условия для ее выживания.

Разработка новых иммунотерапевтических препаратов в онкологии включает создание широкого спектра лекарственных средств, воздействующих на микроокружение раковой клетки: антител, пептидов, малых молекул, адьювантов, цитокинов, онколитических вирусов и препаратов для клеточной терапии.

Некоторые ученые сегодня говорят о начале «эры иммунотерапии». Пожалуйста, прокомментируйте это заявление.

– В последние несколько лет иммуноонкология превратилась в самостоятельную специальность, ее потенциал увеличивается с каждым годом. В настоящее время у нас есть достаточно оснований утверждать, что в ближайшем будущем иммунотерапия станет основной составляющей комбинированного лечения онкологических заболеваний. Можно говорить о том, что мы читаем не новую главу, а начинаем новую книгу о терапии рака.

Подготовила Катерина Котенко

ПРЕСС-РЕЛИЗ

ESMO-2016:

применение вемурафениба при различных видах опухолей с мутацией BRAF V600 обеспечивает положительные клинические результаты

По итогам клинических исследований II фазы, посвященных изучению применения вемурафениба у пациентов с BRAF-положительными опухолями поздних стадий, которые ранее получали лечение, этот препарат эффективен при разных видах опухолей с мутацией BRAF V600, но не демонстрирует эффективности у пациентов без мутации V600.

После лечения, продолжавшегося в среднем 1,9 мес (от 0,2 до 11 мес), противоопухолевая активность вемурафениба была установлена при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), волосатоклеточном лейкозе и прочих опухолях с мутацией BRAF V600, в то время как у пациентов без данной мутации терапевтическая активность не выявлена.

Вемурафениб одобрен для применения у больных с меланомой с мутацией BRAF V600. Кроме того, препарат продемонстрировал свою активность при немеланомных опухолях с мутацией BRAF V600E, частота которых составляет менее 5%.

Результаты второго масштабного исследования ACSE, посвященного применению вемурафениба, на последнем конгрессе ESMO представил Jean-Yves Vlay (Centre Leon Berard, Франция). Данное исследование является частью усилий, прилагаемых Национальным институтом рака во Франции (INCa), которые направлены на избежание использования препаратов вне показаний и обеспечение безопасного и контролируемого проведения таргетной терапии.

В исследовании II фазы были включены пациенты с различными видами рака поздних стадий, у которых применение стандартной терапии не увенчалось успехом. Все больные имели мутацию BRAF, которая была идентифицирована с использованием молекулярно-генетических платформ INCa. У более чем 1500 пациентов был выполнен скрининг на наличие мутаций в 96 центрах по всей территории Франции. Из них были отобраны 78 больных с BRAF-положительными опухолями с мутацией в положении V600 и без нее; пациенты получали вемурафениб в дозе 960 мг 2 раза в сутки.

Одна группа состояла из больных с различными BRAF V600-положительными опухолями, включая НМРЛ, рак яичников, мочевого пузыря, щитовидной железы, предстательной железы, холангиокарциному, саркому и опухоли стромы желудочно-кишечного тракта, множественную миелому, хронический лимфолейкоз и волосатоклеточный лейкоз. Во вторую группу входили пациенты с различными опухолями без мутации BRAF V600 (экзон 11, 15) и с иными мутациями BRAF.

Конечной точкой эффективности в исследовании препарата служила частота объективного ответа, которую оценивали каждые 8 нед по критериям RECIST для солидных опухолей и по специфическим критериям для меланомы, хронического лимфолейкоза и волосатоклеточного лейкоза. Средний возраст больных, включенных в исследование, — 67 лет (от 18 до 84), из них 51% составили женщины. Анализ данных 56 пациентов предусматривал определение мутационного статуса и типа рака.

В группе больных с BRAF V600-положительным статусом у 31 пациента с НМРЛ частота объективного ответа (ЧОО) составила 43%, из них у 13 пациентов был достигнут частичный ответ (ЧО), у 6 участников отмечалась стабилизация заболевания (СЗ), у 7 — прогрессирование заболевания (ПЗ), 4 пациента умерли, в отношении 1 больного данные отсутствуют. У всех пациентов (n=4) с волосатоклеточным лейкозом ЧОО составила 100%, у 2 больных отмечался ЧО на терапию и у 2 пациентов — СЗ. Один пациент с саркомой умер. Из 2 больных с холангиокарциномой один пациент умер, и у одного зарегистрирована СЗ. Из 3 пациентов с раком щитовидной железы у одного больного наблюдалась СЗ, у 2 — ПЗ.

В группе пациентов с различными BRAF V600-положительными опухолями оценка проводилась у 5 из 6 больных. Так, ЧОО составила 60%, у 3 участников отмечался ЧО, у 2 — СЗ. У всех 6 пациентов с опухолями без мутации в положении V600 наблюдалось прогрессирование заболевания.

Терапия вемурафенибом хорошо переносилась, наиболее частыми побочными эффектами ≥ 3 степени были проявления, связанные с токсичным воздействием на кожу и желудочно-кишечный тракт.

Во время обсуждения представленных результатов профессор Caroline Dive отметила, что ингибирование RAF у пациентов с колоректальным раком и мутацией BRAF оказалось неэффективным. Большинство мутаций BRAF стимулируют активность B-Raf киназы и MEK, в то время как некоторые мутации BRAF (D594G, G446E, D287H) уменьшают активность MEK и могут активировать дикий тип киназы C-Raf сигнального пути ERK на фоне приема вемурафениба. Поскольку результаты лечения пациентов без мутации V600 оказались хуже исходно ожидаемых, важно исследовать у таких больных RAS и другие пути регуляции, влияющие на BRAF. Профессор С. Dive также подчеркнула, что ЧОО при НМРЛ составляет 43%, и это обнадеживает, но ключевым фактором все же является продолжительность ответа. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,9 мес, максимально — 8 мес, потому остается открытым вопрос: если все клеточные клоны с мутацией V600 ликвидированы, почему опухоль продолжает расти? Возможно, целесообразно применить комбинированный подход к терапии.

Национальная программа скрининга мутации BRAF позволила ускорить получение доступа к лечению вемурафенибом для многих пациентов. В то время как вемурафениб продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность у больных с НМРЛ, волосатоклеточным лейкозом и другими опухолями с мутацией BRAF V600, у пациентов без мутации V600 препарат оказался неэффективным.

www.esmo.org

Перевела с англ. **Екатерина Марушко**

Можливості сучасного протезування молочної залози в межах державної програми

Жовтень визнаний Всесвітнім місяцем боротьби проти раку грудей – таке рішення було прийняте Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 1993 р. Крім того, щорічно 15 жовтня в 44 країнах світу проводиться Всесвітній день боротьби з раком молочної залози – найбільш поширеним онкологічним захворюванням серед жінок. Починаючи з 2005 р. в Україні таким днем вважається 20 жовтня.

Більшість жінок, які завершили хірургічне лікування, потребують відновлення зовнішнього вигляду молочних залоз. Не всі жінки мають змогу або бажання провести реконструктивні операції; доступ до сучасного протезування – один з важливих аспектів реабілітації жінок і невід'ємна складова державної програми.



Щорічно в жовтні проводяться заходи з метою нагадати жінкам, що найкраща профілактика – це регулярні обстеження і здоровий спосіб життя. Мамографія може виявити пухлини до того, як вони почнуть проявлятися клінічно. Першу мамографію жінки повинні зробити у 40 років. Після 40 років мамографію проводять кожні два роки, а після 50 – щорічно. Жінкам, які не досягли 40 років, рекомендують ультразвукове дослідження (УЗД) молочних залоз.

На жаль, не кожна жінка розуміє важливість регулярного обстеження молочних залоз з метою первинної профілактики та діагностування раку. Тому досить часто жінки звертаються по допомогу, коли вже неможливо провести органозберігаюче лікування. Якщо на I стадії захворювання можна виконати хірургічне втручання зі збереженням форми й зовнішнього вигляду молочної залози, то лікувальна стратегія на II, III та IV стадії полягає в проведенні комплексного лікування, одним з важливих етапів якого зазвичай є розширене хірургічне втручання.

Українська держава взяла на себе зобов'язання допомогти жінкам, які перенесли хірургічне лікування: після закінчення двомісячного строку жінка має право на безкоштовне протезування. Така допомога жінкам – не тільки хворим, а й тим, які успішно закінчили лікування, – як забезпечення соціальної і психологічної реабілітації, безумовно, має велике значення.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Науково-виробничий центр «Альма» бере активну участь у державних соціальних програмах, БЕЗКОШТОВНО надаючи жінкам, які перенесли мастектомію, секторальну резекцію молочної залози, квадрантектومیю, протези молочної залози німецького виробництва Атоена, а також ліфи для кріплення протезів і компресійні рукава (при лімфедемі) латвійського виробництва Tonus Elast.

Продукція Атоена, яка добре відома жінкам у Європі, лише нещодавно стала доступною в рамках державної програми протезування і для українських жінок. Ми прислухаємося до побажань жінок, тому врахували, що тип операції, кількість відсутньої тканини можуть відрізнятися. Завдяки нам жінки України мають можливість отримати не тільки звичайні екзопротези, а й секторальні протези, наявні в трьох різновидах. Сучасні протези не нагадуватимуть жінці про перенесену хворобу, оскільки вона почувається та виглядає природно, що суттєво покращує емоційний стан, збільшує бажання жити – а це найкраща профілактика рецидиву.

Якісна реабілітація є дуже важливим фактором для успішного лікування і збереження соціальної активності жінки. Ми нагадуємо жінкам про можливість, обов'язок і необхідність повернутися до нормального життя, попри всі перенесені негаразди. І неправда, що безкоштовний сир лише в мишоловці: ми допоможемо розвіяти цей поширений міф. Товариство з обмеженою відповідальністю «Науково-виробничий центр «Альма» забезпечить індивідуальний підхід та сучасну продукцію з чітким дотриманням усіх нормативних вимог. Уся продукція відповідає міжнародному стандарту ISO 9001, що гарантує її високу якість.

Товариство з обмеженою відповідальністю
«Науково-виробничий центр «Альма»
Адреса: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 32;
тел. (044) 483-01-05

Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена японскому ученому



В 2016 г. Нобелевской премии в области физиологии и медицины «за исследование механизмов аутофагии»

удостоился профессор Есинори Осуми из Японии. Третий год подряд японские ученые становятся лауреатами этой престижной премии.

Термин «аутофагия» был предложен в 1963 г. и переводится с греческого как «самопоедание». Благодаря этому механизму клетки способны избирательно уничтожать собственные поврежденные органеллы. В процессе аутофагии клетка получает питательные вещества и энергию, необходимые ей для дальнейшего функционирования, что позволяет организму адаптироваться к голоду и является одной из естественных защитных реакций. Как отмечено в пресс-релизе Нобелевской ассамблеи, открытия Е. Осуми стали ключом к пониманию фундаментальной важности аутофагии во многих физиологических процессах, таких как адаптация к голоданию или ответ на инфекцию.

Исследования профессора Е. Осуми

В середине 1950-х гг. было обнаружено существование лизосом — специализированных органелл, которые принимают активное участие в процессе деградации клеточных компонентов. В 1974 г. за открытие лизосом бельгийский ученый Кристиан де Дувэ был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине. Дальнейшие исследования, проводившиеся в 1960-х гг., показали, что внутри лизосом иногда обнаруживаются целые органеллы. Последующий биохимический и микроскопический анализ выявил новый тип органелл, переносящих клеточное содержимое непосредственно в лизосомы. К. де Дувэ назвал эти везикулы «аутофагосомами», а способность клетки обеспечивать деструкцию собственных элементов получила название «аутофагия».

Профессор Е. Осуми принимал активное участие в различных научно-исследовательских проектах, но после открытия собственной лаборатории в 1988 г. сосредоточил свои усилия на исследовании аутофагии, применяя модель дрожжевых клеток. Но как добиться того, чтобы аутофагосомы стали заметны в крошечных клетках дрожжей? Ученый рассудил, что если нарушить процесс деградации вакуоли, в то время как процесс аутофагии остается активен, аутофагосомы будут накапливаться и станут видимыми под микроскопом. С этой целью он культивировал мутантную культуру дрожжей, в которой отсутствуют ферменты вакуолярной деградации, и одновременно стимулировал процесс аутофагии, выращивая клетки в условиях дефицита питательных веществ. Этот эксперимент показал, что аутофагия присутствует в дрожжевых клетках. Благодаря усилиям ученого были выявлены и охарактеризованы ключевые гены, вовлеченные в этот процесс. Первая публикация Е. Осуми о результатах исследований увидела свет в 1992 г.

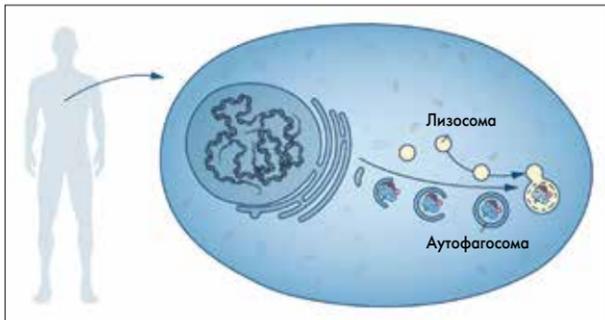


Рис. Формируясь из мембран эндоплазматической сети, аутофагосомы поглощают клеточное содержимое — например, поврежденные белки или органеллы. После этого аутофагосомы сливаются с лизосомами, где их содержимое расщепляется ферментами на более мелкие составляющие. Этот процесс обеспечивает клетки питательными веществами и строительными белками

Ученый предполагал, что аутофагия является одним из фундаментальных процессов и должна присутствовать в клетках млекопитающих. Позднее ему удалось показать, что аутофагия сопровождает жизнедеятельность любой нормальной клетки в обычных условиях и на этот процесс потенциально можно воздействовать. Основными стимулами к усилению процессов аутофагии в клетках могут служить нехватка питательных веществ, наличие в цитоплазме поврежденных органелл или частично денатурированных белков и их агрегатов. Аутофагия также может индуцироваться окислительным или токсическим стрессом. Сегодня известно, что для образования аутофагосом необходима активность многочисленных белков Atg-семейства (autophagosome-related proteins). Гомологи этих белков найдены у млекопитающих и растений.

Оригинальные методы исследования, разработанные Е. Осуми, сегодня используются другими лабораториями в изучении аутофагии при различных заболеваниях и определении генов, ответственных за этот процесс. Было показано, что значительная часть белковых структур, в замене которых нуждается человеческий организм, компенсируется за счет процессов внутриклеточной перестройки, в основе которой лежит аутофагия.

О лауреате



大隅 良典

Есинори Осуми (Yoshinori Ohsumi) — японский биолог, родился 9 февраля 1945 года в г. Фукуока — столице одноименной префектуры на о. Кюсю (Япония), был младшим из четырех братьев. Учился в Университете Токио, где в 1974 г. получил ученую степень (PhD). Изначально молодой ученый интересовался химией, но впоследствии

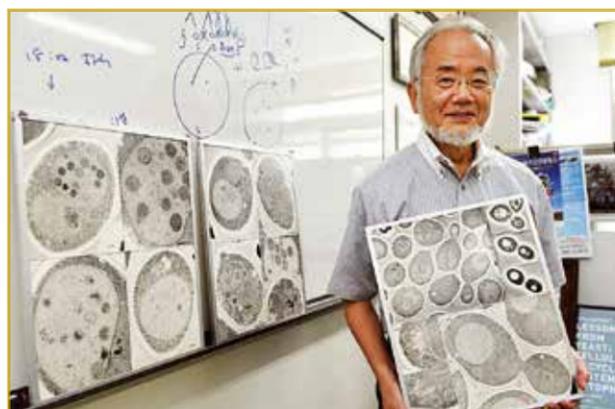
переключился на исследования в области клеточной и молекулярной биологии. В 1974-1977 гг. проходил постдокторантуру в Университете Рокфеллера в Нью-Йорке (США).

В 1977 г. Е. Осуми вернулся в Японию и стал научным сотрудником в Университете Токио; в 1986 г. начал преподавательскую деятельность, с 1988 г. — в качестве доцента. В 1996 г. был назначен на должность профессора Национального института фундаментальной биологии в г. Окадзаки, параллельно активно вел научные исследования. С 2004 по 2009 г. он также занимал должность профессора в Высшем университете передовых исследований в г. Хаяма. Начиная с 2009 г. он совмещал должности почетного профессора в указанных выше учебных заведениях с должностью профессора в Институте интегративных исследований Токийского технологического института. После своей отставки в 2014 г. занял должность профессора в Институте инновационных исследований Токийского технологического института. В настоящее время Е. Осуми возглавляет научно-исследовательское подразделение клеточной биологии в Институте инновационных исследований Токийского технологического института и является почетным профессором этого учебного заведения.

В проведении исследований ученый активно сотрудничает со своей супругой Мариико (Mariko Ohsumi) — профессором частного университета «Тейко» (Teikyo University of Science) в г. Токио, которая является соавтором многих его научных работ. Помимо исследований, своим самым любимым занятием 71-летний ученый называет чтение научных статей.

Аутофагия: настоящее и будущее

По мнению членов Нобелевского комитета, исследование аутофагии обеспечивает глубокое понимание биологических процессов, лежащих в основе онкологических заболеваний, инфекций, сахарного диабета 2 типа, болезней Хантингтона и Паркинсона. Наиболее выраженную, хотя все еще малоизученную роль нарушения аутофагии играют в развитии миопатий и нейродегенеративных заболеваний. Так, при болезни Альцгеймера в отростках нейронов пораженных участков мозга наблюдается накопление незрелых аутофагосом, которые не транспортируются к телу клетки и не сливаются с лизосомами. При интенсификации процессов аутофагии клетки разрушаются, а их место занимает соединительная ткань; подобные нарушения являются одной из причин развития сердечной недостаточности. Пониженная активность



аутофагии может приводить к воспалительным процессам, если части мертвых клеток не удаляются. Мутации в генах, кодирующих процесс аутофагии, могут вызвать генетические заболевания. При инфекционных заболеваниях аутофагия позволяет устранять внутриклеточные бактерии и вирусы. Кроме того, этот процесс способствует развитию эмбриона и дифференцировке клеток; клетки также используют аутофагию для компенсации отрицательных последствий старения. В настоящее время проводятся интенсивные исследования, посвященные разработке новых лекарственных препаратов, которые смогут воздействовать на процесс аутофагии при различных заболеваниях.

По словам Е. Осуми, во времена, когда он только начинал исследования, во всем мире ежегодно появлялось не более 20 научных статей, посвященных аутофагии. В настоящее время это направление исследований активно развивается, ежегодно появляется более 5000 новых публикаций, что свидетельствует о стремительном прогрессе. Тем не менее процесс аутофагии нельзя назвать тщательно изученным. «У нас остается еще много вопросов. Даже сейчас у нас больше вопросов, чем когда я начинал», — отметил Е. Осуми в интервью Нобелевскому сайту.

Явление аутофагии известно более 50 лет, но ее фундаментальное значение в области физиологии и медицины было признано только благодаря работам Е. Осуми. Фактически работы ученого привели к смене парадигмы, полностью изменив взгляд на ранее непопулярное научное направление.

3 октября премьер-министр Японии Синдзо Абэ лично поздравил профессора Е. Осуми, выразив глубокое уважение к его достижениям и вкладу в развитие мировой науки. Он подчеркнул, что правительство Японии стремится поощрять внедрение инноваций во всех областях. «Мы будем и впредь твердо поддерживать творческие исследования в разных направлениях науки и всячески содействовать подготовке исследователей», — отметил он.

Е. Осуми стал 25-м японцем, удостоенным Нобелевской премии, а также четвертым японским лауреатом в области физиологии и медицины. Новость о присуждении премии как единственному лауреату в своей области застала ученого в собственной лаборатории. «Основное, что я могу сказать, — это очень большая честь. Также я хотел бы напомнить молодым людям, что не все могут стать успешными в науке, но очень важно достойно встретить этот вызов», — отметил Е. Осуми на пресс-конференции в г. Токио. По словам ученого, он мечтал о премии в юности, но потом перестал об этом думать — ведь, начав изучать аутофагию, он выбрал непопулярное направление исследований. Почему? Потому что конкуренция была минимальной, а ему совсем не нравится конкурировать.

В общей сложности в 2016 г. на Нобелевскую премию по физиологии и медицине было номинировано 273 ученых. 10 декабря в г. Стокгольме (Швеция) на официальной церемонии награждения Е. Осуми получит 8 млн шведских крон (около \$937 тыс.).

Ключевые публикации автора

1. Takeshige K., Baba M., Tsuboi S., Noda T. and Ohsumi Y. (1992). Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *Journal of Cell Biology* 119, 301-311.
2. Tsukada M., Ohsumi Y. (1993). Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Letters* 333, 169-174.
3. Mizushima N., Noda T., Yoshimori T., Tanaka Y., Ishii T., George M.D., Klionsky D.J., Ohsumi M. and Ohsumi Y. (1998). A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature* 395, 395-398.
4. Ichimura Y., Kirisako T., Takao T., Satomi Y., Shimonishi Y., Ishihara N., Mizushima N., Tanida I., Kominami E., Ohsumi M., Noda T. and Ohsumi Y. (2000). A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature*, 408, 488-492.

По материалам: www.nobelprize.org; www.japan.kantei.go.jp; www.japan.go.jp; www.theguardian.com

Подготовила Катерина Котенко

Опухоли поджелудочной железы и микроокружение. Новые научные данные

К настоящему времени накоплен массив разрозненных данных, посвященных метаболическим аспектам взаимодействия между опухолевыми клетками поджелудочной железы и клетками микроокружения. В основе этого взаимодействия лежит передача опухолевыми клетками целенаправленных сигналов, приводящих к изменению метаболизма клеток микроокружения в пользу клеток опухоли.

Избыток жировых клеток в микроокружении опухоли ухудшает прогноз и результаты химиотерапии [1]

У лиц с избыточной массой тела отмечается более высокий риск возникновения протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (ПАПЖ). Рост этой опухоли сопровождается выраженными структурными изменениями в окружающей ткани, в частности нарушением секреторной функции ацинарных клеток, инфильтрацией тканей иммунными клетками, избыточным образованием соединительной ткани или коллагена вокруг опухоли и повышенным накоплением компонентов внеклеточного матрикса.

Согласно результатам исследования J. Incio и соавт. (2016), адипоциты наряду с иммунными и звездчатыми клетками поджелудочной железы активируют процесс миграции нейтрофилов в микроокружение опухоли посредством стимуляции экспрессии интерлейкина (ИЛ-1 β) и активации рецептора ангиотензина первого типа (AT1). Накопление нейтрофилов увеличивает воспалительные и фиброзные реакции в опухолевой ткани, что способствует снижению эффективности химиотерапии и неблагоприятному прогнозу заболевания.

На экспериментальной модели животных исследователи наблюдали повышение фиброзной реакции в участках опухоли, окруженных большим количеством адипоцитов или расположенных рядом с жировой тканью. Показано, что фиброз является характерным признаком жировой ткани у людей, страдающих ожирением при ПАПЖ; накопление коллагена как компонента фиброзной реакции в непосредственной близости от жировых клеток является важной особенностью при ожирении. Обнаружено также, что инфильтрация адипоцитами микроокружения опухоли коррелирует с неблагоприятным прогнозом и неудовлетворительными результатами терапии. У лабораторных животных, страдающих ожирением, перфузия кровеносных сосудов определенного участка была значительно снижена. Ожирение также сопровождалось существенным

снижением концентрации 5-фторурацила в опухоли по сравнению с контрольной группой, что подтвердило снижение эффективности химиотерапии (рис. 1).

Предполагается, что хронический фиброз играет ключевую роль в ускорении роста опухоли и блокировании доставки препаратов. Тем не менее в предыдущих исследованиях медикаментозное ингибирование хронического фиброза приводило к увеличению иммуносупрессии, ускорению роста опухоли и снижению выживаемости. В противоположность этому J. Incio и соавт. выявили, что ингибирование основного профиброзного сигнального пути AT1 замедляет прогрессирование опухолевого роста у лабораторных животных. Авторы предполагают, что миграция ассоциированных с опухолью нейтрофилов и продукция ИЛ-1 β являются ведущими в регуляции роста опухоли, а изменения сосудистой перфузии за счет снижения кровяного давления играют менее значительную роль. Когда авторы уменьшали количество нейтрофилов или блокировали активность ИЛ-1 β соответствующими антителами, наблюдались существенные изменения в состоянии иммуносупрессивного микроокружения опухоли и замедлялось прогрессирование ПАПЖ. В экспериментальных исследованиях воздействие на сигнальный путь AT1 позволяло воздействовать также на другие процессы, связанные с этим сигнальным путем, такие как эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток или дифференцировка адипоцитов. Необходимо дальнейшее исследование роли фиброза в процессе развития и прогрессирования ПАПЖ, особенно при ожирении.

Заслуживают внимания и клеточные изменения, вызванные механическим воздействием адипоцитов. Баланс между внутренним и внешним механическим воздействием на клетку может регулировать апоптоз клеток, клеточную пролиферацию, адгезию и миграцию, и его нарушение может привести к повышению риска развития опухоли. Кроме того, давление, оказываемое компонентами твердых тканей микроокружения опухоли, может приводить к сжатию кровеносных сосудов, в результате чего дополнительно снижается перфузия.

J. Incio и соавт. показали, что лечение с применением блокатора AT1 лозартана может уменьшать механическое воздействие на клетки и замедлять рост ПАПЖ у лабораторных животных. Необходимы дополнительные исследования для определения типа переключения процессов транскрипции в условиях плотного микроокружения опухоли, характерного при ожирении. Нормализация состояния внеклеточного матрикса опухоли за счет уменьшения его жесткости может оказаться более эффективным и безопасным подходом к терапии, чем попытки удалить непосредственно компоненты стромы.

Также важно исследование взаимосвязи между адипоцитами и регуляцией стволовых клеток. Зрелые белые адипоциты отвечают на пищевые и гормональные сигналы через секрецию сигнальных протеинов. Предшествующие исследования указывают на то, что белая жировая ткань принимает участие в регенерации тканей и регулирует стволовые клетки, занимая центральное место во многих процессах при опухолевой прогрессии. Мезенхимальные или стромальные стволовые клетки вносят существенный вклад в образование адипоцитов. Установлено, что механическое напряжение также является пусковым механизмом для развития некоторых популяций стволовых клеток.

Дальнейшие исследования покажут, сможет ли воздействие на опухоль-ассоциированные нейтрофилы, панкреатические звездчатые клетки или адипоциты стать эффективным и безопасным методом лечения ПАПЖ.

Клетки микроокружения в процессе аутофагии высвобождают аминокислоты для опухолевых клеток [2]

Развитие ПАПЖ сопровождается явлением десмоплазии, в результате которой опухоль оказывается окруженной плотной рубцовой тканью. Хотя десмоплазия стимулируется сигналами, поступающими из опухолевых клеток, образующаяся рубцовая ткань препятствует кровоснабжению опухоли и, следовательно, снижает доступ к ней кислорода, глюкозы и других питательных веществ.

Каким же образом опухолевые клетки восполняют дефицит нутриентов в условиях недостаточного кровоснабжения? В ходе исследований, проведенных С.М. Sousa и соавт. (2016), выявлено, что факторы, выделяемые

звездчатыми клетками, могут стимулировать активность митохондрий в клетках опухоли. Повышенная митохондриальная активность обусловлена потреблением опухолью аминокислоты аланина, которая выделяется звездчатыми клетками в огромном количестве. Чтобы проследить путь аминокислоты в клетках ПАПЖ, использовали молекулы аланина, меченые тяжелыми изотопами углерода. В итоге были обнаружены изменения метаболизма аланина, не соответствующие его нормальной роли в биосинтезе белка. При поступлении в клетки аланин подвергается трансаминированию с образованием пирувата. Пируват является ключевой молекулой в митохондриальном цикле трикарбоновых кислот и в здоровых клетках образуется преимущественно из глюкозы в процессе гликолиза. Другим потенциальным источником пирувата является аланин.

Трансаминирование аланина с образованием пирувата обычно осуществляется в цитоплазме. Однако в опухолевых клетках аланин в первую очередь поступает в митохондрии, где подвергается трансаминированию; образовавшийся пируват далее включается в цикл трикарбоновых кислот, обеспечивая клетки энергией и липидами (рис. 2). Глюкоза в условиях ограниченного ее поступления используется опухолью в других обменных процессах (в частности, для биосинтеза серина, необходимого для биосинтеза нуклеиновых кислот). Следует отметить, что в здоровых клетках пируват, синтезированный из аланина в цитоплазме, также может транспортироваться в митохондрии, однако этот процесс не играет значительной роли. Прямое трансаминирование большого количества аланина в пируват в митохондриях определяет его роль как источника энергии, а также структурных молекул.

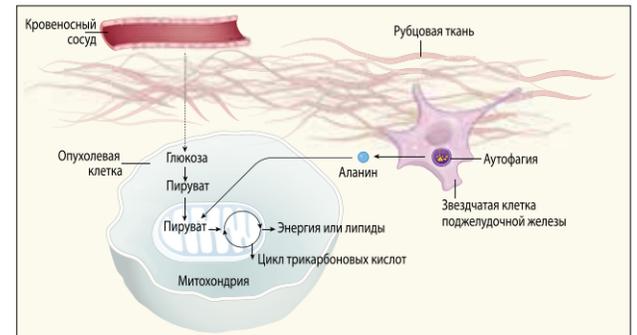


Рис. 2. Рубцовая ткань ограничивает кровоснабжение, доставку кислорода, глюкозы и других питательных веществ в опухолевые клетки. В процессе аутофагии звездчатые клетки поджелудочной железы высвобождают аминокислоты из собственных белков. Аминокислота аланин, поступая в митохондрии опухолевой клетки, метаболизируется в пируват, который участвует в цикле трикарбоновых кислот с образованием энергии и липидов

Исследования С.М. Sousa и соавт. (2016) показали, что процесс аутофагии, используемый здоровыми клетками для расщепления и утилизации молекул белков, липидов и других макромолекул в условиях дефицита питательных веществ, может воздействовать на окружающие клетки. Ранее аутофагия рассматривалась исключительно как внутриклеточный процесс, значимый для выживания той клетки, в которой он происходит. Новые исследования показали, что ингибирование аутофагии в панкреатических звездчатых клетках не влияет на их рост, но существенно уменьшает продукцию аланина и рост опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo* (когда ПАПЖ и звездчатые клетки поджелудочной железы были трансплантированы экспериментальным животным).

Для самих опухолевых клеток также характерна высокая активность аутофагии, что помогает им поддерживать обменные процессы при неблагоприятных условиях. Ранее полученные данные о том, что клетки ПАПЖ могут поглощать внеклеточные белки, например альбумин, свидетельствуют об их способности поддерживать метаболизм, используя разные источники для получения питательных веществ. Дальнейшее изучение механизма стимуляции опухолевыми клетками процесса аутофагии, а также секреции аланина панкреатическими звездчатыми клетками представляет значительный научный интерес.

Литература

1. Arcan M.C. Fat and the fate of pancreatic tumors. Nature, Vol. 536, august 2016.
2. Kamphorst J., Gottlieb E. Friendly neighbours feed tumour cells. Nature, 2016.

Подготовили Катерина Котенко и Катерина Марушко

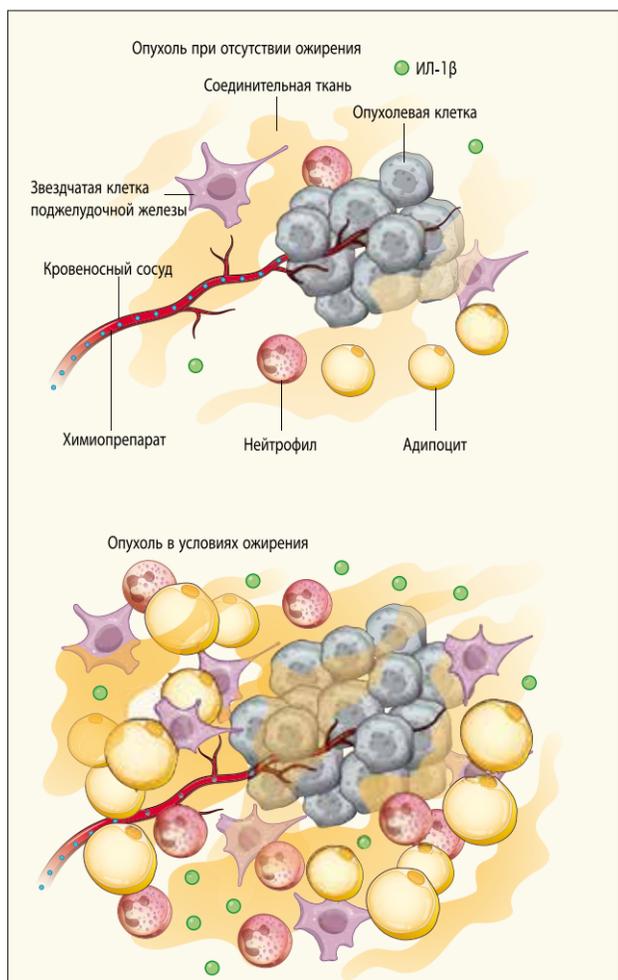


Рис. 1. Жировые клетки изменяют микроокружение опухоли. При ожирении наблюдается увеличение количества звездчатых клеток, нейтрофилов и ИЛ-1 β , а также адипоцитов. Из-за перекрестных сигнальных воздействий между адипоцитами, нейтрофилами, звездчатыми клетками и другими компонентами микроокружения увеличивается количество воспалительных клеток, происходит избыточное образование фиброзной соединительной ткани в непосредственной близости от опухоли. Более плотное микроокружение опухоли, которое отмечается при ожирении, создает дополнительное механическое напряжение тканей, может препятствовать нормальной перфузии и уменьшать ответ на ХТ

COPENHAGEN
2016

ESMO



Настоящий ажиотаж был на входе в зал экспоцентра ESMO на II президентском симпозиуме 9 октября, когда презентовались результаты ключевых исследований KEYNOTE-024 и KEYNOTE-021, демонстрирующих потенциал препарата пембролизумаб* как ключа в новую эру лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).



ИММУНООНКОЛОГИЯ —

новое будущее для пациентов с немелкоклеточным раком легкого

В исследовании KEYNOTE-024 показано, что монотерапия пембролизумабом увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) в сравнении с химиотерапией (ХТ) у пациентов с высокими уровнями экспрессии PD-L1. Результаты этого исследования одновременно с обсуждением на ESMO были опубликованы в *The New England Journal of Medicine*.

Исследование KEYNOTE-024 показало снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 50% и на 40% — снижение риска смерти по сравнению с платиносодержащими режимами (текущим стандартом терапии). В исследование были включены пациенты, опухоли которых экспрессируют высокие уровни PD-L1 и не имеют мутаций в генах *EGFR* или *ALK*.

Основываясь на результатах исследования KEYNOTE-024, можно сделать вывод, что в настоящее время пембролизумаб является единственным анти-PD-L1 препаратом, продемонстрировавшим преимущества в отношении ВБП и ОВ при применении в первой линии терапии по сравнению со стандартной терапией как при плоскоклеточном, так и при плоскоклеточном НМРЛ.

В исследовании KEYNOTE-021, когорты G, было показано, что в первой линии терапии НМРЛ независимо от статуса экспрессии PD-L1 пембролизумаб в сочетании с ХТ повышает эффективность лечения по сравнению с терапией карбоплатином и пеметрекседом. Результаты этого исследования одновременно с обсуждением на ESMO были опубликованы в *The Lancet Oncology*.

На фоне комбинированного лечения была достигнута частота объективного ответа (ЧОО) 55% по сравнению с 29% при применении только стандартной ХТ. Благодаря добавлению пембролизумаба также на 47% снижался риск

* В Украине препарат пембролизумаб зарегистрирован под торговым названием Китруд®

прогрессирования заболевания или смерти. К настоящему времени пембролизумаб является единственным анти-PD-L1 препаратом, продемонстрировавшим преимущество в комбинации с ХТ по сравнению со стандартным режимом лечения.



Доктор Roger M. Perlmutter, президент Merck Research Laboratories прокомментировал, что ХТ в течение десятилетий являлась стандартом лечения метастатического НМРЛ, но уровень выживаемости пациентов оставался низким.

«Наши новые данные свидетельствуют о том, что лечение пембролизумабом может значительно улучшать результаты лечения по сравнению со стандартной терапией у разных категорий пациентов. В этом смысле текущие исследования могут стать поворотным моментом в глобальных усилиях по борьбе с раком легкого», — отметил он.

В настоящее время Merck проводит среди пациентов с НМРЛ несколько исследований, в которых пембролизумаб применяется как в монотерапии, так и в комбинациях. Например, в текущем исследовании III фазы KEYNOTE-189 пембролизумаб в сочетании с препаратами платины / пеметрекседом применяется у больных плоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших лечения.

О препарате пембролизумаб

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, терапевтическое воздействие которого осуществляется за счет повышения способности иммунной системы организма обнаруживать

и уничтожать опухолевые клетки. Пембролизумаб блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами, PD-L1 и PD-L2, тем самым активизируя Т-лимфоциты, которые способны повлиять на опухолевые и здоровые клетки в организме. В соответствии с утвержденными показаниями, препарат вводят в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин каждые 3 нед.

Пембролизумаб (2 мг/кг каждые 3 нед) показан для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1, у которых заболевание прогрессирует на фоне либо после применения платиносодержащего режима ХТ. Пациенты, у которых опухоли имеют геномные aberrации *EGFR* или *ALK*, могут получать пембролизумаб только после прогрессирования заболевания на фоне терапии, утвержденной Управлением США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов для лечения НМРЛ с данными генетическими аномалиями. Это показание прошло процедуру ускоренного утверждения на основе данных о скорости и продолжительности ответа.

Merck занимается изучением потенциала иммуноонкологии в рамках одной из наиболее масштабных программ развития онкологической помощи. Программа клинического исследования пембролизумаба включает в себя свыше 350 клинических испытаний при более чем 30 типах опухолей, в том числе более 100 исследований, в которых пембролизумаб сочетается с другими методами противоопухолевого лечения.

Литература

1. ESMO 2016 Press Release: Pembrolizumab New Option for First Line Treatment of Patients with Advanced Lung Cancer and High PD-L1 Expression. www.esmo.org.
2. ESMO 2016 Press Release: First-line Pembrolizumab Plus Chemotherapy Significantly Improves Outcomes in Advanced NSCLC. www.esmo.org.

Перевела с англ. и адаптировала Катерина Котенко

Что говорят эксперты...

...об исследовании KEYNOTE-021

«Результаты исследования KEYNOTE-021 показывают, что пембролизумаб в сочетании с ХТ почти в два раза увеличивает количество пациентов, ответивших на лечение, по сравнению со стандартным лечением. Мы достигли понимания того, что пембролизумаб в сочетании с ХТ может играть важную роль в первой линии терапии у пациентов с НМРЛ».

Профессор Corey Langer, руководитель торакального отделения в госпитале Пенсильванского университета (США).

...об исследовании KEYNOTE-024

«Результаты KEYNOTE-024 показали, что пембролизумаб обладает потенциалом изменить текущий подход к лечению НМРЛ. Получены дополнительные доказательства того, что определение уровня экспрессии PD-L1 должно стать стандартом первичной диагностики НМРЛ для принятия решений о лечении».

Доктор Martin Reck, руководитель отделения торакальной онкологии Lungen Clinic Grosshansdorf (Германия).

Чорнобильська катастрофа та тиреоїдна патологія: 30 років потому

26 квітня 2016 року виповнилося 30 років з моменту аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) – катастрофи, що вважається найбільшою за всю історію ядерної енергетики як за кількістю потерпілих людей, так і за економічним збитком. Більше того, за масштабами рукотворного забруднення екосфери Чорнобильська катастрофа взагалі не має аналогів серед усіх трагедій, які пережило людство. І на жаль, питання Чорнобиля досі не закрито. Ще не одне покоління українців відчує на собі дію радіоактивних викидів, що мали місце в перші дні аварії. Отже, тема медичних наслідків аварії на ЧАЕС не втрачає своєї актуальності, і напередодні 30-ї річниці українські вчені та гості з закордону зібралися на Міжнародній науковій конференції «Радіологічні та медичні наслідки Чорнобильської катастрофи – тридцять років потому», щоб обговорити набутий досвід. Чимало доповідей, що прозвучали в межах цього наукового заходу, стосувалися патології щитоподібної залози (ЩЗ) – органа, найбільш чутливого до радіоактивних ізотопів йоду. Огляд кількох з них пропонуємо нашим читачам.



Про зв'язок аварії на ЧАЕС з ростом поширеності раку ЩЗ у дітей в Україні розповів директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка», академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько. Доповідач нагадав, що більше 80% радіоактивних ізотопів, що потрапляють в атмосферу після вибуху атомного реактора, становлять ізотопи радіоактивного йоду (I131), який в організмі людини вибірково поглинається тільки клітинами ЩЗ. Саме цей орган є найбільш вразливою мішенню для радіаційного опромінення, особливо у дітей і підлітків (рис.).

Після аварії на ЧАЕС витік I131 був надзвичайно високим (40-50 млн Кюрі) – у 10 разів вищим, ніж після аварії на станції «Фукусіма-1» (2011) та в сотні й тисячі разів більшим, ніж після інших аварій на атомних станціях. Найбільш забрудненими I131 виявилися Київська, Чернігівська, Житомирська, Черкаська та Рівненська області. Діти, що проживали в цих областях, отримали

в середньому по 0,2-0,3 Гр навантаження на ЩЗ, а в епіцентрі – більше 0,6 Гр.

Наслідки аварії на ЧАЕС відносно здоров'я ЩЗ у дітей та підлітків, що проживали на момент аварії у найбільш забруднених регіонах, було вивчено у рамках українсько-американського тиреоїдного проекту. З метою визначення ризику розвитку раку та іншої патології ЩЗ (гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит, доброякісні пухлини) в проспективне когортне дослідження включали жителів України, що були опромінені в дитячому та підлітковому віці внаслідок аварії на ЧАЕС і мали прямі виміри активності ЩЗ в травні-червні 1986 року.

До дослідження було залучено 13243 дитини, що були умовно розділені на три групи залежно від дозового навантаження на ЩЗ: дозова група А (низька доза – менше 0,3 Гр) – 57%, дозова група В (середня доза – 0,3-1 Гр) – 26,1%, дозова група С (висока доза – більше 1 Гр) – 16,9%. Ця когорта була відібрана у 1998 р., після чого її учасники кожних два роки проходили скринінг на захворювання ЩЗ.

З початку спостереження і до теперішнього часу в учасників дослідження, що проживали в Київській, Чернігівській та Житомирській областях, було діагностовано 179 випадків раку ЩЗ. За морфологічною характеристикою

це були переважно папілярні карциноми (близько 93%), рідше – фолікулярні (5%) та медулярні (2%).

Після першого скринінгу було виявлено 45 випадків раку ЩЗ з наступною поширеністю по групах: 1,7% у групі А (14 випадків), 3,2% у групі В (10 випадків) та 10,6% у групі С (21 випадок). Отримані дані свідчать, що захворюваність на рак ЩЗ зростає зі збільшенням дозового навантаження на ЩЗ. Ця тенденція зберігалась і на етапі другого скринінгу, однак різниця між захворюваністю на рак ЩЗ в групах дещо зменшилась, склавши 1,7; 2,8 та 6% у групах А, В і С відповідно. Після третього та четвертого скринінгу захворюваність на рак ЩЗ у досліджуваних групах виявилася приблизно однаковою. Нещодавно були отримані результати п'ятого скринінгу, однак вони потребують статистичної обробки.

Таким чином, перший скринінг продемонстрував чітку залежність захворюваності на рак ЩЗ від індивідуальної дози опромінення ЩЗ. Показник відносного ризику в досліджуваній когорті становив 5,25 на кожен Гр опромінення (95% ДІ від 1,70 до 27,5). Тобто при відсутності впливу радіації внаслідок аварії на ЧАЕС в досліджуваній когорті на момент проведення першого скринінгу можна було б очікувати 11,2 випадку раку ЩЗ порівняно з 45 виявленими. У подальшому відносний ризик раку ЩЗ залежно від дози опромінення поступово зменшувався та, за даними подальших скринінгів, сягав у середньому 1,9 на кожен Гр опромінення (95% ДІ від 0,43 до 6,34).

На завершення своєї доповіді академік М.Д. Тронько зазначив, що поширеність раку ЩЗ й досі залишається високою, в основному за рахунок осіб, які на момент Чорнобильської катастрофи були дітьми чи підлітками. Наразі спільно з американськими колегами проводиться вивчення механізмів радіоіндукованого раку ЩЗ та пошук нових біомаркерів, що могли б передбачити ризик розвитку цього захворювання ще до появи його клінічних симптомів.



Керівник відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук, професор Віктор Іванович Кравченко присвятив доповідь питанням йодного забезпечення дитячого населення постраждалих після аварії на ЧАЕС регіонів, представивши відповідні результати українсько-американського проекту.

Дослідження йодного статусу проводили у осіб, що були дітьми на період аварії та проживали у постраждалих від аварії регіонах (Київська область: Іванківський район, евакуйовані діти в м. Києві; Житомирська область: Народицький та Овруцький райони; Чернігівська область: м. Чернігів, Козелецький, Ріпкинський, Чернігівський райони). Як основний критерій оцінки йодного статусу

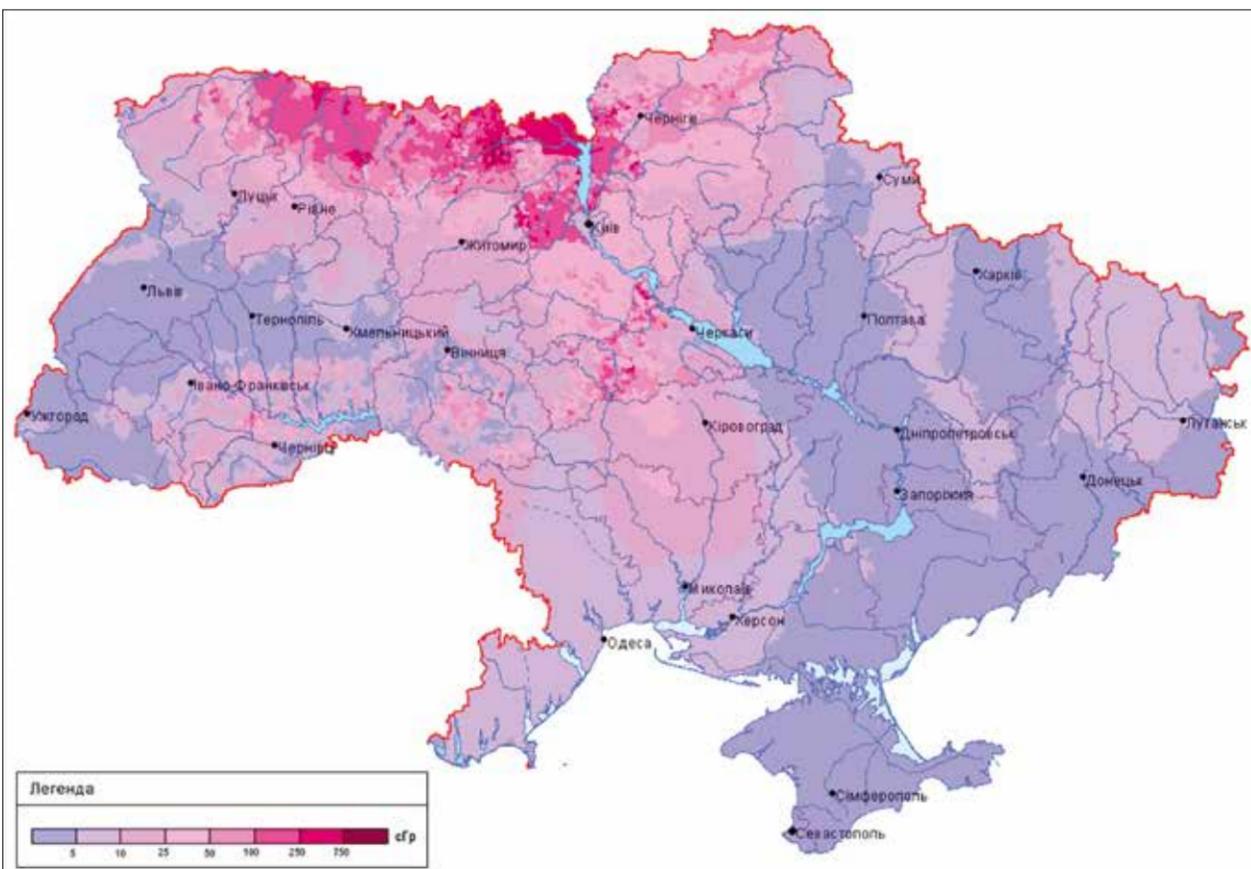


Рис. Доза опромінення щитоподібної залози у дітей віком до 1 року на момент аварії на ЧАЕС

використовували середній рівень його екскреції з сечею (медіана йодурії): нормальне забезпечення йодом – понад 100 мкг/л, йодний дефіцит легкого ступеня – 50-100 мкг/л, середнього ступеня – 20-50 мкг/л, тяжкий – менше 20 мкг/л.

Дослідження складалося з чотирьох циклів. У першому циклі (1998-2000) проводили аналіз зразків сечі 11 926 пацієнтів, у другому (2001-2003) – 11 997, у третьому (квітень 2003 – березень 2005) – 10 868, у четвертому (квітень 2005 – квітень

2007) – 8 083. Загальна чисельність української когорти, що брала участь у проекті, становила 13 243 осіб віком 0-18 років на момент аварії на ЧАЕС.

Результати першого циклу показали, що для всього північного регіону вкрай актуальною була проблема йододефіциту. Показники медіани йодурії становили в середньому 40-50 мкг/л. Найгіршою ситуація виявилася в Житомирській і Чернігівській областях, у деяких районах цих областей мода йодурії (значення показника, що зустрічається найбільш часто) становила менше 20 мкг/л. На актуальність проблеми йодної недостатності в північному регіоні України вказувало і те, що тільки 12,7% проб мали нормальний (>100 мкг/л) вміст йоду, тоді як більше половини проб перебували в зоні важкого і середнього йодного дефіциту. Опитування обстежених у цьому проекті дітей та їх батьків показало, що в період 1998-2000 рр. харчову йодовану сіль вони майже не використовували. Це яскраве свідчення практично повної відсутності йодної профілактики на той час.

У подальшому був проведений аналіз зв'язку даних медіани йодурії з дозами опромінення ЩЗ. Виявилось, що в першому циклі дослідження у групі з рівнем дозового навантаження >1 Гр була найменша йодна забезпеченість (медіана йодурії 41,2 мкг/л) та, навпаки, у групі з найменшою дозою опромінення ЩЗ (<0,3 Гр) був найвищий йодний статус (медіана йодурії – 47,0 мкг/л). Група із середньою дозою опромінення (0,3-0,99 Гр) мала проміжний порівняно з іншими групами показник медіани йодурії з вірогідною відмінністю від першої групи.

Результати оцінки йодного статусу у другому циклі дослідження незначно відрізнялися від попередніх. У цілому вираженість йодної недостатності залишалася близькою до першого циклу, оскільки трохи більше 50% проб продовжували перебувати в зоні важкого і помірного дефіциту, і тільки 17,8% показників йодурії були вищими за 100 мкг/л.

У третьому циклі дослідження йодна забезпеченість як у цілому по регіону, так і по окремих районах зросла на 50% і більше, причому в середньому по північному регіону України медіана йодурії становила близько 70 мкг/л. Суттєве поліпшення ситуації щодо йодного забезпечення підтверджують також результати розподілу даних йодурії. На цей час дослідження третина результатів (37,2%) перебувала в зоні слабкого йодного дефіциту, а ще в третині зразків були нормальні показники. Такі зміни в йодному статусі збігаються в часі з прийняттям Державної програми профілактики йодної недостатності в Україні. Йодовану сіль, згідно з результатами опитування, на той момент вживали вже 20-60% домогосподарств.

У четвертому циклі дослідження майже по всіх районах, як і в попередньому циклі, зберігався йодний дефіцит слабкого ступеня, 34% зразків демонстрували нормальні показники і тільки 4,5% відповідали критеріям важкої йодної недостатності. У межах когорти найкраща ситуація спостерігалася в окремих районах Київської та Чернігівської областей з відносно високою частотою нормалізації йодного статусу.

Та, на жаль, дослідження, проведені у 2011-2014 рр. в Київській, Житомирській та Чернігівській областях, показали, що на цих територіях йодний дефіцит все ще зберігається та чинить додатковий негативний вплив на здоров'я мешканців, які зазнали впливу радіаційного опромінення після аварії на ЧАЕС. Частота вузлового та дифузного зобу в населення цього регіону сягає 20%.

На завершення доповідач підкреслив, що ліквідація йододефіциту – важливий шлях до запобігання захворюванням ЩЗ та поліпшення здоров'я населення північного регіону України, що найбільше постраждав від аварії на ЧАЕС. На думку професора, розв'язання проблеми йододефіциту та пов'язаних з ним захворювань у першу чергу потребує прийняття відповідних законодавчих актів щодо масової і групової йодної профілактики.

Про сучасні підходи до ведення хворих з вузлами та раком ЩЗ, ризик яких значно підвищений у осіб, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, розповів заступник директора з клінічної роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктор медичних наук Андрій Миколайович Кваченюк.



Доповідач нагадав, що поширеність вогнищевих утворень ЩЗ в загальній популяції є досить високою. Пальпаторно їх виявляють у 3-7% у загальній популяції, а при проведенні скринінгового УЗД – у 20-76%.

Що стосується тактики ведення пацієнтів з вузлами та раком ЩЗ, то сучасні рекомендації, зокрема від

Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) 2006 року, консенсусу ЕТА та Американської тиреоїдної асоціації (АТА) 2010 року та нещодавно оновленого керівництва АТА (2015), суттєво відрізняються між собою.

Згідно з консенсусом ЕТА/АТА, проведення тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) з подальшим виконанням цитологічного дослідження показано при:

- розмірі вузлів >1 см в діаметрі, якщо вони солідні або гіпоехогенні;
- вузлах будь-якого розміру з ознаками інвазивного росту через капсулу або при підозрі на шийні метастази;
- вузлах будь-якого розміру при вказівках на опромінення голови і шиї, особливо в дитинстві; наявності папілярного або медулярного раку ЩЗ або МЕН-2 синдрому у родичів; після попередніх операцій з приводу раку ЩЗ; підвищеному рівні кальцитоніну крові;
- вузлах <1 см за наявності УЗД-ознак малігнізації (гіпоехогенні, нерівні і нечіткі краї, мікрокальцифікати, хаотична інтранодулярна васкуляризація).

В оновлених рекомендаціях АТА покази до виконання ТАПБ дещо змінені. Зокрема, діагностична ТАПБ рекомендується:

- а) для вузлів >1 см з високим ступенем сонографічної підозри на рак;
- б) для вузлів >1 см з проміжним ступенем сонографічної підозри на рак;
- в) для вузлів >1,5 см з низьким ступенем сонографічної підозри на рак.

Діагностична ТАПБ може бути показаною для:

- д) вузлів >2 см з дуже низьким ступенем сонографічної підозри на рак (наприклад – губчастої структури); спостереження без ТАПБ може бути виправданою опцією.

Діагностична ТАПБ не показана:

- е) для тих вузлів, що не відповідають зазначеним вище критеріям;
- ф) для суто кістозних вузлів.

У випадку цитологічного підтвердження раку ЩЗ рекомендується хірургічне лікування. Але нові рекомендації АТА менш категоричні, ніж інші керівництва. Зокрема, допускається можливість динамічного спостереження без операції навіть у випадках доведеного раку ЩЗ низького ризику (наприклад, папілярна мікрокарцинома без інвазії та метастазів, а також за відсутності морфологічних чи генетичних ознак агресивності захворювання) Крім того, активне спостереження може розглядатись як альтернатива для негайної операції, якщо пацієнт належить до групи високого хірургічного ризику через супутні захворювання, має відносно коротку очікувану тривалість життя (через тяжкі хвороби або дуже літній вік), має більш нагальні медичні проблеми терапевтичного або хірургічного профілю.

Відрізняються і рекомендації щодо об'єму оперативного втручання. Згідно з ЕТА-2006, показом до виконання тотальної тиреоїдектомії є наявність будь-якого раку ЩЗ, а в АТА-2015 допускається можливість гемітиреоїдектомії у випадку неагресивного тиреоїдного раку (T2N0M0). За АТА-2015 показанням до центральної та латеральної дисекції лімфатичних колекторів шиї є наявність цитологічно або гістологічно доведених метастазів, причому мікротастази центральної групи не вважаються загрозливими для життя.

Є також відмінності у показах до радіойодтерапії. За ЕТА-2006 радіойодтерапію можна не застосовувати тільки в групі дуже низького ризику – солітарна інтратиреоїдна мікрокарцинома без метастазів у пацієнтів, старших за 18 років. Відповідно до рекомендацій АТА-2015, від призначення радіойодабляції можна утриматись навіть при інтратиреоїдній пухлині менше 4 см або мікротастазах папілярного раку ЩЗ у центральній групі лімфатичних вузлів.

При визначенні доцільності супресивної терапії препаратами тироксину та цільових рівнів тиреотропного гормону при її проведенні АТА наголошує на ретельному зваженні серцево-судинних ризиків.

Також слід зазначити, що АТА вводить принципово нове поняття – динамічна стратифікація (переоцінка) ризику рецидивів відповідно до первинного статусу та відгуку на лікування. Це регламентує прискіпливість подальших діагностично-лікувальних заходів та визначає актуальний ризик

рецидиву та смерті. У рекомендаціях АТА-2015 чітко окреслюється перелік адекватних заходів у випадку рецидиву або персистенції захворювання, викладаються показання щодо повторних операцій чи малоінвазивних маніпуляцій, а також застосування нових таргетних хімотерапевтичних препаратів.



Чорнобильська катастрофа призвела до значного зростання частоти не тільки раку, а й незлоякісної патології ЩЗ. Про її поширеність та фактори ризику у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС осіб розповів заступник відділу радіаційної ендокринології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», доктор медичних наук

Олексій Валентинович Камінський.

Доповідач навів результати спостереження 20 087 дітей, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС (період 1992-2012 рр.) і включених до клініко-епідеміологічного реєстру ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Діти були опромінені головним чином за рахунок І131, тому найбільш значущими були саме тиреоїдні ефекти іонізуючого випромінювання. Середня доза опромінення ЩЗ учасників зазначеної когорти перебувала в межах 0,1-1,55 Гр.

Серед дітей, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, найбільш поширеною патологією ЩЗ був дифузний нетоксичний зоб, виявлений у 50,5% осіб, що значно вище, ніж у загальній популяції.

Найвищий ризик тиреоїдної патології відмічено в групі дітей, евакуйованих з 30-кілометрової зони відчуження і опромінені у віці 3-6 років.

У групі дітей, опромінені in utero, не було виявлено вірогідного збільшення загальної частоти захворювань ЩЗ порівняно з безпосередньо постраждалими дітьми, але частота аутоімунного тиреоїдиту в них була значно вищою і сягала 9,9-12,8%.

Серед дітей, народжених від опромінених батьків (перше покоління), тиреоїдні захворювання виявляли у 42,64%, що перевищувало частоту в контрольній групі.

Також доповідач розповів про результати ретроспективного аналізу незлоякісних ефектів іонізуючого опромінення на ендокринну систему у 18 192 дорослих осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС і включених до клініко-епідеміологічного реєстру ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Було встановлено, що частота тиреоїдної патології в осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, була в 1,5-2 рази вищою, ніж у групі контролю.

Особливо вираженою ця різниця була у постраждалих, що мали ожиріння. Крім того, у обстежених осіб була виявлена низка міжсистемних гормональних зв'язків, зокрема, на розвиток дифузного нетоксичного зобу значно впливали такі гормони, як серотонін, лептин, кортизол, а також наявність інсулінорезистентності; на розвиток вузлового зобу – α -меланоцитстимулюючий гормон, мелатонін, субклінічне порушення функції ЩЗ, інсуліно- і лептинорезистентність; хронічного аутоімунного тиреоїдиту – інсулін, лептин, С-пептид, кортизол, інсуліно- та лептинорезистентність. Отримані результати дозволили зробити висновок, що ризик розвитку неонкологічної тиреоїдної патології в осіб, що зазнали впливу іонізуючого опромінення, можуть підвищувати такі фактори, як ожиріння та інсулінорезистентність.

Довідка

Глобальні наслідки аварії в цифрах



Після 1991 р. радіоактивно забрудненими визнано 11 областей, 74 адміністративні райони і 2293 населені пункти України.

Постраждалими від катастрофи визнано більше 3,4 млн громадян країни, з них понад 1,2 млн дітей.

З 1991 по 2014 р. з мапи України зникло 700 сіл, причому більше 250 з них – у зонах радіоактивного забруднення.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Зелбораф

вемурафениб



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



Зелбораф:

Увеличение ОВ

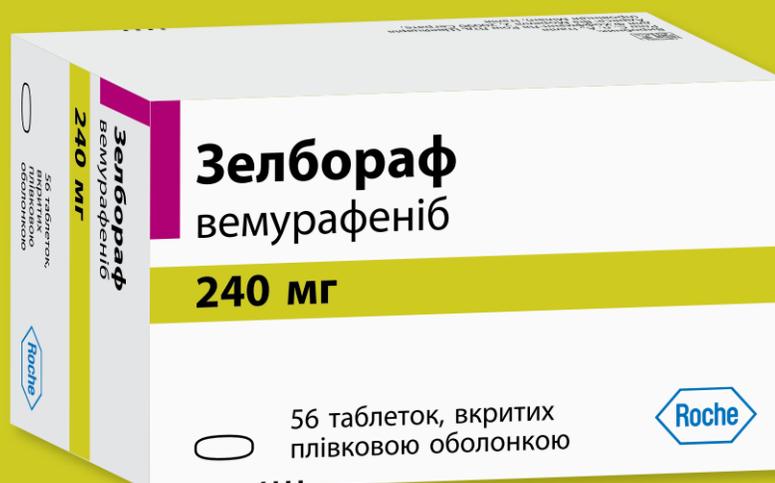
до 13,6 мес.

Увеличение ВПБ

до 6,9 мес.

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

Таблетированный препарат для таргетной терапии меланомы кожи¹



Зелбораф

Действующее вещество: vemurafenib.

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

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

Противопоказания. Повышенная чувствительность к вемурафенибу и другим компонентам препарата.

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

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

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

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

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

ООО «Рош Украина»:
Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33.
Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.
www.roche.ua
ukraine.medinfo@roche.com



Долгосрочные результаты терапии вемурафенибом у больных меланомой

Сигнальный путь BRAF участвует примерно в 50% случаев развития меланомы, что делает его ключевой терапевтической мишенью. Терапия BRAF-ингибитором вемурафенибом вызывает быструю регрессию опухоли у большинства больных меланомой с мутацией BRAF V600E, однако у многих из них со временем наблюдается прогрессирование заболевания (ПЗ). В 2015 г. были опубликованы результаты длительного наблюдения за пациентами, получавшими терапию вемурафенибом*. Под наблюдением находились пациенты, начавшие терапию еще в рамках исследования I фазы.

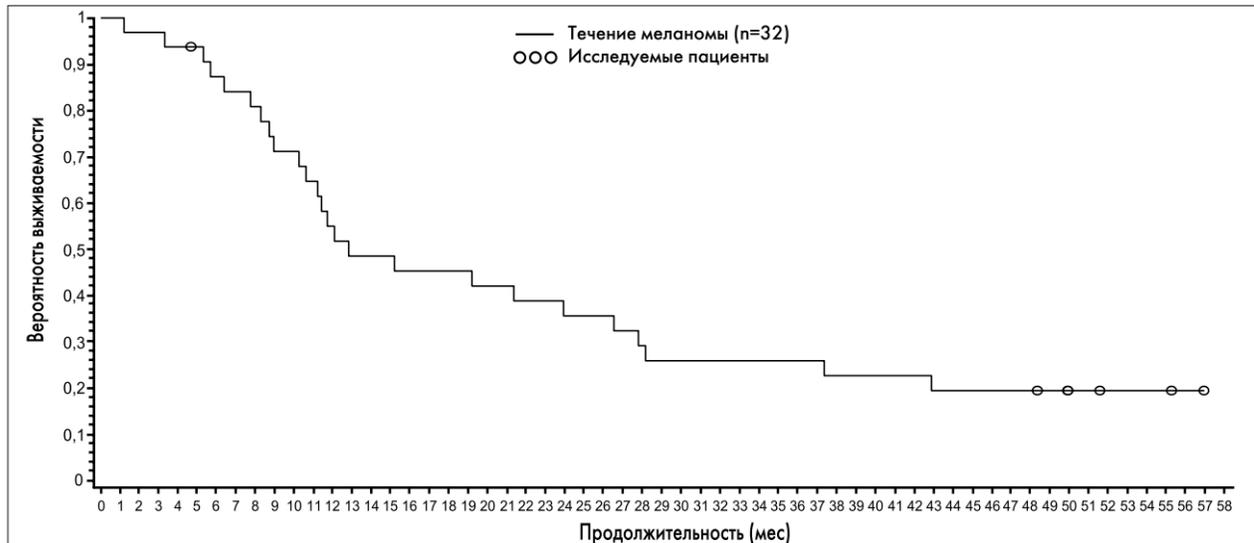


Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера. Оценка меланомоспецифической выживаемости

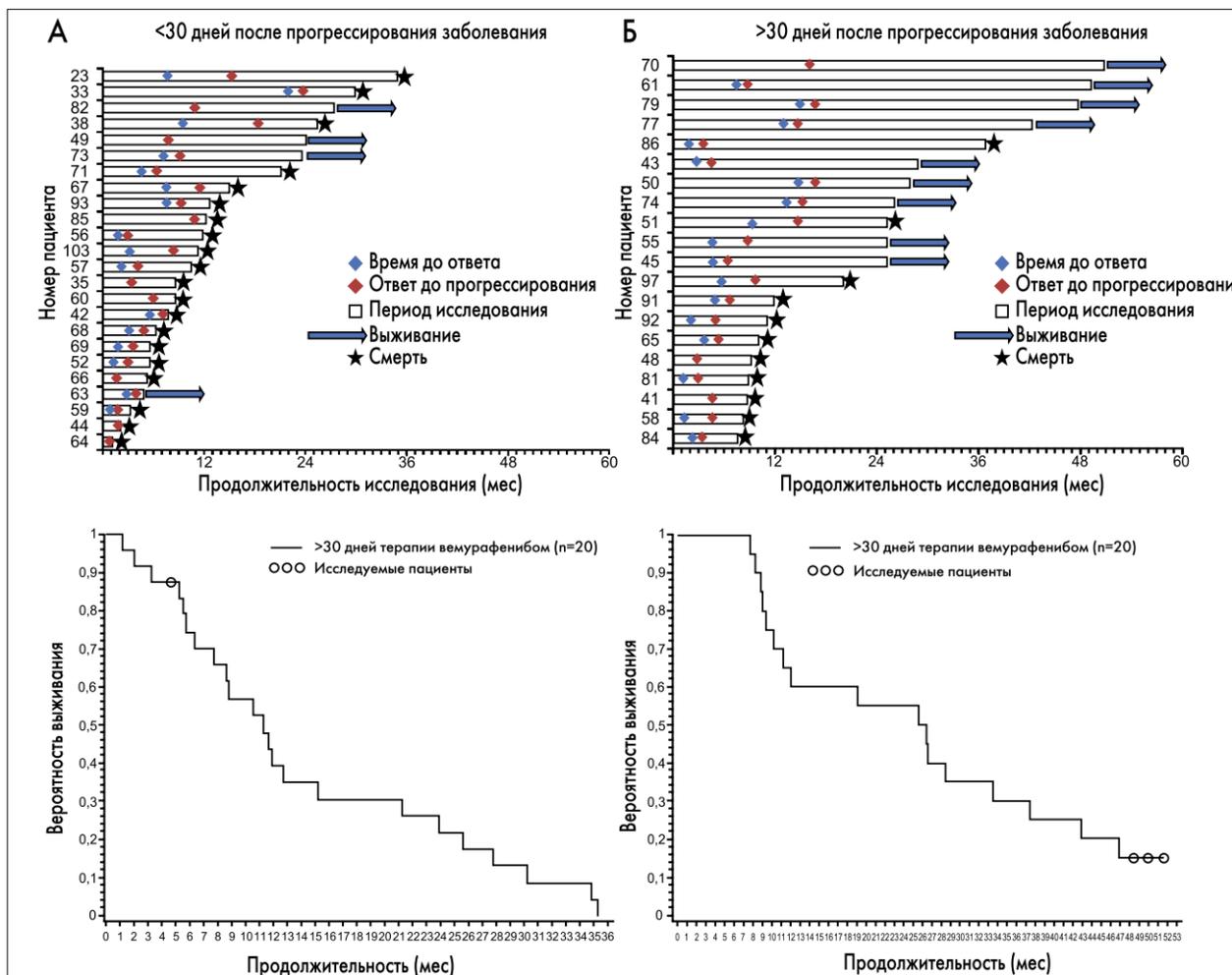


Рис. 2. Время до ответа на лечение и прогрессирования, общая выживаемость и индивидуальный статус (выживание/смерть) для пациентов с прогрессированием заболевания во время получения терапии вемурафенибом в дозах ≥ 240 мг два раза в день. Кривая Каплана-Мейера отражает количество выживших пациентов во времени

А. Пациенты с диссеминированным ПЗ, получавшие терапию вемурафенибом на протяжении < 30 дней после прогрессирования.
Б. Пациенты с локальным ПЗ, продолжавшие терапию вемурафенибом > 30 дней после прогрессирования.

В период с августа 2008 по август 2009 года 48 пациентов с метастатической меланомой и подтвержденной мутацией V600E, резистентные к стандартным на тот момент методам лечения, начали получать терапию вемурафенибом. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Данное исследование было разделено на два этапа. На первом этапе (группа повышения дозы) проводилось определение максимально переносимой пациентами дозы вемурафениба для дальнейшего использования в исследовании II фазы. После оценки уровня ответа лечение вемурафенибом было продолжено в максимально переносимой дозе 960 мг дважды в день до появления неприемлемых побочных эффектов или ПЗ (группа продления терапии).

* Puzanov I., Amaravadi R., McArthur G. et al. Long-term outcome in BRAF V600E melanoma patients treated with vemurafenib: Patterns of disease progression and clinical management of limited progression. *European Journal of Cancer* (2015) 51, 1435-1443.

Оценка безопасности терапии осуществлялась каждые 4 нед.

Ответ на лечение вемурафенибом оценивали каждые 8 нед в соответствии с критериями оценки ответа для солидных опухолей (RECIST). Пациентам с ПЗ, которым была показана локальная терапия (хирургическая операция или лучевая терапия), было разрешено продолжить прием вемурафениба после прогрессирования. В рамках исследования оценивался показатель общей выживаемости (ОВ) от начала лечения, а также от ПЗ; учитывались особенности прогрессии на разных участках метастазирования.

В период с августа 2008 по август 2009 года 48 пациентов с метастатической меланомой и подтвержденной мутацией V600E, резистентные к стандартным на тот момент методам лечения, начали получать терапию вемурафенибом. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Данное исследование было разделено на два этапа. На первом этапе (группа повышения дозы) проводилось определение

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Характеристика	Все пациенты (n=48) (повышение дозы – n=16, продление терапии – n=32)	Лечение вемурафенибом после ПЗ (n=44)	
		> 30 дней (n=20) ^a	Прекращение (n=24) ^b
Средний возраст (диапазон)	53 (22-88)	52 (22-65)	53 (23-88)
Мужчины, n (%)	27 (56)	15 (75)	11 (46)
Подтвержденная стадия М1с заболевания, n (%)	35 (73)	12 (60)	22 (92)
ECOG ФС 1, n (%)	27 (56)	12 (60)	15 (63)
Получение ≥ 2 предшествующих линий терапии, n (%)	26 (54)	10 (50)	16 (67)

ECOG ФС – функциональный статус по ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.
^a Все 20 пациентов столкнулись с ограниченным ПЗ и продолжили терапию вемурафенибом после локальной терапии.
^b Все 24 пациента получали терапию вемурафенибом на протяжении < 30 дней после ПЗ только с целью биопсии во время ПЗ.

Таблица 2. Участки ПЗ, последующая терапия и ее результаты (ВБП и ОВ)

	Все пациенты ^a (n=48)	Терапия вемурафенибом после ПЗ, n=44	
		> 30 дней (n=20) ^b	Прекращение терапии (n=24) ^c
Медиана ВБП, мес (диапазон)	7,2 (0,9-56)	6,7 (2,9-17,1)	6,4 (0,9-24,2)
Медиана продолжительности лечения от начала ПЗ, мес (диапазон)	–	3,8 (1,1-26,6)	–
Медиана ОВ после начала ПЗ, мес (диапазон)	6,1 (0-41) ^d	10 (3,6-41)	3,4 (0-26,9)
Медиана ОВ от начала терапии вемурафенибом, мес (диапазон)	14 (1,2-56,1)	26 (7,7-56,1)	11 (1,2-35,4)
Участок ПЗ, n (%)			
Кожа/мягкие ткани	18 (38)	10 (53)	8 (33)
ЦНС	13 (27)	6(32)	7 (29)
Легкие	10 (21)	5 (26)	5(21)
Печень	6(13)	1 (5)	5(21)
Лимфатические узлы	7(15)	5 (26)	2 (8)
ЖКТ	5(10)	1 (5)	4(17)
Селезенка	4 (8)	-	4 (17)
Только симптоматическое ПЗ	3 (6)	-	3 (13)
Кости	2 (4)	1 (5)	1 (4)
Надпочечники	1 (2)	1 (5)	-

ЦНС – центральная нервная система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

^a Не отмечено ПЗ у четырех пациентов.

^b 20 пациентов столкнулись с ограниченным ПЗ и продолжили терапию вемурафенибом после локальной терапии для достижения общего клинического эффекта. Один пациент (включенный в эту группу) не соответствовал критериям RECIST для ПЗ; однако ПЗ было установлено посредством позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии.

^c 24 пациента получали терапию вемурафенибом на протяжении < 30 дней после ПЗ только с целью биопсии во время ПЗ.

^d Это имело место среди 44 пациентов, у которых заболевание прогрессировало во время терапии вемурафенибом.

^e Представлены только участки, пострадавшие от ранее отмечавшегося ПЗ. Показатель превышает 100%, поскольку у некоторых пациентов заболевание прогрессировало одновременно в нескольких разных участках. Неизвестны данные для шести пациентов из группы, получавшей терапию вемурафенибом после ПЗ на протяжении > 30 дней (n=19).

максимально переносимой пациентами дозы вемурафениба для дальнейшего использования в исследовании II фазы. После оценки уровня ответа лечение вемурафенибом было продолжено в максимально переносимой дозе 960 мг дважды в день до появления неприемлемых побочных эффектов или ПЗ (группа продления терапии). Оценка безопасности терапии осуществлялась каждые 4 нед.

Ответ на лечение вемурафенибом оценивали каждые 8 нед в соответствии с критериями оценки ответа для солидных опухолей (RECIST). Пациентам с ПЗ, которым была показана локальная терапия (хирургическая операция или лучевая терапия), было разрешено продолжить прием вемурафениба после

Продолжение на стр. 26.

Долгосрочные результаты терапии вемурафенибом у больных меланомой

Продолжение. Начало на стр. 25.

прогрессирования. В рамках исследования оценивался показатель общей выживаемости (ОВ) от начала лечения, а также от ПЗ; учитывались особенности прогрессии на разных участках метастазирования.

В общей сложности 48 пациентов получили терапевтические дозы вемурафениба (≥ 240 мг 2 р/день), из них за период наблюдения (1,2-56,1 мес) у 44 больных заболевание прогрессировало, у 4 прогрессирования не было. Частичный ответ (ЧО) по оценке исследователей имел место у 24 из 32 пациентов в группе продления терапии, полный ответ (ПО) наблюдался у 2 пациентов; медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у всех пациентов, включенных в исследование, составляла 7,2 мес. Медиана ОВ от начала терапии вемурафенибом составила 14 мес; 3- и 4-летняя меланомоспецифическая выживаемость в двух группах была 26 и 19% соответственно (рис. 1). У 20 пациентов, которые продолжали терапию вемурафенибом после локальной терапии, медиана ОВ составила 26 мес (от 7,7 до 56,1); у 3 из них был достигнут ПО, у 6 – ЧО.

В момент анализа ПЗ определялось у 44 пациентов на следующих участках: кожа / мягкие ткани (38%), ЦНС (27%), легкие (21%), лимфоузлы (15%), печень (13%), желудочно-кишечный тракт (10%) и кости (4%) (табл. 2). Прогрессирование более чем в одном участке, включая исходную область поражения, имели 20 пациентов (45%), у 19 (43%) метастазы развивались на новых участках без прогрессирования на предшествующих. У 5 пациентов наблюдалось только симптоматическое ПЗ.

Двадцать пациентов (45,5%) получали вемурафениб на протяжении более 30 дней после ПЗ из-за явной общей клинической пользы от лечения; большинство из этих решений были приняты изолированно исследователем, остальные – под контролем (при локальном ПЗ). Медиана продолжительности лечения вемурафенибом после ПЗ составила 3,8 мес (от 1,1 до 26,6). Результаты лечения представлены в таблице 2.

В ходе исследования были проанализированы такие показатели, как время до появления ответа на лечение и начала прогрессирования заболевания, а также индивидуальный статус пациентов, у которых заболевание прогрессировало после начала терапии вемурафенибом (рис. 2). Побочные эффекты, требующие снижения дозы вемурафениба, наблюдались у 22 (45,8%) пациентов, только у 3 (6,3%) пациентов лечение было прекращено по причине неблагоприятных событий.

В марте 2014 г. 3 из 9 пациентов были живы без ПЗ ($>49,3, 54,3$ и $>54,5$ мес от начала терапии соответственно). Средняя продолжительность терапии вемурафенибом с момента ПЗ у 5 пациентов из этой группы составила 14,7 мес (от 3,6 до 16,8). Один пациент умер от лимфомы. Шесть из 8 пациентов, оставшихся в живых после более чем 3 лет терапии, получали только вемурафениб; среди этих пациентов 5 продолжали жить после 4 лет наблюдения и по-прежнему получали монотерапию вемурафенибом.

В эксплораторном анализе определялись характеристики пациентов, получивших долгосрочные преимущества от терапии вемурафенибом. Исходными характеристиками, связанными с выживаемостью, были уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, стадия меланомы, общий уровень и локализация поражения по данным компьютерной томографии, а также функциональный статус (ФС) по ECOG. В общей группе пациентов с показателем ВБП >12 мес исходно была более низкая опухолевая нагрузка и ECOG ФС 0. У пациентов, продолживших жизнь от начала лечения вемурафенибом превысила 3 года, отсутствовало поражение ЦНС и они имели исходный ECOG ФС 0.

Ограничения данного исследования таковы: дизайн изначально не был разработан для изучения долгосрочной ОВ; в исследование включено небольшое количество пациентов; группы не были определены проспективно; критерии отбора могут приводить к смещению данных по выживаемости; отсутствовала контрольная популяция.

Анализируя результаты последних клинических исследований в лечении метастатической меланомы, авторы данного исследования полагают, что использование комбинации ингибитора BRAF и ингибитора MEK, превосходящей по эффективности монотерапию BRAF-ингибитором, позволяет достичь значительных преимуществ в отношении долгосрочной выживаемости у пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600.

Таким образом, у некоторых пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF V600E монотерапия вемурафенибом позволила достичь значительной продолжительности жизни. В обсуждаемом исследовании показано, что продление терапии вемурафенибом после ПЗ может быть эффективным у определенной категории пациентов. Заболевание продолжало реагировать на ингибирование сигнального пути BRAF даже после локального прогрессирования, поддающегося хирургическому удалению или лучевой терапии.

Подготовила Катерина Котенко

ОНКОДАЙДЖЕСТ

Риск возникновения редкого агрессивного рака эндометрия у женщин, которые являются носителями мутации гена BRCA1

В июньском номере журнала JAMA Oncology было опубликовано новое исследование, в котором показано, что женщины – носители мутации гена BRCA1, повышающей риск развития рака грудной железы (РГЖ) и рака яичника, также могут быть подвержены более высокому риску развития агрессивной формы рака эндометрия.

Исследователи проанализировали данные 1083 женщин, средний возраст которых составил 45 лет. Из них 627 были носителями мутации гена BRCA1, 453 – носителями мутации гена BRCA2, а также 3 женщины имели мутации в обоих генах BRCA. С целью снижения риска все женщины перенесли сальпингоовариэктомию без гистерэктомии.

В общей сложности у 8 из 1083 женщин впоследствии развился рак эндометрия, в пяти случаях из них выявлен гистологический вариант серозной или серозноподобной эндометриальной карциномы. Четыре из указанных случаев развились у женщин с мутацией гена BRCA1, один – у женщины с мутацией гена BRCA2.

Серозная карцинома является редкой агрессивной формой рака эндометрия, которая составляет около 10% всех случаев рака матки, но при этом является причиной 40% всех случаев смерти от рака матки. Среди участниц исследования были пациентки, у которых серозный или серозноподобный рак эндометрия развился на протяжении 7-13 лет после риск-снижающей операции. У четырех женщин с этой формой рака тела матки ранее был РГЖ, три из них получали терапию тамоксифеном. Сравнивая свои данные с показателями серозного рака эндометрия у женщин в общей популяции, исследователи подсчитали, что женщины с мутацией гена BRCA, которые подвергаются сальпингоовариэктомию в возрасте 45 лет, имеют на 2,6% больший риск развития серозного или серозноподобного рака эндометрия до 70-летнего возраста. Выявленный риск является небольшим, но достоверным, и он касается возникновения агрессивных форм рака тела матки у носительниц мутации гена BRCA1. При обсуждении этой проблемы необходимо учитывать преимущества и риски проведения гистерэктомии параллельно с сальпингоовариэктомией пациенткам с мутацией гена BRCA1. Необходимо проведение дальнейших исследований для выяснения связи между мутацией гена BRCA1 и повышенным риском развития рака эндометрия.

www.medicalnewstoday.com

Антитело против интерлейкина-1 α в терапии больных метастатическим колоректальным раком

На 18-м Международном конгрессе, посвященном онкологическим заболеваниям органов желудочно-кишечного тракта (World Congress on Gastrointestinal Cancer, WCGC), были представлены результаты исследования III фазы, в котором изучалось влияние антитела против интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α) на симптомы метастатического колоректального рака (мКРР).

Известно, что повышенная продукция ИЛ-1 α в опухолях стимулирует ангиогенез, а также воздействует на метаболизм, нарушает обмен веществ, вызывает у больного усталость, потерю мышечной массы и снижение веса. В исследование были включены пациенты с наличием симптомов мКРР, таких как боль, утомляемость, анорексия, функциональный статус по ECOG 1 или 2, а также снижение веса или наличие признаков системного воспаления.

В этом исследовании впервые введены новые критерии для оценки объективного ответа на лечение на основе контроля симптомов, которые были разработаны совместно с European Medicines Agency Scientific Advice Working Group. Эти критерии были применены в сочетании с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией и опросником EORTC-QLQ-C30 для оценки контроля заболевания.

В исследование были включены 309 пациентов с мКРР, рефрактерных к стандартной химиотерапии оксалиплатином и иринотеканом, у которых наблюдались такие функциональные нарушения, как потеря веса или системное воспаление. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы в соотношении 2:1, одна из которых получала новый препарат (первое

моноклональное антитело, которое действует против ИЛ-1 α) и симптоматическую терапию, вторая – плацебо в комбинации с симптоматической терапией. Результаты испытания показали, что продолжительность жизни больных, ответивших на лечение, была в 3 раза выше, чем у больных, не ответивших на лечение, и составила 11,5 и 4,2 мес соответственно. Лечение с применением антитела к ИЛ-1 α было связано с увеличением относительного клинического уровня ответа на 76%.

Авторы исследования отметили, что у больных, получавших терапию исследуемым препаратом, были менее выражены признаки системного воспаления и тромбоцитоза, обусловленные паранеопластическим синдромом. Серьезные побочные эффекты в группе пациентов, получавших исследуемый препарат, встречались на 25% реже, чем в группе плацебо.

Исследователи подчеркнули, что антитело к ИЛ-1 α имеет потенциал для удовлетворения насущной потребности в более эффективных и менее токсичных видах терапии для пациентов с мКРР. Также получены первые доказательства того, что состояние здоровья пациента может быть использовано для измерения эффективности противоопухолевой терапии у больных мКРР, а клинические реакции, основанные на показателях состояния здоровья, могут рассматриваться как предиктор общей выживаемости.

Tamas H., Thierry A., Lucjan W. et al. A pivotal phase 3 trial of MAbp1 in advanced colorectal cancer (Abstract O-027) Presented during Session XIX: Colorectal Cancer, on Saturday, 2 July 2016, 11:15 AM (CEST)

Тасквинимод у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, которые ранее не получали химиотерапии

В журнале Journal of Clinical Oncology были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы, посвященного изучению новой пероральной терапии тасквинимодом у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ). Показано, что новый таргетный препарат тасквинимод, который воздействует на микроокружение опухоли, способствует улучшению выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с мКРРПЖ.

В это масштабное многоцентровое исследование, длившееся в период с марта 2011 по декабрь 2012 года, были включены 1245 пациентов, страдающих мКРРПЖ с наличием костных метастазов, из 37 стран мира, которые ранее не получали химиотерапии. Больные были рандомизированы на две группы (2:1), одна из которых (n=832) получала тасквинимод 1 раз в день до момента прогрессирования заболевания или возникновения неприемлемой токсичности, а вторая (n=413) – плацебо. Первичной конечной точкой исследования была ВБП, которая определялась как период от рандомизации до рентгенологически подтвержденного прогрессирования или смерти. Исходные характеристики были сбалансированы между группами: средний возраст больных составил 71 год, соматический статус по шкале Карновского в среднем 77,3%, метастатические поражения висцеральных органов у 21,1% пациентов.

Показатель ВБП составил 7 мес (95% ДИ 5,8-8,2 мес) в группе, получавшей тасквинимод, против 4,4 мес (95% ДИ 3,5-5,5 мес) в группе плацебо (ОР 0,64; 95% ДИ 0,54-0,75; p<0,001).

Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 21,3 мес (95% ДИ 19,5-23 мес) в группе, получавшей тасквинимод, и 24 мес (95% ДИ 21,4-26,9 мес) в группе плацебо (ОР 1,10; 95% ДИ 0,94-1,28; p=0,25). Побочные эффекты, такие как анемия, усталость и болевой синдром, наблюдались чаще в группе, принимавшей тасквинимод, по сравнению с группой плацебо (42,8 и 33,6% соответственно).

На основании полученных результатов авторы исследования сделали вывод о том, что у больных мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапии, тасквинимод значительно улучшает ВБП по сравнению с плацебо. Однако в данном исследовании не было обнаружено преимуществ в показателях ОВ на фоне терапии тасквинимодом.

Sternberg C., Armstrong A., Pili R. et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Tasquinimod in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2016, www.jco.ascopubs.org

Подготовила Снежана Галузова



Військові лікарі — про актуальність профілактики й лікування пухлин шкіри



12-13 травня в м. Вінниця на базі Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону відбулися I Збори військових дерматологів «Сьогодні дерматовенерології в Україні: стан, здобутки та напрями розвитку. Взаємозв'язок військової та цивільної служб». Захід мав формат науково-практичного семінару і відбувся під егідою Міністерства оборони України, зокрема його Військово-медичного департаменту. Серед цілої низки проблем, актуальних для військових дерматологів, учасники семінару обговорили питання профілактики, діагностики та лікування пухлин шкіри.

Роботу семінару відкрив начальник Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону, полковник медичної служби, кандидат медичних наук **Сергій Олександрович Петрук**. Він підкреслив, що військові дії, що відбуваються на теренах України, призвели до загострення проблем, наявних у роботі військової дерматологічної служби. Необхідно вжити заходів, які б запобігли зростанню захворюваності в майбутньому, адже захворювання шкіри є найбільш поширеними серед військовослужбовців.

Учасників конференції також привітав директор Військово-медичного департаменту Міністерства оборони України, генерал-майор медичної служби, кандидат медичних наук **Андрій В'ячеславович Верба**. Будучи хірургом за фахом, він високо оцінив ініціативу військових дерматологів організувати збори, побажав усім учасникам семінару плідної роботи.



На правах голови оргкомітету семінару його роль і значення прокоментував начальник відділення дерматовенерології Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону, підполковник медичної служби, лікар-дерматовенеролог **Валерій Олександрович Кушнір**. Він зазначив, що збори військових дерматологів відбуваються вперше і відповідають потребам часу. «Ми плануємо зробити такі збори щорічними. В Україні є п'ять військово-медичних центрів, де працюють потужні дерматологічні відділення, очолювані військовими дерматологами. Це представники рідкісної спеціальності, таких фахівців в Україні сьогодні лише 16. Загалом дерматовенерологія нами недооцінена, хоча в країнах Заходу вона належить до числа найбільш шанованих і високооплачуваних медичних спеціальностей, оскільки має справу з широким спектром різноманітних захворювань, включаючи онкологічні», — підкреслив він.

В.О. Кушнір розповів, що ідея зборів безпосередньо пов'язана з необхідністю посилення взаємозв'язку між військовою та цивільною дерматологічними службами. У прогресивних країнах для військових та цивільних дерматологічних служб створений єдиний комп'ютеризований реєстр пацієнтів, до якого забезпечено вільний доступ. В Україні помилки військово-медичних комісій воєнкоматів призводять до значних витрат державних коштів, коли до військової служби допускаються недостатньо обстежені особи, причому особливо це стосується саме дерматологічних захворювань. Тому питання налагодження зв'язків між військовою та цивільною службами, формування в Україні єдиного реєстру вкрай актуальне.

У межах семінару В.О. Кушнір обговорив проблеми диференційної діагностики меланоцитарних та немеланоцитарних невисів. Він нагадав, що пігментні невисівки різних видів спостерігаються у переважній більшості світлошкірого населення світу. Основна небезпека меланоцитарних невисів полягає у можливому перетворенні на меланому. За даними європейських джерел, щорічний приріст захворюваності на меланому складає мінімум 2,1%, а в деяких країнах — 3,6 та 4,2% (в Україні близько 5%). На думку доповідача, винятковий приріст, який має місце в США і дорівнює 9,5%, не пов'язаний зі спалахом захворюваності, а свідчить про загальне поліпшення діагностики.

Згідно з даними Європейської асоціації дерматологів від 2014 року смертність від меланоми в країнах Європи сягає 25-26%. В Україні показники виживання помітно нижчі, що в першу чергу пов'язано з несвоєчасною діагностикою. На думку доповідача, наразі відчувається потреба у спеціалізованих порадах або схемах обстеження пацієнтів з невисами та іншими новоутвореннями шкіри. На міжнародному рівні таких порадників немає, пропонується дотримуватися принципів скринінгу (збір скарг, анамнез, проведення дерматоскопії). Візуального обстеження за допомогою лупи недостатньо, щоб диференціювати меланоцитарні та немеланоцитарні невисівки; важливо правильно зібрати анамнез. На основі аналізу закордонних та вітчизняних джерел літератури, а також власного клінічного досвіду В.О. Кушнір з колегами запропонували алгоритм обстеження невисів і різновидів раку шкіри. Розроблена авторами анкета включає в себе низку запитань, що стосуються віку пацієнта, скарг, даних особистого й сімейного анамнезу

тощо. Окрім діагностичних цілей, анкета має велике освітнє значення: вона покликана допомогти практичному лікарю інформувати пацієнта про можливі ускладнення, фактори ризику, ознаки злоякісного переродження новоутворень шкіри та необхідність своєчасного лікування. Ліквідація безграмотності серед населення дуже важлива і має здійснюватися в щоденній рутинній практиці у межах прийому, а не лише на рівні окремих заходів або виїзних тематичних лекцій. Слід донести до пацієнтів правильне бачення проблеми: будь-яке утворення на шкірі, схоже на пухлину, є приводом для звернення до лікаря. Військові лікарі здебільшого виявляють меланому випадково, під час обстеження з приводу інших захворювань.

«Хочеш миру — готуйся до війни» — на думку доповідача, обстежуючи пацієнта, потрібно керуватися цим принципом й завжди очікувати найгіршого. Лише після ретельного огляду, розпитавши пацієнта та проаналізувавши всі фактори ризику, можна говорити про доброякісність новоутворення. В.О. Кушнір також нагадав колегам необхідність професійного формулювання військово-медичного діагнозу.

Діяльність військового дерматолога регламентується наказом міністра оборони України від 14.08.2008 № 402 «Про затвердження Положення про військово-лікарську експертизу в Збройних Силах України». Згідно зі ст. 10 цього наказу новоутворення шкіри та підшкірних тканин оцінюються військовими дерматологами в специфічному ракурсі: як такі, що унеможливають (пункт «а») чи ускладнюють (пункт «б») носіння військової форми одягу, взуття або спеціального спорядження.

У такому ракурсі особливе значення мають множинні меланоцитарні чи немеланоцитарні невисівки. У медичному описі необхідно зазначити локалізацію всіх новоутворень (під час огляду оцінюються 12 анатомічних ділянок). У наказі № 402 як множинні згадуються «два і більше» ураження на одній анатомічній ділянці. Проте це не співпадає із загальноприйнятою нормою, яка на сьогодні становить 30-100 родимих плям на тілі (що відповідає 8-9 на кожній з 12 анатомічних ділянок). Відповідно до порадників Європейської та Американської асоціацій лікарів, нормою є близько 25 утворень на одній анатомічній ділянці.

Згідно зі ст. 10, за наявності доброякісних новоутворень шкіри має бути запропоноване лікування. До пункту «б» відносять невисівки, які здійснюються над рівнем шкіри і розташовуються в ділянках коміря, обличчя, манжетів, поясу, а також у зоні контакту взуття з тілом людини; для військових пілотів та парашутистів у цей перелік включено ділянку тіла, що контактує з лямками парашуту. За наявності невисів у будь-якій із зазначених ділянок слід видалити новоутворення, при інших локалізаціях рекомендоване динамічне спостереження (огляд кожні 4-6 місяців). Немає достовірних підтверджень тому, що само собою механічне травмування невиса призводить до злоякісного переродження. Строк після видалення невисів чи злоякісних новоутворень шкіри, в який може бути прийняте рішення про допуск військово-службовця до роботи, має визначатися індивідуально.



Немеланомному раку шкіри присвятила свою доповідь **старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку, кандидат медичних наук Марія Олександрівна Кукушкіна**. Вона зазначила, що, за даними Національного онкологічного реєстру за 2013 рік, рак шкіри посідає друге місце в структурі онкологічної захворюваності як серед чоловіків (після раку легень), так і серед жінок (після раку молочної залози), а також перше місце серед міського населення України. У 2013 р. зареєстровано майже 20 тис. випадків базальноклітинного і плоскоклітинного раку шкіри, тобто 46 випадків на 100 тис. населення. І це не найбільший показник: у США щороку реєструється близько мільйона випадків немеланомного раку шкіри, у Німеччині — 195 тис. випадків, що в 10 разів перевищує показник в Україні (у перерахунку на кількість населення). Разючі відмінності в захворюваності можуть бути спричинені

проблемами з реєстрацією раку шкіри в Україні (коли лікарі видаляють базаліоми без офіційного повідомлення про лікування), а також низьким рівнем розвитку трансплантології (як відомо, на тлі імуносупресії ризик розвитку раку шкіри підвищується).

У структурі немеланомного раку шкіри в Україні близько 70% припадає на базаліоми, близько 20% — на плоскоклітинний рак шкіри. На жаль, більше 5% складають випадки неуточненого гістологічного типу (у діагнозі зазначено лише «рак шкіри»). Щорічний приріст захворюваності на базаліому становить близько 2%. Що стосується плоскоклітинного раку шкіри, спостерігається тенденція до зменшення захворюваності серед чоловіків і жінок.

Згідно з порадником Національної онкологічної мережі США (NCCN) 2016 року, важливими несприятливими факторами прогнозу є розмір пухлини >2 см, локалізація (ураження центральної частини обличчя, ділянки навколо очей, носа, губи і вуха), гістологічна структура та відсутність чітких меж пухлини. Наявність рецидиву з високою вірогідністю свідчить про ризик рецидивів у майбутньому.

На відміну від меланоми, для немеланомного раку шкіри в результатах гістологічного дослідження обов'язково має зазначитися ступінь диференціювання пухлини. На відміну від багатьох інших пухлин, базаліоми і плоскоклітинному раку в разі ураження регіонарних лімфатичних вузлів може бути присвоєно IV стадію захворювання, навіть якщо відсутні метастази у внутрішніх органах.

Для лікування первинно-локалізованих пухлин застосовуються хірургічні та нехірургічні методи. Вибір лікування залежить від ступеня диференціації клітин пухлини, її розміру й локалізації, від віку і загального стану хворого, а також терапевтичних можливостей і обмежень кожного методу. За даними численних досліджень, ефективність хірургічного лікування становить близько 98%. При базаліомах вважається достатнім хірургічний відступ 4-6 мм, при плоскоклітинному раку відступ збільшують до 1,5-2 см (за винятком зон, де такий відступ спричинить виразний дефект або дисфункцію органа). Альтернативою стандартному хірургічному лікуванню є мікрографічна хірургія за Мосом, яка демонструє найкращі результати, але в Україні вона не впроваджена.

Метастазування базаліом — явище рідкісне (приблизно 0,5% від всіх випадків захворювання), проте становить актуальну проблему. Прогноз у пацієнтів з таким діагнозом вкрай несприятливий, їх виживання подібне до такого при генералізованій меланомі шкіри. Більш поширеною проблемою є місцеворозповсюджені форми базаліом, які унеможливають ефективне хірургічне лікування.

В Україні доступні два методи лікування місцеворозповсюдженої та генералізованої базаліоми: місцева чи системна хіміотерапія (ефективність якої доволі низька), або сучасна таргетна терапія, спрямована на пригнічення сигнального шляху Hedgehog. Цей сигнальний шлях активується більше ніж у 90% базаліом. Цікаво, що селективний інгібітор Hedgehog був виділений з рослини (чечемири каліфорнійської, *Veratrum californicum*), яка привернула увагу дослідників через серйозний тератогенний ефект, що спостерігався у свійських тварин від її вживання.

Перші публікації щодо застосування інгібіторів сигнального шляху Hedgehog при базаліомах з'явилися у 2009 р. Це були вражаючі повідомлення, оскільки ефект мав місце у 60% хворих, які на той час вже вичерпали інші можливості для лікування, причому тривалість відповіді зберігалася 12 місяців. У січні 2012 р. перший інгібітор Hedgehog (препарат Ериведж) був ухвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA). Завершуючи доповідь, М.О. Кукушкіна розповіла про власний досвід лікування препаратом Ериведж, який фахівці Національного інституту раку отримали завдяки участі в дослідженні. За результатами даного дослідження, ефект від використання препарату Ериведж спостерігався у 43% пацієнтів з місцеворозповсюдженою формою базаліоми та у 30% хворих на метастатичну базаліому.

Насичена програма зборів охопила різні теоретичні, практичні та організаційні аспекти діяльності військової дерматології і венерології, включала активні дискусії та спілкування в кулуарах. Серед інших питань учасники обговорювали необхідність грамотної організації ранньої діагностики меланоми і немеланомного раку шкіри.

Підготувала **Катерина Котенко**

Всемирный день борьбы с лимфомами



Ежегодно 15 сентября проводится Всемирный день борьбы с лимфомами, и Украина присоединяется к данному всемирному движению. По этому случаю в Национальном институте рака (НИР) состоялся ряд мероприятий: пресс-конференция в рамках благотворительного проекта «Я БУДУ ЖИТЬ!», информационно-реабилитационная встреча врачей гематологических отделений г. Киева с членами ВОО «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями», а также тематический круглый стол. Можно сказать, что событие было юбилейным: 21 августа текущего года Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями исполнилось 10 лет.

По статистике, 17 тыс. человек в Украине болеют лимфомами, ежегодно диагностируется 3,5 тыс. новых случаев заболевания. На сегодняшний день при условии своевременной диагностики и адекватного лечения диагноз «лимфома» перестал звучать как приговор, большинство пациентов имеют шансы на выздоровление. В текущем году в Украине разработан унифицированный протокол по ведению пациентов с лимфомами, следование которому позволит оптимизировать процесс их лечения в нашей стране и улучшить его результаты.

В Международный день борьбы с лимфомами врачи, специалисты общественных организаций и бывшие онкологические пациенты объединили усилия, чтобы информировать общество: лимфома лечится и после завершения лечения вполне реально вернуться к здоровой жизни, достичь успехов в профессии, ощутить радость материнства или отцовства.

Пресс-конференцию открыла директор НИР, доктор медицинских наук Елена Колесник. По ее словам, лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) – большая проблема для государства. На сегодняшний день в Украине зарегистрировано около миллиона пациентов с онкологическим диагнозом, из них у 30 тыс. диагностирована злокачественная лимфома. В НИР находится ведущий центр по лечению ЛПЗ. Если по всей Украине 5-летняя выживаемость составляет 40%, то в НИР она достигает уровня клиник Европы и США – 89%. Разработанный в 2016 г. сотрудниками НИР унифицированный протокол по лечению лимфом даст возможность повысить выживаемость таких пациентов по всей Украине. Только общими усилиями специалистов, волонтеров и самих больных можно прийти к успеху и улучшить результаты лечения. Не менее актуальным является вопрос государственного финансирования: обеспеченность медикаментами, в том числе таргетной терапией, по Украине составляет 10-15%, в НИР – 30-40%. В настоящее время на государственные средства закуплено всего 5% необходимых препаратов для лечения ЛПЗ. Одна из значимых для пациентов возможностей улучшить доступ к лечению – это участие в международных клинических испытаниях, в которых изучается таргетная терапия; на сегодня в клиниках Украины проводится пять таких исследований.

Заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов и адъювантных методов лечения НИР, доктор медицинских наук, профессор Ирина Крячок отметила, что лимфомы входят в десятку наиболее распространенных злокачественных заболеваний, при этом большинство пациентов – молодого возраста (в среднем 20-30 лет). В стенах НИР ежегодно получают лечение в среднем 500 пациентов с лимфомами. К сожалению, оплата химиотерапии (ХТ) из государственного бюджета осуществляется не в полном объеме, частично за лечение платит сам пациент, либо осуществляется поиск благотворительных средств при поддержке общественной организации.

Отвечая на вопросы журналистов, И. Крячок отметила, что сегодня изменился подход к ведению беременных пациенток. Еще 10-20 лет назад после постановки онкологического диагноза беременная женщина не имела шансов выносить ребенка: обнаружение лимфомы означало немедленное прерывание беременности. Сегодня в развитых странах, и с недавних пор – в Украине внедрен совершенно другой подход, позволяющий сохранить ребенка. За последние 5 лет в НИР накоплен большой опыт в ведении беременных пациенток с ЛПЗ и сохранении фертильной функции после лечения. Двадцать три пациентки НИР, которые завершили лечение, благополучно родили детей. Сформирована

база данных детей, родившихся от женщин, которые либо получали лечение во время беременности, либо забеременели и родили детей после завершения терапии. За 8 лет работы НИР над данной проблемой процедура прерывания беременности была проведена всего трем женщинам, у остальных пациенток была возможность получить лечение и выносить ребенка.

В масштабном исследовании по изучению влияния ХТ на развитие плода доказано, что дети рождаются полноценными и их развитие не отличается от развития детей у здоровых матерей. По этой проблеме НИР тесно сотрудничает с Институтом педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины (ИПАГ), каждый случай рассматривается консилиумом, и только после этого принимается решение о дальнейшей тактике ведения пациентки. Одновременно ведется активная работа по повышению квалификации врачей в регионах. С большим успехом проходят ежегодные международные конференции.

Глава ВОО «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями» Валентина Юрчишина подчеркнула, что в стенах НИР работают высококвалифицированные специалисты, диагностика и лечение осуществляются в соответствии с европейскими стандартами. В то же время остро стоит вопрос финансирования. Так, корпуса НИР требуют ремонта: без должных условий врачам сложно работать, а пациентам – выздороветь. В. Юрчишина призвала украинское общество, всех небезразличных помочь в этом сложном вопросе.

Волонтер и бывшая пациентка НИР Евгения Гинзбург поддержала пациентов, проходящих лечение в настоящее время. Она отметила, что, несмотря на пугающий диагноз, не следует поддаваться эмоциям. Сложные моменты бывают в жизни у каждого человека, но они рано или поздно заканчиваются. Каждый пациент имеет шансы на выздоровление, а поддержка родных и всех неравнодушных в этом очень помогает.

С этой целью впервые в стенах НИР была проведена информационно-реабилитационная встреча врачей гематологических отделений г. Киева с членами ВОО «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями», которые прибыли из всех уголков Украины, чтобы рассказать истории своих побед над заболеванием, вселить надежду в пациентов, которые еще находятся на лечении.

В работе круглого стола, объединившего онкологов и пациентов, приняли участие сотрудники НИР и специалисты из других медицинских учреждений г. Киева.

Отвечая на вопросы журналистов, И. Крячок отметила, что существует около 60 видов лимфом, их природа до конца не изучена (достоверно определены этиологические факторы для 5-7 из них). Например, установлено, что возбудителем лимфомы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (MALT-лимфомы) является бактерия *Helicobacter*

pylori, и адекватный курс антибиотикотерапии позволяет полностью вылечить пациента без применения других методов. В последние годы частота возникновения MALT-лимфом резко уменьшилась в связи с современной терапией язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Сегодня наблюдается колоссальный прогресс в области терапии лимфом: только в 2014 г. были одобрены к применению и поступили на мировой фармацевтический рынок четыре принципиально новых препарата.

Актуальна проблема трансплантации костного мозга в Украине: на территории нашей страны проводится только аутологичная трансплантация или высокодозовая ХТ с поддержкой стволовыми клетками. Для детей эта процедура осуществима на базе НИР и Национальной детской специализированной больницы «Охматдет». Помощь взрослым пациентам в настоящее время осуществляет только Киевский центр трансплантации костного мозга; ведется активная подготовка к внедрению этой процедуры в НИР, но одним из основных препятствий являются несоответствующие санитарные условия помещений, и пока не закончено строительство нового корпуса, ее, как правило, проводят в боксах детского отделения.

Киевский центр трансплантации изначально был рассчитан на проведение аллогенной трансплантации, но в настоящее время в Украине нет соответствующих законодательных документов и базы доноров. Только в 25% случаев для трансплантации может подойти кто-то из родственников, в 75% случаев донора приходится искать в международной базе. Чтобы Украине попасть в международную базу, необходимо провести типирование по HLA-системе нескольких сотен добровольцев, создать банк доноров, который при успешной проверке интегрируется в международную донорскую сеть. На данный момент единственной возможностью осуществить аллогенную трансплантацию является организация лечения пациентов за границей.

Реаниматолог клиники «Медикум», врач высшей категории Елена Алексеевко отметила, что ХТ имеет определенное кардиотоксическое действие, поэтому всем пациентам, проходящим или завершившим лечение, при возникновении дискомфорта в области сердца необходимо обратиться к кардиологу, провести обследование (ЭКГ и ЭхоКГ) с целью исключения коронарной недостаточности. Боли в сердце и за грудиной, иррадиация боли в руку или шею зачастую указывают на стенокардию, однако боли в области сердца (так называемые кардиалгии) могут быть вызваны остеохондрозом и межреберной невралгией.

Старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ИПАГ, кандидат медицинских наук Ольга Ефименко подчеркнула, что ни беременность, ни роды сами по себе не усугубляют течение лимфомы. Согласно новым стандартам, если лимфому диагностировали в первом триместре беременности, обязательно определяют степень ее злокачественности, и в зависимости от этого либо переносят

начало терапии на второй триместр беременности, либо беременность прерывают. При выявлении заболевания во втором или третьем триместре немедленно начинают ХТ препаратами, которые не имеют тератогенного эффекта и не оказывают влияния на течение беременности. За 2-3 нед до родов необходимо прекратить ХТ, чтобы женщина вошла в роды без угнетенного кроветворения. Планирование женщиной беременности возможно по завершении терапии лимфомы – спустя 2-3 года после достижения стойкой ремиссии.

О. Ефименко также подчеркнула, что если женщина, получающая лечение ЛПЗ, под воздействием препаратов вошла в искусственный климакс, симптомы которого ухудшают качество ее жизни, рекомендуется принимать заместительную гормональную терапию. Такой подход не влияет на риск рецидива и общие результаты лечения.

Заведующий отделением пластической и реконструктивной онкоурологии НИР, кандидат медицинских наук Юрий Витрук рассказал о воздействии ХТ на мужскую репродуктивную систему. Несмотря на то что у многих мужчин через полгода после последнего курса ХТ и наступления стойкой ремиссии восстанавливаются как эректильная функция, так и сперматогенез, высокодозовая ХТ может привести к мужскому бесплодию. Поэтому всем мужчинам, планирующим иметь потомство, перед началом лечения рекомендуется пройти процедуру криоконсервации спермы. Кроме того, Ю. Витрук рассказал, что важно проводить дифференциальную диагностику лимфомы и рака яичка, поскольку увеличение яичка может являться одним из симптомов лимфаденопатии. В таком случае хирургическое удаление не требуется, пациента направляют на лечение в отделение онкогематологии.

Институт клеточной терапии представил Петр Немтинов. Он отметил, что ХТ не всегда проходит бесследно для женской репродуктивной системы и это обязательно необходимо учитывать. Применение высокодозовой ХТ способствует высокому риску возникновения бесплодия как у мужчин, так и у женщин, поэтому мероприятия по сохранению фертильной функции рекомендуется провести до начала лечения. Если женщина задумалась о продолжении рода только после завершения лечения, необходимо оценить ее овариальный резерв, так как наличие нормального менструального цикла не всегда свидетельствует о сохранной репродуктивной функции. После курса высокодозовой ХТ овариальный резерв может быть практически исчерпан; через 10-15 лет после окончания лечения планировать семью уже затруднительно. Перед началом лечения пациенту необходимо проконсультироваться с лечащим врачом, узнать об особенностях воздействия препаратов на репродуктивную систему и при необходимости обратиться к врачу-репродуктологу. Существует несколько методов сохранения фертильной функции. Для мужчин – криоконсервирование спермы, для девочек, не достигших половой зрелости, основным методом является криоконсервирование тканей яичника и последующая их трансплантация. У женщин репродуктивного возраста проводится криоконсервирование яйцеклеток или эмбриона. Кроме того, существует метод подавления функции яичников на период проведения ХТ, позволяющий минимизировать воздействие химиопрепаратов, но исследования этого метода демонстрируют противоречивые результаты.

В Международный день борьбы с лимфомами специалисты активно информируют общественность, настаивая на том, что лимфома – не приговор.

Подготовили Екатерина Марушко и Катерина Котенко





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Руководство по использованию минимальной остаточной болезни как конечной точки в исследованиях хронической лимфоцитарной лейкемии

Резюме

Отрицательный статус минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов с полной клинической ремиссией (или уровень ответа МОБ) после индукционной терапии может быть использован в качестве промежуточной конечной точки для выдачи разрешений в рандомизированных тщательно контролируемых исследованиях, призванных показать превосходство с точки зрения выживаемости без прогрессирования (ВБП). Для этого необходимо, чтобы соотношение польза/риск экспериментального режима терапии было хорошо охарактеризовано при хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ) и чтобы эти данные поддерживали преимущество режима над стандартными схемами, используемыми в качестве индукционной терапии при ХЛЛ.

1. Введение

Хроническая лимфоцитарная лейкемия — наиболее распространенная в западных странах разновидность лейкоза, заболеваемость которой составляет 4,2/100 000/год (повышаясь до >30/100 000/год в возрасте >80 лет).

Лечение рекомендуется только для пациентов с активным, симптомным заболеванием. Благодаря введению новых иммуно-химиотерапевтических комбинаций за последнее десятилетие эффективность лечения больных ХЛЛ значительно улучшилась, медиана ВБП в настоящее время находится в пределах от 3,5 до 6,7 года после первой линии терапии, в то время как медиана общей выживаемости (ОВ) для пациентов с поздними стадиями (С по Binet или IV по Rai) составляет около 6,5 года. Аллогенная трансплантация стволовых клеток остается единственной излечивающей опцией, и ее рекомендуют пациентам с заболеванием очень высокого риска и/или рефрактерностью.

Поскольку у пациентов, достигающих клинической полной ремиссии (ПР), определяемой в соответствии с международными рекомендациями, в конечном итоге развивается рецидив, МОБ, которую невозможно обнаружить на клиническом и морфологическом уровне, должна присутствовать у пациентов. Таким образом, при достижении ПР пациентов следует также оценивать на предмет отсутствия МОБ. Значительный прогресс, достигнутый в обнаружении МОБ в течение последних двух десятилетий, в настоящее время привел к концепции, что низкие уровни МОБ являются желательной и достижимой целью терапии ХЛЛ.

Данный документ содержит основные правила и нормативные требования по использованию МОБ в качестве промежуточной конечной точки для прогнозирования клинической пользы в исследованиях, посвященных ХЛЛ. В настоящее время это руководство неприменимо к другим клиническим ситуациям.

2. Содержание

МОБ

Определение и пороговое значение

МОБ как объективный показатель статуса заболевания определяется количеством лейкозных клеток, оставшихся в периферической крови или костном мозге после лечения. В соответствии с действующими международными определениями, отсутствие МОБ соответствует количественному выявлению менее 1 клетки ХЛЛ в 10 000 лейкоцитов (уровень МОБ <10⁻⁴).

В настоящее время нет данных в поддержку того, что уровень МОБ ниже порогового значения 10⁻⁴ способен обеспечивать дополнительную клиническую пользу.

Лабораторная оценка

Хотя оценка МОБ до сих пор широко не стандартизирована, существует два аналитических метода, способных оценить состояние МОБ на необходимом пороге. Относительно выбора

одного из этих методов как более подходящего нет конкретных рекомендаций.

Требуется система управления качеством, которая включает в себя лабораторию и организационную структуру, обязанности, политику и стандарты, необходимые для обеспечения точности и удовлетворительного качества оценки МОБ. Использование центральных лабораторий не считается обязательным требованием при условии наличия надежной системы контроля качества на месте.

● Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (RQ-PCR)

Каждый лейкоцитарный клон В-клеток несет в себе уникальную IGHV-IGHD-IGHJ перестановку, которая может быть амплифицирована посредством ПЦР с использованием праймеров. Аллель-специфическая гибридизация олигонуклеотидов тяжелой цепи иммуноглобулина с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени (ASO IGH RQ-PCR) является трудоемким методом, так как требует секвенирования каждой клон-специфической перестановки, но имеет чувствительность в диапазоне от 10⁻⁴ до 10⁻⁵.

Ограничения метода проявляются в случае изменений в фенотипе, происходящих в промежутке между исходным и последующими исследованиями. Поскольку специфические праймеры направлены на одну переставленную последовательность гена *IgH*, существует определенный риск потери гена-мишени из-за продолжающихся перестановок в области *IgH*, которые приведут к снижению чувствительности метода. Для того чтобы свести к минимуму ложные отрицательные результаты определения МОБ, при проведении ПЦР следует использовать две мишени *Ig*, если в момент постановки диагноза обнаруживаются олигоклональные клоны.

Основным преимуществом является то, что образцы необязательно должны быть свежими, а значит, могут быть отправлены в единый центр для последующего анализа. Консервированные образцы могут также быть дополнительно включены в ретроспективный анализ в рамках клинических испытаний. Кроме того, ASO RQ-PCR предлагает более высокую качественную чувствительность, ниже порога 10⁻⁴, который может быть актуален в клинических испытаниях, исследующих возможность полной ликвидации заболевания.

● Проточная цитометрия четырех цветов или более.

Поскольку клетки ХЛЛ демонстрируют характерный уникальный фенотип, низкое количество лейкозных клеток может быть обнаружено с помощью проточной цитометрии до требуемого уровня чувствительности 10⁻⁴. Чувствительность потока зависит в первую очередь от наличия достаточного количества лейкоцитов в образце.

Главное преимущество этого способа заключается в том, что он проще и быстрее, так как не требует конструирования клон-специфических праймеров. Этот метод использует доступные технологии, и поэтому широко применяется. Недостатком является то, что образцы должны быть свежими (48 ч). Надлежащее обращение с образцом и его доставку в центральную лабораторию может быть трудно организовать в ходе многоцентровых многонациональных клинических испытаний.

Образцы

Статус МОБ может быть оценен по образцам, взятым либо из периферической крови (ПК), либо из костного мозга (КМ).

Рекомендуется, чтобы при получении терапии любыми лекарственными средствами, независимо от их класса, пациенты в первую очередь подвергались скринингу на предмет эрадикации ХЛЛ в ПК. Если показано отсутствие МОБ при исследовании ПК, этот результат должен быть подтвержден результатами исследования КМ.

Утилитарность

Принято считать, что при прогрессировании заболевания ответ на терапию является наиболее значимым прогностическим фактором для выживания пациентов. Ключевым фактором для достижения продолжительной ремиссии служит глубокое снижение опухолевой нагрузки, а не режим терапии, с помощью которого оно индуцируется.

Важно также наличие данных относительно статуса МОБ вскоре после завершения лечения, поскольку при эффективных схемах лечения оценка ВБП возможна только после длительного периода наблюдения.

Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что отсутствие МОБ в конце индукционной терапии является сильным предиктором ВБП и ОВ, независимо от нижеследующего.

— Тип и линия терапии

Хотя пациенты с большей вероятностью достигнут отсутствия МОБ при одних видах терапии по сравнению с другими, для пациентов, которым удалось добиться отсутствия МОБ с помощью разных видов лечения, не существует различий с точки зрения ВБП или ОВ. Однако доказательства по-прежнему ограничены.

— Известные факторы высокого риска (например, делеция хромосом 11q и 17p, мутация TP53, немутантный статус IGHV, экспрессия ZAP-70)

Текущие данные свидетельствуют о том, что в неизбранных когортах пациентов уровень МОБ ≥10⁻⁴ предсказывает медиану ВБП около 2 лет, в то время как при уровне МОБ <10⁻⁴ прогнозируемая медиана ВБП составляет около 6 лет.

Проверка достоверности отсутствия МОБ в качестве суррогатной конечной точки требует, чтобы динамика этого маркера могла количественно объяснить эффект лечения с точки зрения ВБП. Это имеет место быть. Существующие количественные данные достаточно убедительны и подтверждают, что отсутствие МОБ будет использоваться в качестве промежуточной конечной точки в рандомизированных контролируемых исследованиях.

МОБ в качестве конечной точки для выдачи разрешений

Разница в уровне ответа МОБ может быть использована в качестве основного доказательства клинической пользы при ХЛЛ для получения ранней выдачи лицензий на рандомизированные исследования, призванные показать превосходство с точки зрения ВБП — при условии выполнения ряда нижеперечисленных условий.

Дизайн исследования и результаты

- Разница в уровне ответа МОБ между исследуемыми группами достаточно велика, чтобы предсказать, что соответствующее преимущество в ВБП будет проявляться в будущем.
- Подтверждение ВБП будет получено в ходе дальнейшего анализа в исследованиях, которые проспективно достаточно мощны для этой цели.
- Статистический анализ МОБ должен быть предварительно запланирован; статистический план анализа должен четко описывать, как оцениваются МОБ и ВБП.
- В случае досрочного утверждения на основе скорости ответа МОБ анализ ВБП от держателя регистрационного удостоверения потребуются в согласованные сроки.
- Все пациенты должны находиться под наблюдением для определения показателя ОВ.
- Все пациенты с клиническим ПО должны быть оценены на предмет МОБ.
- Контрольный режим должен быть выбран в соответствии с критериями, изложенными в основном руководстве.

Определение МОБ и метод

- Статус МОБ должен быть определен с помощью стандартного метода с количественным нижним пределом по меньшей мере <10⁻⁴.

- Необходимо разработать схему контроля качества для всех лабораторий, обеспечивающих анализ МОБ при ХЛЛ.
- Измерение МОБ должно проводиться при финальном стадировании после окончания лечения (спустя около 3 мес), чтобы в полной мере отображать его эффект.
- Статус МОБ будет считаться отрицательным, если доля злокачественных клеток <10⁻⁴.
- Уровень ответа МОБ определяется как доля пациентов в ИТТ-популяции, у которых клинический ПО и отрицательный статус МОБ достигаются после индукционной терапии при ХЛЛ.
- Пациенты, достигшие клинического ПО, при негативном статусе МОБ в конце лечения будут считаться ответившими на лечение.
- Пациенты с положительным статусом МОБ и пациенты, у которых оценка МОБ не проводилась, будут считаться не ответившими на лечение.

Дополнительные рекомендации и соображения

- Проведение эксплораторного анализа рекомендуется с использованием различных отсекаелей для «МОБ-негативности» у больных с ПО, а также ЧО. Прогностическое значение различных уровней МОБ также может быть исследовано.
- Для исследовательских целей рекомендуется, чтобы всем пациентам, ответившим на терапию (в том числе при ЧО), проводилась оценка статуса МОБ по крайней мере в периферической крови.
- Для пациентов, которые подвергаются аллогенной ТСК, свойственен ранний положительный статус МОБ, который, вероятно, связан с тем, что реакция «трансплантат против лейкоза» наступает не сразу. Отрицательный статус МОБ может быть достигнут спустя несколько месяцев после проведения аллогенной ТСК.

Дополнительные области неопределенности

Было высказано предположение, что кинетика МОБ может быть более значимой по сравнению с одиночной оценкой МОБ, потому что отражает динамику МОБ в течение продолжительного времени, а не только ее наличие, которое в конечном счете приводит к клиническому рецидиву. Кинетика рецидива является экспоненциальной даже при самых низких выявляемых уровнях заболевания.

Сейчас неизвестно, можно ли улучшить долгосрочный результат, если оценкой МОБ будут руководствоваться при выборе терапии с целью либо улучшения качества ответа посредством консолидации, либо предотвращения рецидива, назначая лечение при повторном появлении МОБ.

Литература

1. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukaemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. S. Botcher et al; Journal of clinical oncology, vol 30 (9), 2012.
2. A look into the future: can minimal residual disease guide therapy and predict prognosis in chronic lymphocytic leukaemia? Paolo Ghia, Haematology, 2012.
3. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up, Annals of Oncology, 2011.
4. ASCO & FDA public workshop on MRD as a surrogate endpoint in CLL (Silver Spring, February 2013).
5. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. A.C. Rawstron et al; Leukaemia (2007) 21, 956-964.
6. Flow cytometry and polymerase chain reaction-based analyses of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukaemia. S. Uhrmacher et al; Advances in haematology, vol 2010, article ID272517.
7. The role of minimal residual disease measurement in the therapy for CLL. Is it ready for prime time? S. Botcher et al; Hematology Oncology Clin N Am (2013), 267-288.

Перевела с англ. Катерина Котенко

Мабтера® ритуксимаб

Мабтера® показана для поддерживающей терапии фолликулярной лимфомы после ответа на индукционную терапию¹



- Индукционная и поддерживающая терапия фолликулярной лимфомы III-IV стадии¹
- Поддерживающая терапия фолликулярной лимфомы III-IV стадии одобрена/утверждена ЕМА и FDA для пациентов, ответивших на индукционную терапию препаратом Мабтера®
 - 12 циклов (375 мг/м² 1 раз в 2 месяца, начиная через 2 месяца после последней дозы индукционной терапии до прогрессирования заболевания или максимально 2 года)^{2,3}
- Применение препарата Мабтера® для лечения фолликулярной лимфомы рекомендовано ESMO и NCCN^{4,5}

*Ранее нелеченная фолликулярная лимфома

1. Инструкция для медицинского применения лекарственного препарата Мабтера® (приказ МЗ Украины №976 от 17.11.2011 (изменения внесены приказом №489 от 04.08.2015)

2. <http://www.roche.com/med-cor-2011-01-31-e.pdf>

3. http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2010-10-29.htm

4. Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnostic, treatment and follow-up / Ann Oncol 2011; 22(Suppl. 6):vi59-vi63.

5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3.2016.

Мабтера®. Действующее вещество: ритуксимаб. **Форма выпуска:** Концентрат для раствора для инфузий. Флаконы по 100 мг/10 мл №2, по 500 мг/50 мл №1 в картонной упаковке. **Показания:** Неходжкинские лимфомы (НХЛ). Монотерапия пациентов с фолликулярной лимфомой III-IV стадий, резистентной к химиотерапии, или находящаяся в стадии второго или последующих рецидивов после химиотерапии. Лечение CD20-позитивной диффузной В-крупноклеточной неходжжинской лимфомы в комбинации с химиотерапией СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). Лечение ранее нелеченной фолликулярной лимфомы III-IV стадий в комбинации с химиотерапией. Поддерживающая терапия фолликулярных лимфом после получения ответа на индукционную терапию. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ). Лечение ранее нелеченного и рецидивирующего/рефрактерного хронического лимфолейкоза в комбинации с химиотерапией. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу или белкам мыши. Активные тяжелые инфекции. Выраженный иммунодефицит. **Способ применения и дозы:** Неходжкинские лимфомы. Коррекция дозы в ходе терапии: снижать дозу препарата Мабтера® не рекомендуется. Если препарат вводят в комбинации с химиотерапией, необходимо следовать стандартным рекомендациям по снижению дозы химиотерапевтических препаратов. Фолликулярная неходжжинская лимфома. Комбинированная терапия. Индукционная терапия у пациентов, не получавших лечение ранее или пациентов с рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомой: 375 мг/м² поверхности тела на цикл, 8 циклов. Препарат Мабтера® вводят в 1 день каждого цикла химиотерапии, после внутривенного введения глюкокортикостероидного компонента химиотерапии, если он предусмотрен схемой лечения. Поддерживающая терапия. Ранее нелеченная фолликулярная лимфома. У пациентов, у которых был получен ответ на индукционную терапию: 375 мг/м² поверхности тела 1 раз в 2 месяца (начиная через 2 месяца после последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или максимально 2 года. Рецидивирующая/рефрактерная фолликулярная лимфома. У пациентов, у которых был получен ответ на индукционную терапию: 375 мг/м² поверхности тела 1 раз в 3 месяца (начиная через 3 месяца после последней дозы индукционной терапии) до прогрессирования заболевания или максимально 2 года. Рецидивирующая/рефрактерная фолликулярная лимфома. III-IV стадия, второй или последующий рецидив после химиотерапии - индукционная терапия: 375 мг/м² поверхности тела в/в 1 раз в неделю 4 недели. Повторная монотерапия, у пациентов, у которых был получен ответ на терапию рефрактерной/рецидивирующей фолликулярной лимфомы: 375 мг/м² поверхности тела в/в 1 раз в неделю 4 недели. Диффузная В-крупноклеточная НХЛ. Препарат применяют в комбинации со схемой СНОР. Рекомендованная доза: 375 мг/м² поверхности тела в 1 день каждого цикла после введения глюкокортикостероидного компонента схемы СНОР, 8 циклов. Хронический лимфолейкоз. За 48 часов до введения препарата Мабтера® проводят профилактику с применением адекватной гидратации и назначения препаратов, которые снижают уровень мочевой кислоты, с целью снижения риска развития синдрома лизиса опухоли. При количестве лимфоцитов >25x10⁹ рекомендуется назначение преднизолона в дозе 100 мг с целью снижения риска острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов. Рекомендованная доза в комбинации с химиотерапией для пациентов, не получавших лечение ранее и пациентов с рецидивирующим/рефрактерным хроническим лимфолейкозом: 375 мг/м² поверхности тела в 0 день 1 цикла, затем - 500 мг/м² поверхности тела в 1 день каждого последующего цикла, 6 циклов всего. Химиотерапию следует проводить после инфузии препарата Мабтера®. Перед каждым введением препарата необходимо проводить премедикацию: введение анальгетика/антипиретика (например, парацетамола) и антигистаминного препарата (например, дифенгидрамина). Если препарат применяется не в комбинации с химиотерапией, которая включает глюкокортикостероиды - необходимо провести премедикацию глюкокортикостероидами. Первая инфузия: начальная скорость введения 50 мг/час, затем ее можно увеличивать на 50 мг/час каждые 30 минут, доводя до максимальной скорости 400 мг/час. Последующие инфузии: можно начинать введение препарата со скорости 100 мг/час и увеличивать на 100 мг/час каждые 30 минут, доводя до максимальной скорости 400 мг/час. **Введение препарата:** Препарат Мабтера® вводят внутривенно, инфузионно (медленно), через отдельный катетер. **НЕЛЬЗЯ ВВОДИТЬ ПРЕПАРАТ ВНУТРИВЕННО СТРУЙНО ИЛИ БОЛЮСНО.** При появлении тяжелых реакций на введение препарата (выраженная одышка, бронхоспазм, гипоксия) инфузию следует немедленно прервать. После возникновения таких реакций пациент должен быть обследован (осмотр, анализы, рентгенография ОГК (инфильтраты в легких)). Инфузии не следует возобновлять до полного исчезновения всех симптомов, нормализации лабораторных показателей и данных рентгенографии ОГК. Только после исчезновения симптомов можно возобновлять инфузию со скоростью не более половины начальной скорости введения. При повторном возникновении тяжелых реакций следует подумать над решением о прекращении терапии. Реакции легкой или средней степени тяжести, связанные с инфузией, обычно проходят при уменьшении скорости инфузии. **Приготовление раствора:** Препарат поставляется в стерильных, без консервантов, апиrogenных флаконах для однократного применения. При приготовлении раствора необходимо придерживаться правил асептики. Необходимую дозу препарата набирают в асептических условиях и добавляют во флакон для инфузии, содержащий или 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы. Разводят до концентрации ритуксимаба в растворе для внутривенного введения 1-4 мг/мл. Флакон с полученным раствором осторожно переворачивают для перемешивания раствора. Флакон осматривают на наличие примесей или изменения цвета. С микробиологической точки зрения готовый раствор должен быть использован немедленно. **Побочные реакции:** Инфузионные реакции, синдром лизиса опухоли, синдром высвобождения цитокинов, снижение уровня IgG, инфекции (В-клеточное истощение примерно у 70-80% пациентов), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, реактивация гепатита В. **Хранение раствора:** Готовый раствор для внутривенной инфузии препарата Мабтера® сохраняет стабильность (физическую и химическую) в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C и в течение 12 часов при комнатной температуре. **Хранение препарата:** Хранить при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности препарата:** 2 года 6 месяцев. **Условия отпуска:** По рецепту

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Мабтера® приведена в инструкции для медицинского применения лекарственного препарата (приказ МЗ Украины №976 от 17.11.2011 (изменения внесены приказом №489 от 04.08.2015). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного препарата.

РС МЗ Украины № 400/11-30020000 от 19.12.2014.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.



ТОВ «Рош Україна»
Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33, тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41.
ukraine.medinfo@roche.com
www.roche.ua

І.В. Мацішевська¹, завідувач; **Т.В. Каднікова**², завідувач; **О.В. Жураківська**¹, лікар-ординатор; **Т.В. Ткачук**³, асистент; **С.П. Шевня**¹, лікар-ординатор, хіміотерапевтичне відділення Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру; ²відділення онкогематології Національного інституту раку, м. Київ; ³кафедра онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Використання препарату Мабтера® у хворого з дифузною В-крупноклітинною лімфомою в лікуванні аутоімунної гемолітичної анемії IV ступеня (клінічний випадок)

У всьому світі спостерігається тенденція до зростання захворюваності на неходжкінські лімфоми. Особливо вона помітна в розвинених країнах, де за останні 20 років приріст такої захворюваності становить більше 50%. Дифузна В-крупноклітинна лімфома – гетерогенна група лімфопроліферативних захворювань – становить більше 40% всіх неходжкінських злоякісних лімфом серед дорослого населення і є одним з агресивних морфологічних варіантів.

Досить часто зустрічаються екстранодальні форми захворювання з ураженням легень, шкіри, кісток скелету, нирок, печінки, щитовидної залози, слинних залоз та центральної нервової системи. Перебіг дифузної В-крупноклітинної лімфоми характеризується схильністю до швидкої генералізації пухлинного росту та розвитку низки ускладнень, що визначає вкрай несприятливий прогноз та високу летальність. Одним з тяжких ускладнень є аутоімунна гемолітична анемія, яка в більшості випадків не дає змоги провести адекватне спеціальне лікування основного захворювання.

Вашій увазі пропонується один з таких клінічних випадків.

Пацієнт К. 1987 р.н. був госпіталізований у відділення хіміотерапії в тяжкому стані з діагнозом: неходжкінська В-крупноклітинна лімфома IVБ стадії IV клінічної групи. Ураження тіл Th8, Th11 хребців, попереково-крижового, сакрального відділів хребта з м'якотканним компонентом; ураження печінки. Ендогенна інтоксикація. Виражений больовий синдром. Симптоматична аутоімунна гемолітична анемія IV ступеня. Дистальний парез правої нижньої кінцівки.

Хворий скаржився на різку слабкість, нестерпний біль та обмеження рухів у правій нижній кінцівці, дифузну пітливість, підвищення температури тіла до 38 °С, схуднення за останні 6 міс на 10 кг.

Із анамнезу: вважає себе хворим протягом 3 міс, коли з'явився сильний біль у поперековому відділі хребта. Прочинив обстеження й лікування в неврологічному відділенні Вінницької обласної психоневрологічної лікарні ім. акад. О.В. Ющенка. Незважаючи на лікування, стан хворого не поліпшувався.

12.02.2016 К. був прооперований у м. Києві в Міській клінічній лікарні № 1. Операція – геміламінектомія S1-S2 справа, ревізія й декомпресія S1 корінця, часткове видалення пухлини, біопсія.

При імуногістохімічному дослідженні № 218 від 03.03.2016 отримано висновок: гістологічна структура пухлини та імунофенотип пухлинних клітин відповідають дифузній В-крупноклітинній лімфомі негерміногенного походження ABC-типу.

Загальний аналіз крові (ЗАК) від 09.03.2016: гемоглобін (Hb) 41 г/л, еритроцити (Er) 1×10^{12} /л, кольоровий показник (КП) 1, лейкоцити (Л) $10,2 \times 10^9$ /л.

Біохімічне дослідження крові (БДК) від 09.03.2016: сечовина 7,4 ммоль/л, креатинін 98,6 мкмоль/л, білірубін 56 мкмоль/л (непрямий 45,6, прямий 10,8).

При обстеженні на мультиспіральному комп'ютерному томографі органів грудної клітки та органів черевної порожнини отримані ознаки вторинних змін кісток – вогнища деструкції Th8, Th11 хребців на рівні S1, S2 з ознаками розповсюдження м'якотканного компоненту за межі кістки. Печінка збільшена в розмірах – краніокаудальний розмір правої долі становить 170 мм. Щільність паренхіми дифузно знижена.

09.03.2016, враховуючи загальний стан і результати загального та біохімічного аналізів крові, хворий був переведений у відділення інтенсивної терапії та реанімації, де лікарі розпочали інтенсивну терапію. За життєвими показаннями хворому планувалася трансфузія відмитих еритроцитів, але спроби підбору на сумісність були невдалими. Пацієнту проводився індивідуальний підбір крові. Загалом для хворого було тестовано 297 донорів (В(III) – 151, О(I) – 146).

У хворого наростала анемія – у ЗАК від 13.03.2016 відзначалося зниження Hb до 24 г/л, збільшився білірубін до 217 мкмоль/л. У зв'язку з гемолітичною анемією IV ступеня хворому, згідно з наказом МОЗ України від 30.07.2010 № 647 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія», був введений препарат Мабтера® (ритуксимаб) у дозі 375 мг/м² (тобто 852 мг) у 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дні.

Перше введення здійснено 23.03.2016 у дозі 852 мг. ЗАК від 22.03.2016: Hb 38 г/л, КП 1, Er 1×10^{12} /л, Л $11,5 \times 10^9$ /л, тромбоцити (Т) 190×10^9 /л. БДК: білірубін 170 мкмоль/л (непрямий 140, прямий 30).

Друге введення було 30.03.2016 у дозі 852 мг. ЗАК від 29.03.2016: Hb 54 г/л, КП 1, Er $1,5 \times 10^{12}$ /л, Л $9,4 \times 10^9$ /л, Т 170×10^9 /л. БДК: білірубін 108,5 мкмоль/л (непрямий 81,5, прямий 27). Слід зазначити, що після введення таргетного препарату в такому режимі індивідуальний підбір донорів став значно ефективнішим.

Третє введення препарату ввели 08.04.2016 у дозі 852 мг. ЗАК від 07.04.2016: Hb 47 г/л, КП 1, Er 1×10^{12} /л, Л 7×10^9 /л, Т 190×10^9 /л. БДК: білірубін 75 мкмоль/л (непрямий 55, прямий 19,4).

Четверте введення – від 15.04.2016 у дозі 852 мг. ЗАК від 14.04.2016: Hb 62 г/л, КП 1, Er 1×10^{12} /л, Л $11,5 \times 10^9$ /л, Т 150×10^9 /л. БДК: білірубін 60,4 мкмоль/л (непрямий 51,8, прямий 8,6). Відзначалося чітке зниження загального білірубину за рахунок непрямого, а також простежувалася тенденція до підвищення рівня Hb (з 24 до 62 г/л).

Динаміка показників рівня Hb та загального білірубину зображена на рис. 1.

Гемоліз еритроцитів було зупинено, що дало змогу розпочати курс поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою R-СНОР. Проведено 3 курси хіміотерапії. При контрольному обстеженні на спіральному комп'ютерному томографі (СКТ) від 04.07.2016 відзначалося рг. торбі – поява нових вогнищ у кістках та в легенях. У зв'язку з цим хворому призупинено введення ПХТ за схемою R-СНОР і розпочато другу лінію терапії за схемою R-Gem-Ox (ритуксимаб – 800 мг, гемцитабін – 2000 мг, оксалиплатин – 200 мг). Після проведення 2 курсів ПХТ за вищезгаданою схемою на СКТ-контролі органів грудної клітини та органів черевної порожнини вторинних вогнищ у легенях та ознак прогресування захворювання не було виявлено, відзначалося стабілізація вторинних змін у кістках. ЗАК від 15.07.2016: Hb 98 г/л, Er 3×10^{12} /л, КП 1, Л $4,2 \times 10^9$ /л. БДК від 15.07.2016: сечовина 5,7 ммоль/л, креатинін 88 мкмоль/л, білірубін 8,4 мкмоль/л, загальний білок 61,4 г/л.

На даному етапі пацієнту планується вже 4-й цикл ПХТ за схемою R-Gem-Ox з подальшим проведенням високодозової хіміотерапії з підтримкою стовбуровими клітинами периферичної крові.

Висновки

1. Наведений клінічний випадок наглядно демонструє можливість ефективного використання препарату Мабтера® для лікування симптоматичної аутоімунної гемолітичної анемії IV ступеня.

2. Результати наведеного клінічного спостереження дозволяють зробити висновок про безпечність застосування препарату Мабтера®, оскільки були відсутні побічні ефекти, зупинено гемоліз еритроцитів, що у свою чергу забезпечило ефективний підбір донорів та можливість проведення циклу ПХТ за стандартною схемою R-СНОР.

3. Крім того, застосування препарату Мабтера® дало змогу досягти контролю над основним захворюванням, стабілізувати пухлинний процес і поліпшити якість життя пацієнта.

Література

- Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – 4-е изд., расширенное и дополненное. – М.: Практическая медицина, 2015. – 688 с.
- Наказ МОЗ України від 30.07.2010 № 647 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія».
- Дифузная В-крупноклеточная лимфома. Руководство Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN), 2015. – Здоров'я України. Онкологія. – 2015. – № 3(39). – С. 21-24.
- Юрченко О.В. Гістогенетичні варіанти дифузної крупноклітинної В-клітинної лімфоми: Діагностика й лікування / О.В. Юрченко, О.В. Пономарева // Онкологія. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 55-62.
- Моноклональні антитела і імунохімічні методи в діагностиці В-клітинних неходжкінських лімфом / Д.Ф. Глузман, Л.М. Склярченко, Т.С. Ивановская [и др.] // Здоров'я України. Онкологія. – 2015. – № 3(39). – С. 38-41.
- Abraham J., Gulley J.L., Allegra C.J. Clinical oncology. – Fourth Edition, 2014.
- Casciato D.A., associate editor, Territo M.C. Manual of Clinical oncology. – 7th ed., 2012.
- Cassidy J., Bissett D., Spence R., Payne M. Oxford handbook of oncology. – Oxford University Press, 2010.
- Duncan R., Coleman J., Reynolds J., Aronson J. Oxford handbook of practical drug therapy. – Oxford University Press, 2011.
- Herdlich K., Weinberger H. Selected Schedules in the Therapy of Malignant Tumors. Part I: Hematologic Malignancies. – 17 Edition. – 2013.
- Hatton C., Collins G., Sweetenham J. Fast Facts: Lymphoma, 2008.

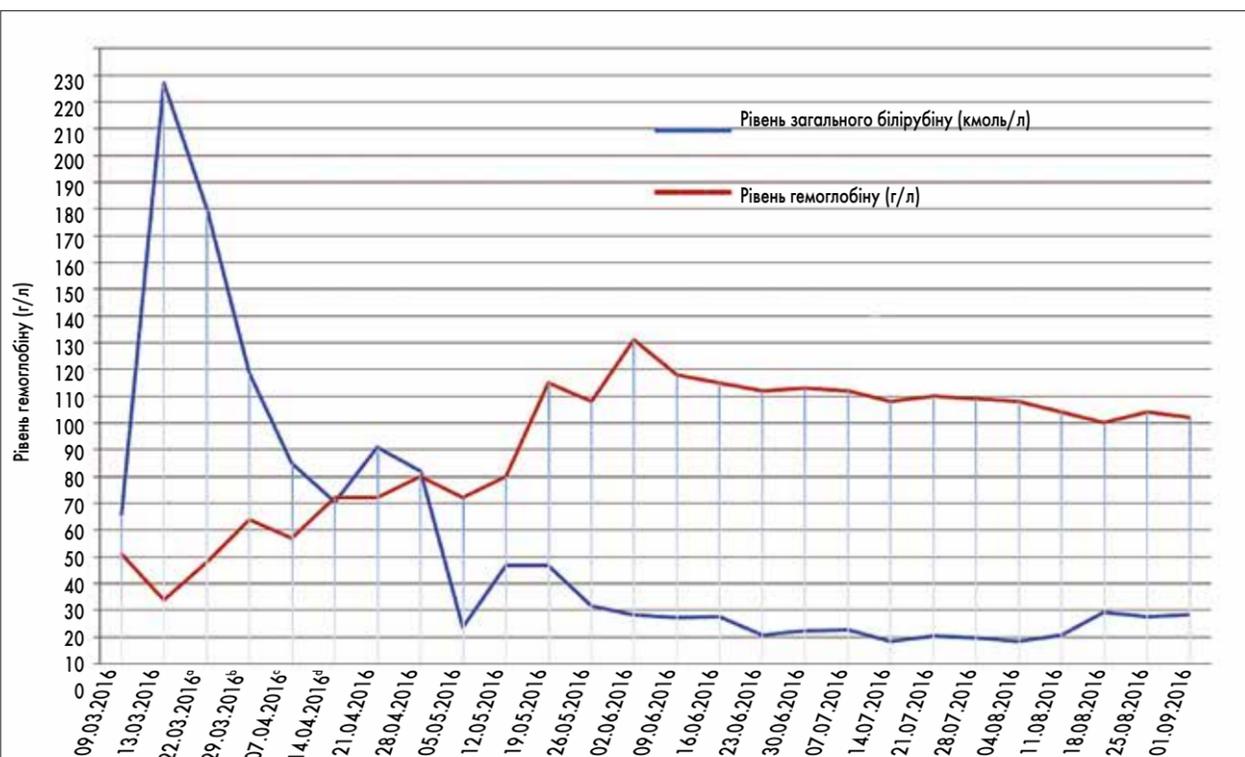


Рис.

^а Перше введення препарату Мабтера®, ^б друге введення препарату Мабтера®, ^в третє введення препарату Мабтера®, ^г четверте введення препарату Мабтера®

Современные методы диагностики и лечения онкогинекологических заболеваний

Кратко о важном

В мае на базе НСК «Олимпийский» (г.Киев) под эгидой Министерства здравоохранения Украины, Национальной академии наук Украины, Национальной академии медицинских наук Украины и Национального института рака прошел XIII Съезд онкологов и радиологов Украины. В работе съезда приняли участие в общей сложности более 1500 украинских и зарубежных специалистов. Секция «Современные методы диагностики и лечения онкогинекологических заболеваний», проходившая 27 мая, привлекла пристальное внимание и многочисленную аудиторию специалистов – не только онкогинекологов, но и врачей общей лечебной сети. Представляем вниманию читателей обзор отдельных докладов.



Работу секции открыл заведующий научно-исследовательским отделением онкогинекологии Национального института рака, доктор медицинских наук Валентин Станиславович Свиницкий, рассмотревший актуальные вопросы помощи пациенткам со злокачественными стромальными опухолями матки в Украине. Говоря о структуре заболеваемости опухолями матки, он напомнил, что наиболее распространенными являются доброкачественные новообразования (миомы), которые диагностируются у 20-25% женщин репродуктивного возраста.

Эндометриальные стромальные опухоли встречаются в основном у женщин 45-50 лет и в 30% случаев – в постменопаузе. К настоящему времени ни один биомаркер не показал надежную эффективность в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований от миомы матки, поэтому данная проблема активно исследуется.

Морфологическое заключение должно содержать сведения о размере опухоли, степени ее злокачественности (степень дифференцировки, митотическая активность, наличие некроза), экспрессии гормональных рецепторов, наличии сосудистой инвазии, прорастания опухоли в стенку матки и распространении за ее пределы, наличии метастазов (в большом сальнике, лимфоузлах, поверхности брюшины и других органах). Также обязательно должен указываться статус краев операционного материала, степени лечебного патоморфоза после неoadъювантной химио- или лучевой терапии.

Наиболее распространенным видом опухоли является лейомиосаркома – прогностически неблагоприятное заболевание, на долю которого приходится 60% всех сарком матки. Иммуногистохимический профиль этой опухоли характеризуется диффузной экспрессией гладкомышечных маркеров. Хирургическое лечение включает проведение гистерэктомии; лимфаденэктомия не показана, если лимфоузлы не увеличены (по данным МРТ и пальпаторно). В пери- и постменопаузе больным выполняется двусторонняя аднексэктомия. У пациенток молодого возраста обычно не выполняется овариэктомия, поскольку лейомиосаркома редко метастазирует в яичники. Согласно руководству Национальной онкологической сети США (NCCN) 2016 года, направленная лучевая терапия при лейомиосаркоме показана только в случае высокого риска локорегионарного рецидива (при R1, R2, близком крае резекции).

Эндометриальная стромальная саркома матки – вторая по распространенности после лейомиосаркомы. Хирургическое лечение этого заболевания предполагает проведение гистераднексэктомии, а также удаление яичников (учитывая гормон-рецептор-положительный статус опухоли). Эндометриальная стромальная саркома низкой степени

злокачественности – гормонально-зависимая опухоль, поэтому при ее лечении может быть назначена гормональная терапия; лучевая терапия не показана при опухолях низкой степени злокачественности. Эндометриальная стромальная саркома высокой степени злокачественности характеризуется неблагоприятным прогнозом, большим числом митозов (≥ 10 в 10 полях зрения). Применяют комбинированное лечение: экстирпацию матки с придатками в сочетании с лучевой и химиотерапией. Гестагены при этой опухоли неэффективны.

При карциносаркоме выполняется гистераднексэктомия с подвздошной лимфаденэктомией. Это связано с тем, что даже при ранних клинических стадиях карциносаркомы часто выявляются метастазы в тазовые лимфоузлы. Примерно у половины больных карциносаркомой матки I стадии имеется глубокая инвазия миометрия, существенно ухудшающая прогноз.

При аденосаркомах стандарт хирургического лечения – гистераднексэктомия. Вопрос о хирургическом лечении локальных рецидивов стромальных опухолей матки остается дискуссионным.

Возможные пути повышения эффективности адъювантной лучевой терапии включают изменение технологии (интраоперационное облучение), использование альтернативных видов излучения (нейтронное, ионы углерода), а также комбинацию облучения с химиотерапией или гипертермией.

Завершая свое выступление, В.С. Свиницкий подчеркнул, что, по мнению ведущих мировых экспертов, пациентки с саркомами матки должны получать лечение в крупных медицинских центрах, имея возможность принять участие в клинических исследованиях.



Представитель Испании Ignacio Zapardiel (La Paz University Hospital, г. Мадрид) посвятил свой доклад обсуждению возможностей сохранения фертильности при гинекологическом раке. Он отметил, что в последнее время наблюдается тенденция к повышению детородного возраста и более раннему развитию заболевания, т.е. онкогинекологическая патология все чаще развивается у женщин, которые планируют иметь детей. Увеличение масштабов этой проблемы способно существенно повлиять на дальнейшее формирование подходов к лечению. Наряду с выбором оптимальной терапевтической стратегии онкогинекологи работают над созданием эффективных стратегий сохранения фертильности, которые не ставят под угрозу онкологическую безопасность. Помимо развития шадящих хирургических методик, осуществляется поиск медикаментозных методов, позволяющих предотвратить гонадотоксичность химиотерапии.

В целом возможность сохранения фертильности (как и выбор конкретной техники ее сохранения) зависит от целого ряда факторов: желани женщины иметь детей, возраста, типа опухоли, стадии заболевания, типа хирургического лечения, адъювантной терапии, вероятности метастазирования.

Стандартом лечения раннего рака шейки матки (РШМ) является радикальная трахелектомия или радикальная гистерэктомия с лимфодиссекцией. РШМ – наиболее распространенный гинекологический рак; с увеличением заболеваемости молодых женщин возрастает актуальность проблемы сохранения фертильности, рассматриваются менее

радикальные подходы к лечению. Сегодня такие методы лечения РШМ, как конизация шейки матки, простая/радикальная трахелектомия, неoadъювантная химиотерапия, не исключают сохранения фертильности. Выбор метода лечения, позволяющего сохранить фертильность, зависит от таких условий: ранняя стадия РШМ (вплоть до IVB1 стадии по классификации FIGO), отсутствие лимфоваскулярной инвазии и распространения заболевания в лимфоузлы, размер опухоли < 2 см, а также гистологический тип, не сопряженный с высоким риском.

Затронув тему лечения беременных пациенток с гинекологическим раком, I. Zapardiel отметил, что на ранней стадии РШМ применение консервативного лечения может быть разумным вариантом, когда речь идет о сохранении текущей беременности. Докладчик поделился собственным опытом, когда беременной пациентке с РШМ была проведена простая трахелектомия, а окончательное хирургическое лечение осуществлялось спустя 3 мес после родов (пациентке проведена тотальная гистерэктомия и лапароскопическая двусторонняя сальпингэктомия при сохранении яичников). Лечение прошло успешно, рецидивов не было.

При раке яичника (РЯ) сохраняющим фертильность лечением являются резекции яичника, органосохраняющее хирургическое лечение, адъювантная химиотерапия. Доказано, что органосохраняющее хирургическое лечение представляет собой эффективную альтернативу традиционной радикальной циторедуктивной операции у молодых женщин с ранними стадиями РЯ.

К методам лечения, позволяющим сохранить фертильность при раке эндометрия, относятся гормональная терапия и резекция матки. Естественное наступление беременности после лечения, а также успешное ее разрешение – реальная перспектива для пациенток с раком эндометрия без инвазии в миометрий и отдаленных метастазов. По собственному опыту докладчика, после гормональной терапии (с предшествующей гистероскопической резекцией или без таковой) 50% пациенток смогли забеременеть. После разрешения беременности таким пациенткам настоятельно рекомендована гистерэктомия.

Очевидно, что частота успешно наступивших беременностей (особенно без применения репродуктивных технологий) существенно уменьшается с увеличением возраста пациентки. В перечень методов сохранения фертильности у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями входят:

- криоконсервация ооцитов или эмбрионов;
- криоконсервация овариальной ткани с последующей ее трансплантацией женщине после лечения;
- обеспечение созревания ооцитов *in vitro*;
- культивирование примордиальных и преантральных фолликулов;
- трансплантация матки;
- обеспечение овариальной супрессии во время химиотерапии посредством применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Завершая свое выступление, I. Zapardiel пригласил присутствующих принять участие в воркшопе Fertility sparing in gynecological oncology, который состоится 27-28 января 2017 года в г. Мадриде (Испания).

Доклад «Рак и беременность» представил Michael Halaska (г. Прага, Чехия), один из экспертов в области изучения возможности лечения беременных женщин с онкологическими заболеваниями, принимавший непосредственное участие в создании соответствующего консенсуса. При участии докладчика проводились исследования, посвященные



В зале секции онкогинекологов дефицит свободных мест



Профессор Н.А. Володько отвечает на вопросы аудитории



Всеобщее внимание приковано к выступлениям иностранных специалистов



поиску своевременного и эффективного подхода к оптимизации лечения матери и защиты плода при онкологических заболеваниях и беременности, в том числе способов защиты матери, плода и новорожденного при введении потенциально тератогенных препаратов (F. Amant, M. Halaska, 2012). В целом исследования показали, что общее состояние здоровья, развитие центральной нервной и сердечно-сосудистой систем у детей, родившихся от матерей, получавших химиотерапию во время беременности, не отличались от таковых в общей популяции. М. Halaska не поддерживает стратегию задержки начала проведения химиотерапии с целью обеспечить безопасность плода, однако подчеркивает значимость дальнейших исследований в этой области – при продолжительном наблюдении за большим количеством детей могут быть выявлены новые закономерности.

По мнению экспертов, рак можно успешно лечить во время беременности в сотрудничестве с многопрофильной группой, обеспечивающей оптимизацию лечения матери с учетом безопасности плода. Для того чтобы максимально увеличить шансы на благополучный исход заболевания, онкологическое лечение должно максимально приближаться к стандартному протоколу лечения, созданному для небеременных пациенток. Все варианты лечения, включая хирургические процедуры, должны обсуждаться индивидуально для каждой пациентки. На протяжении всего периода беременности крайне важно обеспечивать индивидуальный подход и эффективную психологическую поддержку. Диагностические процедуры, в том числе с использованием методов визуализации, таких как магнитно-резонансная томография и сонография, у беременных пациенток являются безопасными и позволяют различать доброкачественные и злокачественные новообразования. Лучевая терапия верхней части тела может проводиться в первом и втором триместре беременности, но противопоказана в третьем триместре. Для обеспечения максимальной безопасности при облучении используются современные методы моделирования, обеспечивается экранирование нижней части тела. Открытые либо лапароскопические хирургические вмешательства на органах таза как часть протокола онкологического лечения могут быть выполнены у беременных пациенток и привести к хорошим результатам, но должны проводиться опытными специалистами. Большинство стандартных схем химиотерапии могут быть использованы у пациенток начиная со срока гестации 14 нед.

Рассматривая возможности ведения пациенток с РШМ, докладчик обсудил три стратегии терапии: сохранение беременности, ее прерывание и сохранение фертильности. Среди хирургических подходов у беременных с РШМ может быть выполнена конусная биопсия, лимфаденэктомия, трахелектомия. Неoadьювантная химиотерапия при РШМ допустима после первого триместра беременности, при этом используются комбинированные режимы терапии на основе препаратов платины (паклитаксел 175 мг/м² в сочетании с цисплатином 75 мг/м² каждые 3 нед, либо цисплатин 75 мг/м² + ифосфамид 2 г/м² + доксорубин 35 мг/м² каждые 2 нед) (F. Amant, M. Halaska, 2014).

За исключением случаев РШМ и рака вульвы, способ родоразрешения женщин, проходящих онкологическое лечение во время беременности, определяется индивидуально акушером-гинекологом. Если проводится кесарево сечение, сроки рождения ребенка должны быть максимально приближены к естественным. По мнению докладчика, стимуляция преждевременных родов в целом нежелательна и более опасна для ребенка, чем химиотерапия во время беременности. Вопрос о возможности грудного вскармливания следует рассматривать на основе индивидуальной безопасности лекарственных средств, а также с учетом рекомендаций специалиста по грудному вскармливанию.

Завершая свое выступление, М. Halaska подчеркнул необходимость междисциплинарного подхода в ведении беременных пациенток с онкологическими заболеваниями и настоятельно рекомендовал всем пациенткам проходить лечение в крупных медицинских центрах, уже обладающих соответствующим опытом.



Интересные данные о молекулярном профилировании РЯ и его роли в выборе терапии представила профессор кафедры онкологии и радиологии Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого (г. Львов), доктор медицинских наук Наталья Антоновна Володько. Она напомнила, что в последние 50 лет РЯ является основной причиной смерти онкогинекологических больных, в том числе в Украине.

Наибольшая заболеваемость отмечена в индустриально развитых странах. Большинство больных выявляется на III-IV стадиях; разработка скрининговых программ не повлияла на эпидемиологическую ситуацию.

Таким образом, лечение распространенных стадий РЯ – актуальная проблема, особенно с учетом того, что доступные опции ограничены. В последние годы в лечении этой категории больных значимое место заняла таргетная антиангиогенная терапия – показано, что она должна проводиться не только с целью блокирования ангиогенеза, но и для предупреждения имплантации опухолевых клеток на поверхность брюшины.

Анти-VEGF терапия (бевацизумаб) должна применяться в сочетании с химиопрепаратами, начиная с первой линии. После первого прогрессирования заболевания анти-VEGF терапия должна быть продолжена; выбор химиотерапии зависит от наличия у пациентки мутации *BRCA*, а также чувствительности к препаратам платины (при сохранении чувствительности используются режимы, содержащие препараты платины). Показано, что только назначение бевацизумаба в первой линии терапии эпителиального РЯ позволяет максимально долго сохранять платиночувствительность опухоли после второго прогрессирования. В исследовании GOG 218, в котором приняли участие 1 873 пациентки с распространенным РЯ, добавление анти-VEGF препарата к химиотерапии увеличивало выживаемость без прогрессирования (ВБП) до 14,1 мес (по сравнению с 10,3 мес в группе, получавшей только химиотерапию). Кроме того, у больных с IV стадией заболевания добавление бевацизумаба к ХТ увеличивало средний показатель общей выживаемости (ОВ) с 32,8 до 40,6 мес. В исследовании ICON7 добавление бевацизумаба к химиотерапии у пациенток с высоким риском прогрессирования увеличивало медиану ОВ на 9,4 мес по сравнению с группой, получавшей только химиотерапию. Наиболее продолжительная терапия бевацизумабом изучалась в исследовании ROSiA, в рамках которого 298 пациенток (29% от всех, включенных в исследование) получали бевацизумаб на протяжении 24 мес и более. В то же время неодинаковая эффективность анти-VEGF терапии у пациенток с РЯ подчеркивает необходимость использования прогностических методов.

NCCN рекомендует назначать бевацизумаб при платино-резистентном эпителиальном РЯ. Известно, что характерной особенностью микроокружения химиорезистентных опухолей яичника является высокий уровень васкуляризации.

Как подчеркнула профессор Н.А. Володько, если ранее все эпителиальные опухоли яичника считались единым заболеванием, сегодня доказано, что это гетерогенная группа опухолей, отличающихся разным уровнем злокачественности, а также разным ответом на антиангиогенную терапию. В частности, в исследовании ICON7 было выявлено, что ответ на терапию бевацизумабом зависел от молекулярных подтипов РЯ, описанных в Cancer Genom Atlas. При дифференцированном и пролиферативном подтипах РЯ антиангиогенная терапия не оказывала достоверного влияния на ВБП, при иммунореактивном даже несколько ухудшала прогноз, тогда как при мезенхимальном достоверно улучшала результаты лечения (увеличивая медиану ВБП до 19,8 мес по сравнению с 12,5 мес в группе сравнения). Прогностическими маркерами эффективности бевацизумаба являются: концентрация VEGF и нейтрофилина в сыворотке крови, маркер Tie/Ang1, экспрессия рецепторов VEGF-A и VEGF-R, развитие бевацизумаб-индуцированной гипертензии, наличие циркулирующих посредников эндотелиальных клеток.

Для прогнозирования эффективности ответа на бевацизумаб при РЯ может использоваться тест ELISA – сигнатура, включающая перечень биомаркеров. Общий прогностический индекс формируется путем подсчетов cut-points отдельно для каждого маркера, включенного в сигнатуру: мезотелина (0,96 нМ), FLT-4 (45,45 нг/мл), AGP (1,29 г/л), а также CA-125 (295 МЕ/л).



В рамках симпозиума «РЯ: современный подход к лечению *BRCA*-положительных пациенток» обсуждались новые подходы к лечению этой категории больных. Доклад «Синтетическая летальность как новое направление в лечении пациенток с *BRCA*-положительным рецидивирующим РЯ» представил главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Онкология», ведущий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев. Он напомнил, что 10-15% серьезных карцином яичника обусловлены герминальной мутацией генов *BRCA1* или *BRCA2*. Кроме того, по некоторым данным, около 20% всех высокозлокачественных серьезных карцином яичника содержат не только герминальные, но и соматические мутации *BRCA*. Вследствие мутаций эти опухоли имеют дефект системы гомологичной рекомбинации ДНК. В итоге опухолевые клетки приобретают избыточную зависимость от одной из других систем репарации – эксцизионной репарации азотистых оснований, в функционировании которой принимает участие фермент поли-аденозиндифосфат-рибоза-полимераза (PARP). Целенаправленное медикаментозное ингибирование PARP в условиях дефицита системы гомологичной рекомбинации ДНК приводит клетку к апоптозу из-за невозможности репарации всех возникших повреждений ДНК; нарушение репарации ДНК вызывает гибель преимущественно опухолевых клеток. Этот процесс был назван синтетической летальностью.

Именно на явлении синтетической летальности основано действие PARP-ингибиторов, когда они используются в монорежиме. Исследования показали, что ингибирование PARP, приводящее к блокированию ферментов, принимающих участие в восстановлении поврежденной ДНК, может быть эффективным методом лечения пациенток с РЯ и мутацией *BRCA*. В настоящее время идет поиск маркеров, которые могут быть использованы для идентификации дефицита в системе гомологичной рекомбинации ДНК. Это важно, поскольку получены данные об эффективности PARP-ингибиторов не только среди пациенток с мутацией генов *BRCA*.

Сегодня применение ингибитора PARP утверждено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в качестве монотерапии для поддерживающего лечения взрослых пациентов с чувствительным к препаратам платины рецидивирующим серьезным эпителиальным РЯ, раком фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком высокой степени злокачественности с мутацией гена *BRCA* (герминальной и/или соматической), у которых удалось достичь полного или частичного ответа на химиотерапию с применением препаратов платины.

В рамках секции прозвучали многочисленные доклады, обсуждались результаты научно-исследовательских работ, проведенных украинскими учеными, анализировались зарубежные научные данные, касающиеся гинекологического рака всех локализаций. Были рассмотрены актуальные вопросы персонализированного лечения, роль таргетной и химиотерапии. Активно обсуждались возможности оптимизации хирургического лечения, некоторые доклады носили междисциплинарный характер. Наилучшее свидетельство актуальности секции – во время всего заседания в зале не было свободных мест.

Подготовила Катерина Котенко
Фото Валерии Мезенцевой



В президиуме секции онкогинекологов:
В.С. Свинцицкий и А.Б. Винницкая



Встреча коллег: М. Halaska и I. Zapardiel



Обсуждение лечения сарком матки продолжил С.М. Карташов

Не искавшему путь вряд ли путь и укажут.
Постучись – и откроются двери к судьбе!

Омар Хайям

Паллиативная химиотерапия рака шейки матки: надежда или путь в никуда?

Несмотря на возросшие возможности современной онкологии, более половины больных злокачественными опухолями обречены погибнуть от прогрессирования заболевания. В Украине ежегодно в получении паллиативной помощи нуждаются до 500 тыс. людей, эта проблема крайне актуальна и требует поиска путей решения. Паллиативная помощь – это дело для тех, кто постиг смысл человеческой жизни и полностью состоялся как личность.

Рак шейки матки (РШМ) относится к наиболее распространенным формам злокачественных новообразований женских половых органов. В настоящее время РШМ является одной из нерешенных проблем современной онкологии. Ежегодно в мире регистрируется около 500 тыс. случаев РШМ, что составляет 5% всех онкологических заболеваний. Наивысшая заболеваемость РШМ отмечена в развивающихся странах. В последние годы четко прослеживается увеличение заболеваемости РШМ у молодых женщин до 40 лет. На момент первичной диагностики у 40-46% больных РШМ обнаруживается в III-IV стадии заболевания с прогнозируемой 5-летней выживаемостью 11-13%. Средняя продолжительность жизни в данном случае составляет до 7 мес.

Анализ результатов многоцентровых рандомизированных клинических исследований показал, что 30-45% больных РШМ умирают в течение 5 лет в связи с прогрессированием основного заболевания. Причиной смерти в таком случае является развитие местного рецидива или отдаленных метастазов. По данным литературы, у 35% больных РШМ III-IV стадии в течение 2 лет после хирургического и лучевого лечения возникают рецидивы заболевания. Прогноз у таких больных неблагоприятный: до 1 года после развития рецидива доживают только 10-15% больных, а при назначении только симптоматического лечения продолжительность жизни измеряется месяцами.

На сегодняшний день в мире нет единого мнения о ведении пациенток с распространенным РШМ. Существующие стандарты предлагают использование паллиативной химиотерапии до развития непереносимой токсичности или назначение только симптоматической терапии. Будет ли целесообразно назначать дорогостоящие цитостатики II-III линии пациентке с распространенным РШМ? Или же лучше обеспечить удовлетворительное качество жизни путем проведения адекватной симптоматической терапии? Вопросы подобного рода всегда возникают у врача-онколога, онкогинеколога, химиотерапевта, сталкивающегося в своей повседневной практике с необходимостью отработки дальнейшей тактики ведения пациентки с распространенным РШМ. В связи с чем целью проведенной нами совместной работы была оценка целесообразности, пользы и значения паллиативной химиотерапии распространенного РШМ в сравнении с только симптоматической терапией.

По определению ВОЗ (2002), паллиативная помощь – это подход, позволяющий улучшить качество жизни пациентов, столкнувшихся с проблемой смертельного заболевания, путем предотвращения и облегчения страданий благодаря проведению адекватных лечебных вмешательств. Американское общество клинической онкологии (ASCO) определяет паллиативную помощь, как «интеграцию в онкологическую помощь процедуры,

которая способствует устранению многочисленных проблем, причиняющих страдания пациентам и их семьям, и улучшению качества их жизни». В отличие от хосписной симптоматической помощи, которая назначается только больным с прогнозируемой выживаемостью <6 мес, паллиативная помощь, в том числе контроль за проявлением симптомов заболевания, может и должна быть предложена с момента установления диагноза и до самой смерти. Национальная онкологическая сеть США (NCCN) руководствуется принципом «паллиативная помощь назначается одновременно с противоопухолевым лечением, терапией, продлевающей жизнь». В недавно опубликованных рекомендациях Общества онкогинекологов указано, что «для женщин с распространенным или рецидивирующим раком органов малого таза предоставление базового уровня паллиативной помощи нельзя откладывать». В 2012 г. ASCO выпустило новую клиническую рекомендацию под названием «Интеграция паллиативной помощи в стандарты оказания онкологической помощи», посвященную изучению комбинирования стандарта онкологической помощи и паллиативной медицинской помощи «на ранних стадиях болезни для любого пациента с метастатическим раком».

Паллиативная помощь призвана повысить качество жизни пациента, невзирая на предполагаемую небольшую продолжительность жизни. Главный принцип – от какого бы заболевания пациент ни страдал, каким бы тяжелым это заболевание ни было, какие бы средства ни были использованы для его лечения, всегда можно найти способ повысить качество жизни больного в оставшиеся дни. Если нет возможности остановить прогрессирование основного заболевания, нельзя говорить пациенту, что «больше ничего нельзя сделать». Это никогда не бывает абсолютной истиной и может выглядеть как отказ от оказания помощи. В такой ситуации больному можно предоставлять психологическую поддержку и контролировать патологические симптомы. Но сегодня речь пойдет не об этом.

Главной задачей паллиативной помощи является улучшение качества жизни пациента, что может положительно влиять на течение болезни. При своевременном начале проведения мероприятий и в совокупности с другими методами лечения и поддержки паллиативная помощь может продлить жизнь больного.

Основным видом лечения больных рецидивирующим и метастатическим РШМ является системная химиотерапия, которая носит в основном паллиативный характер. Причем эффективность химиотерапевтического лечения не превышает 10-35%. Трудности лекарственного лечения рецидивирующего/метастатического РШМ связаны как со значительной резистентностью

(в том числе генетической) опухолевых клеток к современным цитостатикам, так и с отсутствием высокоэффективных режимов полихимиотерапии. Одни из причин развития резистентности – повышенная активность Р-гликопротеинового насоса, который выкидывает цитостатик из опухолевых клеток в связи с экспрессией гена множественной устойчивости к лекарственным препаратам, а также детоксикация лекарственных препаратов через экспрессию гена глутатион-S-трансферазы. Кроме того, при местных рецидивах РШМ после проведенной лучевой терапии возникают выраженные фиброзные изменения тканей с облитерацией сосудов малого таза, нарушающие транспорт цитостатиков к опухоли, что снижает эффективность лечения. Одновременно предшествующее облучение малого таза приводит к уменьшению резервов костномозгового кроветворения, повышая вероятность токсичности химиотерапии, и в ряде случаев вызывает необходимость редукции доз цитостатиков.

История лекарственного лечения распространенного РШМ интересна современному врачу-онкологу, химиотерапевту с точки зрения ретроспективного анализа эффективности цитостатиков и пути слепого выбора лучшей схемы лечения. Постулаты по лечению РШМ не изменились и все еще остаются актуальными подходами к терапии этой непростой болезни.

Еще в 1968 г. Trelford суммировал данные клиник США о применении различных химиотерапевтических средств у больных с рецидивами и метастазами РШМ. Была отмечена низкая эффективность таких алкилирующих средств, как тиофосфамид и этимидин, а также алкалоидов – винбластин и винкристин. Их дальнейшее применение у больных РШМ было признано малообоснованным. И наоборот, назначение антимаболитов – фторурацила и метотрексата – у части больных привело к объективному улучшению. Более эффективными казались алкилирующие препараты – циклофосфамид и проспидия хлорид. Применение противоопухолевых антибиотиков началось с конца 1970-х, в частности, определенные надежды возлагались на блеомицин, адриамицин, митомицин. Существенным прорывом в лечении больных онкогинекологической группы (США) стал опыт применения Di Saia, Croasman (1984) цисплатина.

Новым развивающимся направлением конца 1980-х стало совершенствование методов регионарной химиотерапии – внутриаартериальной (А. Кришюпас, 1981) и эндолимфатической (Е.Г. Ильинская, 1986), предприняты первые попытки иммунотерапии.

В 1990-х при распространенном РШМ стало возможным использование комбинаций цисплатина с иринотеканом, винорельбином, гемцитабином, топотекаином, паклитакселом, обеспечивающих в среднем 11% полных и 27% частичных регрессий с медианой времени до прогрессирования 12 мес, медианой общей выживаемости – 9 мес.

В последующих клинических исследованиях была показана сопоставимая эффективность комбинации иринотекан+цисплатин – иринотекан+карбоплатин. Так, наилучшие результаты применения схемы иринотекан+цисплатин были получены в исследовании T. Sugiyama et al., где общая эффективность составила 59%, полная регрессия опухоли была достигнута у 2 больных (7%), частичная регрессия – у 15 больных (52%), что статистически достоверно выше, чем при использовании только цисплатина (общая эффективность равна 15-23%; p<0,01). В результате другого клинического исследования впервые показана низкая эффективность второй линии химиотерапии распространенного РШМ с использованием комбинации гемцитабин+капецитабин. В связи с этим дальнейшее применение указанной схемы лечения признано нецелесообразным (Одинцова А.С., 2011).

Неоспорим тот факт, что хирургическое лечение при РШМ является основным прогностическим фактором, определяющим дальнейшее течение заболевания. Однако основной составляющей борьбы с тяжелым недугом является системная цитостатическая терапия. Поэтому перед химиотерапевтами стоит

Таблица 1. Эффективность химиотерапии в лечении больных с распространенным РШМ

Авторы	Цитостатики и их комбинации	Эффективность, %
Omura G. et al., GOG 110, 1997	Цисплатин + ифосфамид	33
Pignata S. et al., 1999	Цисплатин + паклитаксел + ифосфамид	43,5
Rose P.G. et al., 1999; Walker J.L. et al., 2009	Паклитаксел + цисплатин	43,3
Zanetta G. et al., 1999	Цисплатин + паклитаксел + ифосфамид	66,6
Schilder R.J. et al., 2000	Гемцитабин	11
Lhomme C. et al., 2000	Винорельбин	17
Vermorken J. et al., EORTC, 2001	Цисплатин	42
Moiseenko V. et al., ASCO 2001	Иринотекан Иринотекан + цисплатин Цисплатин	17,1 53 21,2
Dimopolos M.A. et al., 2002	Цисплатин + паклитаксел + ифосфамид	46
Chitapanarux J. et al., 2003	Иринотекан + цисплатин	67
Umesaki N. et al., 2003	Иринотекан + митомицин	49
Lorvidhaya V., 2000	Гемцитабин + цисплатин	68,4
Choi C.H. et al., 2006	Цисплатин + паклитаксел + ифосфамид	46,6
Pestades D. et al., 2009; Kitagawa R. et al., 2012	Карбоплатин + паклитаксел	66
Kamnerdsupaphon P. et al., 2009	Цисплатин + паклитаксел + ифосфамид	66,7

стратегически важная задача распланировать лечение максимально длительно на весь период болезни пациентки, в течение которого она будет способна получать химиотерапию. За последние несколько десятилетий с появлением новых цитостатиков показатели эффективности лечения и медиана продолжительности жизни больных РШМ значительно возросли (табл. 1).

Увеличение числа больных с распространенными стадиями заболевания вызывает необходимость изучения возможности внедрения в клиническую практику противоопухолевых лекарственных препаратов и их сочетания с уже существующими стандартными методами лечения.

Прошедший 2014 г. дал достаточно оснований для изменения тактики лечения больных с распространенным РШМ благодаря регистрации новых лекарственных препаратов и открытию новых перспектив для применения старых лекарственных средств. Основным достижением лечения РШМ в 2014 г. стала публикация окончательных результатов исследования GOG240 по оценке эффективности бевацизумаба и регистрации этого препарата Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). На сегодняшний день стандартной химиотерапией 1-й линии метастатического РШМ и рецидивов заболевания после локальных методов лечения является комбинация бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела. По итогам исследования GOG240 эта комбинация оказалась лучше с точки зрения продолжительности жизни. «Выводы данного клинического исследования важны, поскольку могут изменить клиническую практику и дают возможность улучшить исход у пациенток с рецидивирующим РШМ, которые ранее имели очень ограниченные варианты лечения», – сообщил руководитель проекта Кришнансу Тевари.

В рамках исследования GOG240 суммарно 452 больных с рецидивирующим или метастатическим РШМ рандомизировались в одну из четырех групп химиотерапии 1-й линии: паклитаксел+цисплатин±бевацизумаб или топотекан+паклитаксел±бевацизумаб. Исследование отвечало на два вопроса: 1) есть ли польза от добавления бевацизумаба к химиотерапии и 2) можно ли отказаться от цисплатина и использовать бесплатиновые режимы химиотерапии с учетом того, что большинство больных получали цисплатин ранее в качестве радиосенсибилизатора на фоне лучевой терапии и опухоли могут быть к нему резистентны.

Исследование продемонстрировало примерно равную пользу при добавлении бевацизумаба к комбинациям цисплатина с паклитакселом и топотеканом с паклитакселом

Параметр	Медианы, мес
Продолжительность жизни в зависимости от применения бевацизумаба, n=452	13,3
Химиотерапия	17
Химиотерапия+бевацизумаб	
Продолжительность жизни в группе РС (паклитаксел+цисплатин) в зависимости от применения бевацизумаба, n=229	14,3
РС	17,5
РС+бевацизумаб	
Продолжительность жизни в группе ТР (топотекан+паклитаксел) в зависимости от применения бевацизумаба, n=223	12,7
ТР	16,2
ТР+бевацизумаб	
Продолжительность жизни в зависимости от режима химиотерапии, n=452	15
РС±бевацизумаб	12,5
ТР±бевацизумаб	

(табл. 2). Сравнительный анализ режимов химиотерапии с бевацизумабом или без него показал, что комбинация на основе цисплатина немного выигрывает по сравнению с бесплатиновой (медианы продолжительности жизни – 15 и 12,5 мес соответственно), однако различия статистически не значимы (p=0,88). Данная тенденция сохранялась и в случае, если больные ранее получали цисплатин как радиосенсибилизатор при проведении лучевой терапии.

Исследование продемонстрировало, что добавление бевацизумаба к химиотерапии приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни больных: медиана увеличивалась с 13,3 до 17 мес за счет добавления бевацизумаба. Польза от бевацизумаба не зависела от режима химиотерапии. Результаты подгруппового анализа не позволяют выявить подгруппу, получающую больше или меньше преимуществ от добавления бевацизумаба.

Токсичность химиотерапии с бевацизумабом оказалась удовлетворительной. Отмечено статистически значимое увеличение частоты артериальной гипертензии, тромбозов и других осложнений, а также формирования свищей за счет добавления бевацизумаба. Частота других осложнений, в том числе кровотечений, оказалась сопоставимой (табл. 3).

На основании проведенного анализа литературных данных и результатов рандомизированных исследований, посвященных лечению больных РШМ, мы также проводили паллиативное лечение больным РШМ с включением бевацизумаба в Одесском областном онкологическом диспансере (ОООД). Приведем наиболее интересный случай.

Больная В. 1978 г.р. находится под наблюдением и на лечении в ОООД с марта 2013 г. по настоящее время с диагнозом: **рак шейки матки Т1b2N0M0 ст. I2B, состояние после комбинированного лечения (IV.13), метастазы в легких, печени, лимфоузлах средостения, метастатический плеврит слева (V.14), состояние после полихимиотерапии (ПХТ), таргетной терапии. Клиническая группа II.**

Таблица 3. GOG240: токсичность химиотерапии ± бевацизумаб

Нежелательное явление	Только химиотерапия (n=219)	Химиотерапия+бевацизумаб (n=220)	Значение p
Желудочно-кишечные явления (степень ≥2)	96 (44)	114 (52)	0,1
Свищи (степень ≥3)	1 (<1)	13 (6)	0,002
Гипертензия (степень ≥3)	4 (2)	54 (25)	<0,001
Протеинурия (степень ≥3)	0	4 (2)	0,12
Болевой синдром (степень ≥3)	62 (28)	71 (32)	0,41
Нейтропения (степень ≥4)	57 (26)	78 (35)	0,04
Фебрильная нейтропения (степень ≥3)	12 (5)	12 (5)	1
Тромбоэмболии (степень ≥3)	3 (1)	18 (8)	0,001
Кровотечение ЦНС (степень ≥3)	0	0	
Кровотечение ЖКТ (степень ≥3)	1 (<1)	4 (2)	0,37
Кровотечение МПС (степень ≥3)	1 (<1)	6 (3)	0,12

12.03.13 в отделении онкогинекологии ОООД была произведена операция – фракционно-диагностическое выскабливание слизистой оболочки полости матки и цервикального канала (ПГЗ № 8639-54: G2 аденокарцинома секреторно-папиллярного типа). С 18.03.13 по 19.04.13 проведен курс предоперационной лучевой терапии на область малого таза, регионарные лимфоузлы и первичную опухоль, СОД т.В – 34,54 Гр, СОД т.А – 43,2 Гр, суммарная доза от двух компонентов. 24.04.13 в отделении онкогинекологии ОООД была произведена операция – нижнесрединная лапаротомия, пангистерэктомия III типа (ПГЗ № 15693-711: G2-3 аденокарцинома секреторного типа с папиллярными структурами цервикального канала, с переходом на шейку матки, с инвазией в стенку на глубину до 0,3 см протяженностью более 1 см). В послеоперационном периоде пациентка специальное лечение не получала, так как отказалась от предложенной лучевой терапии. В течение 1 года у больной отмечалась полная ремиссия опухолевого процесса. В мае 2014 г., по данным клинико-инструментального обследования, выявлено прогрессирование заболевания с поражением легких, лимфоузлов средостения, печени. С учетом удовлетворительного состояния больной с целью достижения возможной стабилизации процесса и увеличения общей выживаемости с 14.05.14 ей было проведено 8 курсов лечебной ПХТ по схеме паклитаксел+карбоплатин на фоне таргетной терапии (бевацизумаб). Компьютерная томография в динамике была выполнена на 16-срезовом мультиспиральном томографе.

КТ ОГК от 08.06.14: в легочной паренхиме периваскулярно и субплеврально определяются множественные участки повышенной плотности округлой формы диаметром от 2 до 10 мм. Легочный рисунок усилен преимущественно за счет интерстициального компонента. Междолевая плевро подчеркнута. В левой плевральной полости определяется скопление неосумкованной жидкости, приблизительный объем составляет около 100 мл (рис. 1, 2).

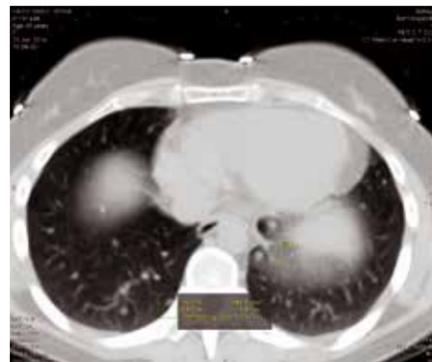


Рис. 1. Исследование от 08.06.14

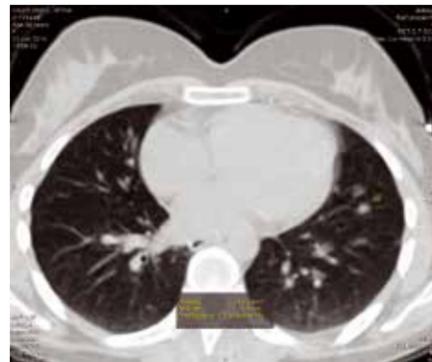


Рис. 2. Исследование от 08.06.14

КТ ОБП от 08.06.14: печень увеличена в размерах (265×131×101 мм) за счет патологически измененной левой доли, имеет гладкие наружные контуры, нижний край закруглен. В правой доле печени определяются множественные участки пониженной плотности, не накапливающие контрастное вещество, размерах от 5 до 34 мм диаметром. Левая доля

диффузно изменена за счет объемного образования до 137 мм диаметром, структура неоднородная (рис. 3, 4).



Рис. 3. Исследование от 08.06.14



Рис. 4. Исследование от 08.06.14

КТ ОГК от 02.09.14: в легочной паренхиме периваскулярно и субплеврально определяются множественные участки повышенной плотности округлой формы от 2 до 5 мм (максимальное количество очагов – до 8). Легочный рисунок усилен преимущественно за счет интерстициального компонента. Лимфоузлы средостения и корней легких не увеличены. Диагностируемый ранее выпот в плевральной полости отсутствует.

КТ ОБП от 02.09.14: печень не увеличена, имеет гладкие наружные контуры, нижний край закруглен. Структура печени неоднородная, в правой доле участок пониженной плотности, расположенный подкапсульно в SVII 20×11×12 мм. Левая доля диффузно изменена за счет объемного образования до 75 мм в диаметре, структура неоднородная (ранее диагностировалось свыше 4 образований). Выпот в брюшной полости отсутствует. Костно-деструктивных изменений не выявлено.

КТ ОГК от 05.12.14: в легочной паренхиме периваскулярно и субплеврально определяются множественные участки повышенной плотности округлой формы от 2 до 5 мм (динамика стабильная). Легочный рисунок усилен преимущественно за счет интерстициального компонента. Лимфоузлы средостения и корней легких не увеличены (рис. 5).



Рис. 5. Исследование от 05.12.14

КТ ОБП от 05.12.14: печень не увеличена, имеет гладкие наружные контуры, нижний край закруглен. Структура печени неоднородная, в правой доле участок пониженной плотности, расположенный подкапсульно в SVII 20×11×12 мм. Левая доля диффузно изменена за счет объемного образования до 75 мм в диаметре, структура неоднородная. Выпот в брюшной полости отсутствует. Костно-деструктивных изменений не выявлено (рис. 6, 7).

Продолжение на стр. 36.

О.В. Кузнецова, В.Г. Дубинина, О.В. Лукьянчук, А.И. Рыбин,
кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики, терапии и радиационной медицины
Одесского национального медицинского университета

Паллиативная химиотерапия рака шейки матки: надежда или путь в никуда?

Продолжение. Начало на стр. 34.



Рис. 6. Исследование от 15.12.14



Рис. 7. Исследование от 15.12.14

На фоне проведенной паллиативной химио- и таргетной терапии удалось достичь значительной регрессии опухолевых очагов в легких и печени (регрессия на 45%, появление множественных кальцинатов), субъективного улучшения общего состояния больной, купирования болевого синдрома. Качество жизни больной на фоне паллиативного лечения было удовлетворительным, с минимальным спектром токсических проявлений (тошнота и рвота умеренной степени, алоpecia, сенсорная периферическая нейропатия). Продолжительность жизни составила 12,5 мес.

Динамика одного из измеримых очагов наглядно показывает эффективность проведенной паллиативной терапии с включением современного таргетного препарата – бевацизумаба (рис. 8).

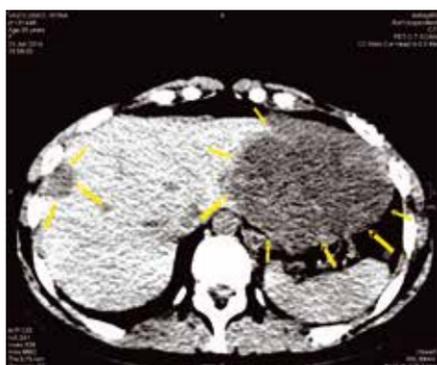


Рис. 8. Исследование от 23.06.14

Проведение паллиативной химиотерапии больным с распространенным злокачественным процессом сопряжено с высоким риском смерти в течение 30 дней после введения цитостатиков. И обусловлено это также потенцирующим действием химиотерапии, высокой токсичностью и т.д. Но мы не можем повернуть время вспять и назначать паллиативную химиотерапию только пациентам с прогнозируемым низким риском осложнений и смерти. Шанс должен быть у каждого. У 394/657 (60%) пациентов, которым были проведены курсы паллиативной химиотерапии, на момент последнего курса были зарегистрированы следующие осложнения: гипоальбуминемия (143 случая – 36%), плеврит (94 случая – 23,8%), асцит (72 случая – 18,2%), нарушение функции почек (65 случаев – 16,5%) и нарушение функции печени (65 случаев – 16,5%).

По данным Н.С. Филатовой и соавт., 2-летняя выживаемость больных с распространенным/рецидивирующим РШМ при назначении только лучевой терапии составила 29,7%, паллиативной химиотерапии – 33,3%, только симптоматической терапии – 3%.

Итак, данные литературы и международных клинических исследований свидетельствуют о том, что назначение комбинированной химиотерапии обеспечивает больший процент непосредственных результатов, улучшает качество жизни, но в большинстве случаев не повышает безрецидивную и общую выживаемость больных с распространенными формами РШМ, т.е. проблема лечения больных с рецидивами РШМ далека от успешного решения. Поэтому основные усилия онкогинекологов в будущем должны быть сосредоточены на активном предотвращении рецидива и определении риска его возникновения при лечении первичных больных с РШМ. А усилия онкологов-химиотерапевтов должны быть направлены на виртуозный выбор правильной схемы химиотерапии распространенного РШМ с учетом индивидуальных особенностей пациентки, риска развития резистентности, наличия коморбидности и т.д. Таким образом, как и при любой другой патологии, на современном этапе развития онкологии обязательно должен иметь место индивидуализированный подход в лечении. «Ни один врач не знает такого лекарства для усталого тела и измученной души, как надежда» (С. Цвейг).

ВЫВОДЫ:

1. Считаю оправданным проведение паллиативной химиотерапии пациенткам с распространенным РШМ после индивидуального консультирования, оценки риска осложнений и токсических проявлений, тем самым следуя обязательному индивидуализированному подходу в лечении онкологических больных.
2. Считаю целесообразным добавление бевацизумаба к паллиативной химиотерапии пациенткам с распространенным РШМ, что приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни больных, а также обеспечивает удовлетворительное качество жизни пациенток.
3. Главный принцип паллиативной помощи – от какого бы заболевания пациент ни страдал, каким бы тяжелым это заболевание ни было, какие средства ни были бы использованы для его лечения, всегда можно найти способ повысить качество жизни больного в оставшиеся дни. Возможность продлить жизнь пациента еще на несколько недель или месяцев, даже при условии развития токсических осложнений и наличии материальных затрат, стоит того. Жизнь человека намного дороже любых материальных ценностей. «Надежда, сопровождающая нас всю жизнь, не покидает нас даже в час смерти» (А. Поп).

Список литературы находится в редакции.
Напечатано по заказу ООО «Рош Украина»
ID 223

ПРЕСС-РЕЛИЗ

ИММУНОТЕРАПИЯ

FDA одобрило применение атезолизумаба у пациентов с распространенной формой уротелиального рака мочевого пузыря, ранее не получавших лечения

Атезолизумаб (Тецентрик®, Roche) стал первым препаратом в классе ингибиторов PD-L1, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения пациентов с распространенным раком мочевого пузыря. FDA предоставило атезолизумабу статус «прорыв в терапии» для приоритетного рассмотрения и ускоренного внедрения препарата в качестве терапии этого заболевания.

Иммунотерапия в настоящее время получила широкое признание как одно из ключевых направлений лечения онкологических заболеваний. Сегодня существуют такие направления иммунотерапии рака:

- противоопухолевые вакцины, способные вызвать иммунный ответ организма против антигенов опухолевых клеток;
- ингибирование сигнальных путей, избыточная активация которых приводит к подавлению активности иммунной системы при онкологических заболеваниях. На данный момент разработаны и активно изучаются ингибиторы PD-1, PD-L1 и CTLA-4;
- моноклональные антитела (МАТ), действие которых направлено на детерминированные мишени – онкогенные белки, отвечающие за ангиогенез, дифференцировку клеток, процессы апоптоза. Также МАТ могут действовать в качестве маркера для иммунной системы. Биспецифические МАТ способны соединяться одновременно с двумя онкопротеинами. Радионуклидные МАТ позволяют комбинировать возможности иммуно- и радиотерапии, обеспечивая снижение повреждения здоровых тканей и целенаправленное воздействие на опухоль. Кроме того, создаются конъюгаты МАТ с химиопрепаратами.

Персонализированная иммунотерапия уротелиального рака и дополняющая ее диагностика являются первым прорывом в лечении этого заболевания более чем за 30 лет. Уротелиальный рак, также известный как уротелиальная (папиллярная) карцинома, рак мочевыводящих путей или уротелиальный рак мочевого пузыря, развивается в мочевыводящих путях и поражает мочевой пузырь и близлежащие органы (почечную лоханку, мочеиспускательный канал, мочеточник). В США среди злокачественных новообразований заболевание находится на 4-м месте по распространенности и составляет 5% от всех новых диагностируемых случаев рака. Уротелиальный рак составляет 90% от всех карцином мочевого пузыря. Ежегодно в Украине диагностируется свыше 5500 новых случаев рака мочевого пузыря. 23% пациентов живут меньше 1 года после постановки диагноза. Мужчины страдают от уротелиального рака в три-четыре раза чаще, чем женщины.

В исследовании II фазы IMvigor 210 у 24% пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, ранее не получавших терапии, под воздействием атезолизумаба наблюдалось сокращение объема опухоли. У 7% пациентов был достигнут полный ответ (ПО), а 75% пациентов продолжали реагировать на лечение. **Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 14,8 мес.**

Как отметил Ричард Паздур, доктор медицинских наук, глава подразделения гематологических и онкологических препаратов Центра по оценке и разработке лекарственных средств FDA, **атезолизумаб предоставляет пациентам новые возможности, основанные на прицельном воздействии на сигнальные пути PD-L1. Препараты, блокирующие взаимодействие PD-1/PD-L1, являются частью развивающегося направления терапии, основанного на взаимосвязи между иммунной системой организма и раковыми клетками.**

Атезолизумаб представляет собой препарат на основе моноклональных антител, специфичных к белку PD-L1 (лиганд-1 белка программируемой гибели клеток), который экспрессируется на клетках опухоли и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль. Связываясь с PD-L1, атезолизумаб предотвращает взаимодействие этого белка с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-лимфоцитов (этот сигнальный путь используется опухолевыми клетками для избегания иммунного надзора). **Таким образом, за счет ингибирования PD-L1 атезолизумаб активизирует Т-лимфоциты, восстанавливая их способность эффективно обнаруживать и атаковать злокачественные клетки.**

В ходе открытого мультицентрового несравнительного исследования II фазы IMvigor 210 оценивались безопасность и эффективность применения атезолизумаба у пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой независимо от уровня экспрессии PD-L1. В исследование приняли участие 310 пациентов, которые были разделены на две группы. В первую группу были включены пациенты, ранее не получавшие терапии, а также пациенты, не имевшие показаний к 1-й линии химиотерапии на основе цисплатина. Вторая группа включала пациентов с прогрессированием заболевания во время или после химиотерапии на основе препарата платины (две и более линии терапии). Основным критерием эффективности в исследовании была частота общего ответа (ЧОО). Также оценивались продолжительность ответа, ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и безопасность лечения. Уровень экспрессии PD-L1 на клетках опухоли и иммунных клетках, проникающих в опухоль, оценивался при помощи иммуногистохимического теста VENTANA PD-L1 (SP142).

По результатам анализа обновленных данных, при медиане наблюдения 14,4 мес ЧОО в первой группе составляла 24%, причем ПО достигли 7% пациентов. У 75% на момент анализа ответ на терапию продолжался. Медиана ОВ составила 14,8 мес. Медиана продолжительности ответа на момент проведения анализа не была достигнута. Побочные эффекты наблюдались в общей сложности у 66% пациентов, из них у 15% пациентов – 3 и 4 класса, которые включали в себя колит, пневмонит, гепатит, повышение уровня ферментов печени – аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, нарушение функции щитовидной железы, артралгию. Зарегистрирован один случай побочных эффектов 5 класса (сепсис). Иммуноопосредованные осложнения 3 и 4 класса развились у 6% пациентов.

Во второй группе были получены следующие результаты: ЧОО составила 16%, ПО достигнут у 7% пациентов. У 71% больных ответ на терапию продолжался на момент проведения анализа. Медиана наблюдения составила 17,5 мес, медиана ОВ – 7,9 мес. Медиана продолжительности ответа на терапию не была достигнута. Побочные эффекты, связанные с приемом атезолизумаба, наблюдались в 70% случаев, побочные эффекты 3 и 4 класса развились у 17% пациентов. В связи с развитием осложнений у 3% пациентов терапия была отменена, 31% пациентов были вынуждены временно прерывать терапию. Зарегистрировано три случая побочных эффектов 5 класса: кишечная непроходимость, сепсис и кровоизлияние в мозг.

Ввиду того что на фоне терапии атезолизумабом у 26% пациентов с выявленным средним или высоким уровнем экспрессии PD-L1 наблюдалось сокращение объема опухоли, FDA одобрило применение диагностического теста VENTANA PD-L1 (SP142). Данный иммуногистохимический тест позволяет определить уровень экспрессии PD-L1 пациентов с метастатическим уротелиальным раком на основе антитела SP142. Целью определения PD-L1 как биомаркера является выявление пациентов, у которых применение атезолизумаба будет эффективно в качестве монотерапии, а также пациентов, у которых лучше применить комбинированное лечение. **Возможность комбинирования атезолизумаба с различными химиотерапевтическими препаратами открывает новые горизонты в лечении пациентов с различными онкологическими заболеваниями независимо от имеющегося у них уровня экспрессии PD-L1.**

По обновленным рекомендациям NCCN guidelines version 2.2016, атезолизумаб включен в схему 2-й линии терапии местнораспространенного и метастатического рака мочевого пузыря.

www.jitc.biomedcentral.com, www.m.cancer.org, www.roche.com, www.ventana.com

Перевела с англ. **Екатерина Марушко**

Вниманию
специалистов

В настоящем издании приведены основные современные сведения об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, классификации, клинике, диагностике, лечении, профилактике и профессиональной экспертизе злокачественной мезотелиомы. Каждому из аспектов посвящены специальные углубленные научные и аналитические исследования, приводятся монографии, которые могут быть доступны современному читателю благодаря широкому развитию современных средств научной информации. Данное издание предназначено для практических врачей, которые по роду своей деятельности оказывают помощь людям, работающим во вредных условиях: онкологов, профпатологов, цеховых терапевтов, врачей по гигиене труда, а также семейных врачей и участковых терапевтов.



Патоморфологія та гістологія: атлас / за ред. Д.Д. Зербіно [та ін.]. – Вінниця: Нова кн., 2016. – 799 с.: іл.

Сучасна клінічна патологія базується на комплексі наукових знань з різних спеціальностей, методів дослідження, аналізу результатів. Одним з найважливіших базисів сучасної практичної медицини є патоморфологічна діагностика біопсій, операційного матеріалу, некропсій. Разом з класичними патогістологічними дослідженнями застосовуються цитологічні, цитохімічні, гістохі-

мічні, імуноморфологічні методи тощо. В атласі у систематизованому порядку, виходячи із сучасних позицій, відображено гістологічну будову тканин і органів, патогістологічні прояви загальнопатологічних процесів, цито- і патоморфологію захворювань усіх систем, органів і тканин організму людини. На всіх мікрофотографіях представлені оригінальні гістологічні та цитологічні препарати. Атлас складається з двох частин: гістології та патоморфології, що дозволяє проводити порівняння патологічних процесів з нормальною гістоархітектонікою тканин і органів. Пропонований атлас демонструє всі варіанти візуальних змін, які можна побачити в мікропрепаратах, працюючи з мікроскопом.

Атлас за своїм змістом і кількістю ілюстрацій може бути настільним порадником як для студентів, так і для лікарів будь-якого фаху.



Вибір тактики лікування лейоміоми матки в залежності від типу її ангиоархитектоники: методичні рекомендації / Н.С. Луценко [та ін.]; Запоріжжя: мед. акад. післядиплом. освіти МОЗ України, Укр. центр наук. мед. інформації та патент.-ліценз. роботи. – Запоріжжя: ЗМАПО, 2016. – 32 с.: іл.

Через поширення в сучасному суспільстві тенденції до реалізації репродуктивної функції в жінок у більш пізньому віці останніми роками основним напрямом досліджень у гінекології є пошук нових фармакологічних, високотехнологічних та органозберігаючих методів лікування лейоміоми.

За даними досліджень патогенетично обґрунтовано та розроблено методику індивідуалізації алгоритму лікування пацієнток на основі аналізу рецепторного стану ендометрію і даних доплерометричного дослідження кровообігу в маткових судинах. Розроблено критерії прогнозу ефективності емболізації маткових артерій шляхом оцінки характеру маткового та пухлинного кровообігу за параметрами доплерометрії та ангиографії. Проведено порівняльний аналіз чутливості до естрогенів та прогестерону в ендометрії та міоматозному вузлі, а також аналіз взаємозв'язку між кровопостачанням міоматозного вузла та експресією рецепторів до естрогенів і прогестерону в ньому. Це дозволило у 7% випадків стабілізувати зростання міоматозних вузлів, у 71% – досягнути регресу лейоміоми матки та у 84,7% зменшити клінічні прояви хвороби, у 2,4 раза рідше здійснювати оперативне втручання в обсязі гістеректомії. Індивідуалізована



Меланома / под ред. У. Шарфмана; пер. с англ. А.А. Моисеева [и др.]; под общ. ред. Л.В. Демидова. – Москва: Гранат, 2015. – 249 с.: ил., табл. – (Успехи современной онкологии). Книга содержит всестороннюю информацию по патофизиологии, эпидемиологии, клиническим признакам и методам диагностики меланомы, а также существующим на сегодняшний день и только разрабатываемым способам лечения. В ее создании приняли участие ведущие специалисты США в области дер-

матологии, патоморфологии кожи, дерматологической хирургии, хирургической онкологии и химиотерапии. Авторы обсуждают разные современные взгляды на тактику в отношении удаления сторожевых и регионарных лимфоузлов, адьювантную терапию у больных меланомой из группы высокого риска – область, в которой весомых достижений не наблюдается с 1996 года, но в которой их можно ожидать в ближайшем будущем. Одна из глав книги посвящена многообещающим результатам, полученным с помощью специфических ингибиторов мутантной киназы BRAF. Излагаются последние данные, касающиеся огромного потенциала, которым обладают новые препараты для иммунотерапии метастатической меланомы. Книга станет ценным подспорьем для всех врачей, исследователей и студентов, посвятивших себя онкологии.



Захаричев В.Д. Оптимізація лікування пухлин середостіння: методичні рекомендації / В.Д. Захаричев, А.В. Ганул; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Укр. центр наук. мед. інформації та патент.-ліценз. роботи. – Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2016. – 25 с.: іл., табл.

Новоутворення середостіння становлять від 4 до 7% у структурі онкозахворюваності й залишаються одними з найбільш складних щодо діагностики та лікування пухлин. Через переважно молодий вік пацієнтів з цією патологією, а також високий ступінь агресивності перебігу захворювання, яке призводить до інвалідності та передчасної смерті працездатної групи населення, проблема зростає до рівня соціальної. Спроби хірургічного видалення зльокісних пухлин середостіння, що характеризуються вираженим інфільтративним ростом, у багатьох випадках закінчуються паліативними або пробними операціями, а післяопераційна променева терапія не забезпечує радикального вилікування пацієнтів. Це ствердження підкріплюється низькими показниками виживаності хворих, високою частотою рецидивів і метастазування пухлин.

Підготовлені методичні рекомендації видаються в Україні вперше за останні 10 років та призначені для хірургів-онкологів, торакальних хірургів-онкологів.



Кундиев Ю.И. Профессиональный рак: злокачественная мезотелиома / Ю.И. Кундиев, Д.В. Варивончик; Ин-т медицины труда НАМН Украины. – Киев: Авіцена, 2015. – 192 с.: табл., ил.

Учитывая внимание ВОЗ к контролю за заболеваемостью злокачественной мезотелиомой, редкость патологии, большую вероятность наличия связи между заболеванием и условиями труда, возникла необходимость в обобщении и критическом анализе имеющейся на сегодняшний

день информации относительно злокачественной мезотелиомы. Актуальность данного издания также связана с тем, что в большинстве постсоветских стран в промышленных масштабах широко используется хризотилловый асбест, относительно которого идут ожесточенные не только научные, но и политические баталии между сторонниками полного запрета всех видов асбеста и приверженцами контролируемого использования хризотилового асбеста.

Библиотека онколога

терапия з урахуванням даних доплерометричного та імуногістохімічного досліджень демонструє достовірне поліпшення якості лікування порівняно із загальноприйнятою терапією та дозволяє у 83% випадків зберегти репродуктивний орган. Отримані дані стали підставою для підготовки методичних рекомендацій для практикуючих лікарів.



Стригельчик Н.Г. Мутагенні та модифікуючі властивості нейтроніюючих видів випромінювання / Н.Г. Стригельчик, Л.І. Воробйова; Харк. нац. ун-т ім. В.Н. Каразіна. – Харків: ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 2015. – 175 с.: іл.

Ураження геному людини призводить до появи зльокісних новоутворень, вад розвитку в дітей, безпліддя подружніх пар тощо. У монографії представлено новий напрям досліджень, спрямований на пошук засобів захисту генетичних структур від мутагенних/канцерогенних впливів. Обґрунтовано та апробовано оригінальну методологію визначення й оцінки генетичної небезпеки впливу нейтроніюючих видів випромінювання. Сформульовано концепцію створення нового підходу до захисту геному людини від впливу генотоксикантів («фотозахисту геному»). Розглянуто актуальні питання вивчення механізмів мутагенезу та антимутагенезу. Наведено конкретні дані, що розкривають мутагенні та модифікуючі властивості нейтроніюючих видів випромінювання. Особливу увагу приділено аналізу ролі вільнорадикальних процесів щодо мутагенної дії нейтроніюючих видів випромінювання. Монографія призначена для фахівців медико-біологічної галузі: генетиків, медичних генетиків, медиків, онкологів, гігієністів, фармакологів, біофізиків.

Монографія призначена для фахівців медико-біологічної галузі: генетиків, медичних генетиків, медиків, онкологів, гігієністів, фармакологів, біофізиків.



Фітотерапія в онкології / Ю.І. Корнієвський [та ін.]. – Запоріжжя: Карат, 2016. – 418 с.: іл., табл.

Фітотерапія онкологічного хворого – одна з найпроблемніших галузей застосування лікарських рослин у медичній практиці. Науково обґрунтований підхід до фітотерапії, орієнтований не лише на емпіричний народний досвід, але й на ретельний доклінічний експеримент, дозволяє досягти відчутного лікувального ефекту. Структура посібника представлена такими розділами: фармакогно-

стична характеристика основних лікарських рослин, які використовуються при онкозахворюваннях; протипухлинна фітотерапія; фітотерапія при дії опроміювання та хіміотерапії; гомеопатична онкологія в онкології; харчування при онкозахворобах тощо.

Головна мета видання – допомога практичним лікарям первинної ланки охорони здоров'я в наданні необхідного комплексу лікувальної допомоги хворим, спрямованого на поліпшення стану здоров'я і якості життя.



Нейроендокринные опухоли поджелудочной железы: монография / А.Ю. Усенко [и др.]. – К.: Парламентское изд-во, 2016. – 152 с.

Книга посвящена сложной, интенсивно развивающейся проблеме диагностики и лечения пациентов с нейроендокринными опухолями поджелудочной железы. На основе обобщения опыта диагностики и лечения 684 нейроендокринных опухолей поджелудочной железы, данных литературных источников в монографии рассмотрены этиология, патогенез, клиническое течение, современные клинико-морфологические классификации, предложены оптимальные подходы к выбору способа хирургического и медикаментозного лечения.

Книга рассчитана на широкий круг врачей, хирургов, эндокринологов, онкологов, в том числе тесно работающих с заболеваниями поджелудочной железы.

Молекулярне профілювання пухлини та віддалених метастазів метастатичного колоректального раку

Огляд літератури

Захворюваність на колоректальний рак (КРР) упродовж останніх 10 років постійно зростає. Всесвітня організація охорони здоров'я щорічно реєструє понад 940 тис. нових випадків захворювання та близько 500 тис. смертей від КРР.

За даними Національного канцер-реєстру, в Україні КРР посідає 3-4-те місце в структурі смертності від злоякісних новоутворень.



О.О. Колеснік

Найчастіше органами-мішенями метастатичного ураження при КРР є печінка та легені. У 50% хворих на КРР виявляють метастази в печінці, в 1/3 випадків метастази в печінці є синхронними з первинною пухлиною. Згідно з даними світових статистичних відомств, 80-90% хворих з IV стадією КРР мають нерезектабельні форми метастатичного ураження печінки. Медіана виживаності в таких хворих без хірургічного лікування перебуває в межах 6-12 міс, а застосування сучасної поліхіміотерапії (ПХТ) як самостійного методу лікування може підвищити виживаність таких хворих до 19 міс.

Вибір тактики лікування хворих на КРР залежить від низки чинників, зокрема стадії захворювання, морфометричних даних, рецепторного статусу, супутньої патології хворого тощо. Біологія пухлин КРР дозволяє застосовувати на певних етапах захворювання широкий арсенал наявних методів лікування (хірургія, хіміо-, променева й таргетна терапія) і діагностики, однак оптимальна послідовність їх використання досі залишається приводом для дискусій.

За останні 2 десятиліття терапевтичні можливості при КРР значно розширилися. Застосування оксаліплатину та іринотекану в поєднанні з тривалими інфузіями 5-фторурацилу (FOLFOX та FOLFIRI) суттєво поліпшило віддалені результати лікування хворих на метастатичний колоректальний рак (мКРР) порівняно з монотерапією 5-фторурацилом. Таргетна терапія сигнальних шляхів EGFR (цетуксимаб/панітумумаб), VEGF-терапія бевацизумабом і зів-афліберцептом (анти-VEGF) чи рамцірумабом (anti-VEGFR2) також поліпшили віддалені результати лікування. Інгібітор мультикіназ регорафеніб підвищив виживаність хворих на мКРР на тлі значної токсичності. Застосування зазначених схем хіміо- та таргетної терапії поліпшило медіану виживаності при мКРР до 2,5 року.

Водночас активний розвиток гепатобілярної хірургії дозволив суттєво розширити показання до хірургічного лікування хворих на мКРР. Наразі такі критерії, як кількість метастазів у печінці, наявність запечінкового ураження, необхідність резекції крупних судин та суміжних органів, є відносними обмеженнями в плануванні хірургічного лікування. Основною проблемою хірургії печінки є дефіцит залишкового об'єму при резекції печінки з приводу білобарних метастазів. Гостра печінкова недостатність залишається одним з найбільших ризиків розвитку ускладнення та смертності в ранньому післяопераційному періоді при розширених («великих») гемігепатектоміях. Однак певних хірургічних успіхів було досягнуто і в цій категорії хворих шляхом впровадження методик двоетапних резекцій печінки, а також застосування методів прискорення гіпертрофії залишкової паренхіми печінки. У такої когорти пацієнтів системна терапія почала відігравати як ніколи важливу роль, метою якої стало досягнення ефекту downsizing/downstaging за умови мінімальних побічних незворотних змін в органах та системах. З метою подальшого поліпшення віддалених результатів лікування хворих на мКРР, у тому числі і з синхронним ураженням печінки, необхідно здійснювати пошук нових терапевтичних можливостей.

Особливу роль у персоналізації відіграє діагностика, яка вже виходить за межі виявлення конкретної мішені для таргетної терапії, визначаючи комплекс молекулярних маркерів та мутації генів шляхом секвенування ДНК.

За останнє десятиріччя активно вивчалася можливість поліпшення віддалених результатів лікування пацієнтів з резектабельними формами мКРР шляхом застосування нових режимів ПХТ. А вивчення можливостей прогнозування відповіді первинної пухлини та її метастазів на ПХТ та таргетні препарати відкрило нові можливості для планування персоналізованої комплексної терапії.

Хіміотерапія та її ефективність. Протягом 10 років ми аналізували наукові праці щодо застосування ПХТ та таргетної терапії при мКРР. Так, автори досліджували результати лікування пацієнтів з резектабельними формами мКРР, у тому числі із синхронним ураженням печінки/легеня після проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії (нПХТ). Проаналізовано 28 досліджень, які мали ретроспективний чи проспективний характер. В одному з них – мультимодальному мультицентровому рандомізованому дослідженні – автори порівнювали ефективність нПХТ у комбінації з подальшим хірургічним втручанням. Групу порівняння склали хворі, які отримували лише резекцію печінки. Результати 2 рандомізованих досліджень з вивчення ефективності застосування схеми нПХТ на основі 5-фторурацилу наведено в роботі E. Mitry і співавторів.

Співробітники EORTC Intergroup опублікували результати клінічних досліджень за участю 364 хворих на синхронний метастатичний колоректальний рак (смКРР), рандомізованих у 2 групи. Хворим першої групи виконували тільки резекцію печінки з приводу метастазів, а хворим другої було призначено комбіноване лікування із застосуванням нПХТ та резекції печінки. Автори зареєстрували кращу 3-річну безрецидивну виживаність хворих у групі комбінованого лікування із застосуванням нПХТ порівняно з групою, що отримувала монотерапію (35,4 та 28,1% відповідно). У групі хворих із застосуванням нПХТ медіана безрецидивного періоду складала 18,7 міс проти 11 міс у групі лікованих хірургічним методом (p=0,025). Близькі результати отримані 2 науковими групами, які виявили статистично значущу різницю за безрецидивною виживаністю в групах хворих, яким виконали резекцію та провели нПХТ. Різниця за показником загальної 5-річної виживаності складала 8,1%. Крім того, у групі хворих на смКРР (n=303), яким виконували повторні резекції печінки і проводили нПХТ, також зареєстрували статистично кращі на 9,2% (95% ДІ 0,55-0,97, p=0,025) показники 3-річної безрецидивної виживаності. Використовуючи отримані дані, автори зробили висновок, що нПХТ у режимі FOLFOX4 знижує ризики прогресування у хворих із резектабельними формами смКРР.

E. Mitry і співавторів провели порівняльний аналіз результатів двох досліджень (FFCD Trial 9002 та ENG Trial), в яких були однакові критерії включення пацієнтів із смКРР, а саме ≤4 метастатичних вогнища унілобарно в печінці (FFCD Trial) чи в легені (ENG Trial). Також критерієм включення була можливість виконання R0-резекції. Хворі отримували 6 циклів нПХТ з інтервалом у 28 днів, схема включала 5-фторурацил та лейковорин. Загалом у дослідженні брали участь 278 пацієнтів, і його результати не показали значущої різниці між групами комбінованого лікування із застосуванням нПХТ та самостійного хірургічного втручання. Медіана безрецидивної виживаності становила 27,9 міс у групі резекцій із застосуванням неoad'ювантної хіміотерапії та 18,8 міс у групі хворих, де виконували лише резекції (95% ДІ 1-1,76; p=0,058). У групі хворих, яких лікували із застосуванням нПХТ, медіана загальної виживаності становила 62,2 міс порівняно з 47,3 міс у пацієнтів, які отримали лише резекції (95% ДІ 0,95-1,82; p=0,095). Також не виявлено відмінностей за рівнем 3-річної виживаності (69,4 та 71% відповідно) і 5-річної загальної виживаності (52,8 та 39,6% відповідно) у групах комбінованого та самостійного хірургічного лікування. Таким чином, автори продемонстрували ефективність застосування схем ад'ювантної хіміотерапії на основі фторпіримідинів після R0-резекції первинної пухлини та печінки. Такі висновки було зроблено через вищий ризик прогресування захворювання (HR=1,39; p=0,026) та смерті (HR=1,39; p=0,046) у групі хворих, що лікувалися лише хірургічним методом.

Аналіз нерандомізованих досліджень продемонстрував значну гетерогенність режимів хіміотерапії за кількістю циклів та строком їх проведення. Нами проаналізовано наукові праці, які порівнювали ефективність неoad'ювантної хіміотерапії з подальшою резекцією метастазів у печінці та лише резекції у хворих на рак прямої кишки із синхронним метастатичним ураженням печінки. Більшість досліджень вказують на те, що рівень

резектабельності віддалених метастазів у печінці не перевищує 80%. Дослідження рівня післяопераційних ускладнень за результатами більш ніж 20 наукових робіт продемонстрували варіабельність цього показника в діапазоні від 0 до 54%. Статистично значущу різницю між результатами хірургічного лікування було виявлено лише в одному з досліджень: Кагоуї і співавторів спостерігали вищі рівні післяопераційних ускладнень у групі хворих після комбінованого лікування із застосуванням нПХТ порівняно із самостійним підходом (38 та 13,5% відповідно, p=0,03). Рівень післяопераційної смертності не перевищував 5% у всіх дослідженнях.

На момент проведення нами аналізу в 9 наукових працях було зареєстровано дані щодо пошкодження паренхіми печінки хіміотерапевтичними препаратами в неoad'ювантному режимі використання. Було показано, що застосування схем на основі іринотекану асоціювалось із розвитком у хворих стеатогепатиту, а оксаліплатин спричиняв синусоїдальну обструкцію кровотоку в паренхімі печінки. За результатами проведених досліджень не можна достовірно стверджувати про наявність прямої кореляції між призначенням нПХТ та зростанням рівня післяопераційних ускладнень чи смертності. Однак деякі автори стверджують, що нПХТ на основі оксаліплатину чи іринотекану достовірно впливає на рівень післяопераційної смертності, а в одному дослідженні було виявлено зв'язок між призначенням іринотекану та високим рівнем післяопераційних ускладнень. У двох проаналізованих дослідженнях автори не виявили зростання рівня ускладнень та смертності після застосування нПХТ. При дослідженні впливу таргетної терапії (бевацизумаб) в неoad'ювантному режимі автори не спостерігали проявів гепатотоксичності, асоційованої при комбінації бевацизумабу зі схемами нПХТ. За даними дослідження Reddy і співавторів, в якому бевацизумаб призначався впродовж 8 тиж до резекції печінки, не було зареєстровано підвищення рівня післяопераційної смертності та тяжкості ускладнень, але дещо збільшилася кількість післяопераційних ускладнень.

За даними літератури, близько 1/3 хворих на нерезектабельні форми смКРР після проведення нПХТ переносять резекцію завдяки досягненню ефекту downsize. Згідно з даними метааналізу, загальна 5- та 10-річна виживаність у такій групі хворих становить 33 та 23% відповідно. Деякі автори виявили закономірність між застосуванням нПХТ при резектабельних формах мКРР та збереженням більшого об'єму паренхіми печінки і числом виконаних R0-резекцій, що відбуваються за умови досягнення ефекту downsize. Аргументом противників нПХТ при резектабельних формах смКРР є факт зростання ймовірності прогресування захворювання та його переходу в нерезектабельну форму на тлі проведеного лікування. Крім того, існує висока ймовірність токсичного пошкодження здорової тканини печінки, зокрема, оксаліплатин-вмісними режимами, що своєю чергою може підвищувати ризики виникнення гострої печінкової недостатності в післяопераційному періоді. На сьогоднішній день відсутні достовірні дані, що підтверджують чи спростовують цю проблему. Тому вважається важливим проведення досліджень з розкриття механізмів розвитку пошкодження печінки внаслідок токсичного впливу хіміотерапевтичних агентів та пошук препаратів для його мінімізації.

Вплив токсичних хіміотерапевтичних агентів на результати резекції печінки. У 2004 р. Rubbia-Brandt і співавторів першими опублікували клінічні дані про синдром синусоїдальної обструкції (ССО), який розвинувся після нПХТ у хворих на мКРР. Автори запропонували класифікацію ССО (0 – зміни відсутні; 1 – легкий ступінь, центральна доля уражена до 1/3 поверхні; 2 – помірний ступінь, центральна доля уражена до 2/3 поверхні; 3 – виражені зміни, повне ураження долі). За даними цього дослідження, у 34 із 43 хворих (79,1%), яким призначали оксаліплатин, діагностували ССО. Також було виявлено кореляційний зв'язок між ССО та призначенням схем хіміотерапії на основі оксаліплатину та 5-фторурацилу: у 8,3-51,6% випадків розвивається асоційований з хіміотерапією ССО 2-3 ступеня. Досліджуючи залежність ступеня ССО від тривалості призначення оксаліплатину, Kishi і співавторів

установили, що пошкодження синусоїд печінки відбувається у 46 із 79 (46%) та у 22 із 38 пацієнтів (58%) після відповідно короткої (1-8 циклів) та тривалої (39 циклів) хіміотерапії. Nakano і співавт. стверджують, що тільки ≥ 6 циклів хіміотерапії на основі оксаліплатину можуть призводити до вираженого ССО у хворих на смКРР.

При ретроспективному аналізі 153 зразків тканини печінки хворих на мКРР встановлено кореляційний зв'язок між неoad'ювантною хіміотерапією на основі оксаліплатину та пошкодженням синусоїд печінки (дилатація, фіброз та венозна оклюзія). Такі зміни в паренхімі печінки виявили у 78% хворих, тоді як у групі контролю (застосовувалося тільки хірургічне лікування) такої патології не спостерігалось. У 6 дослідженнях вивчали зв'язок між розвитком пошкодження синусоїд печінки та післяопераційними ускладненнями. Авторам не вдалося продемонструвати зростання рівня післяопераційної летальності, а рівень післяопераційних ускладнень незначно підвищився в групах хворих, яким призначали короткі курси нПХТ.

У проспективному дослідженні від Європейської організації з дослідження й лікування раку (EORTC) 159 хворих на смКРР отримували нПХТ у режимі FOLFOX-6. У результаті тільки у 1 пацієнта не вдалося виконати хірургічне втручання через нерезектабельність у зв'язку з вираженим пошкодженням паренхіми печінки хіміотерапевтичними агентами. Автори стверджують, що тривалі курси хіміотерапії асоціюються з підвищенням рівнем ускладнень у післяопераційному періоді при резекції печінки у хворих на смКРР. А проведення ≥ 6 циклів хіміотерапії на основі оксаліплатину є незалежним чинником, що корелює з розвитком синусоїдальної обструкції. Інші автори також продемонстрували зростання рівня післяопераційних ускладнень у групі хворих, які перенесли ≥ 6 циклів нПХТ на основі оксаліплатину: 38% у дослідній групі та 14% у групі контролю. Основною причиною ускладнень стала гостра печінкова недостатність у групі призначення хіміотерапії (11%) за відсутності її у групі контролю.

Виразеність гострої печінкової недостатності в післяопераційному періоді перебуває в кореляційній залежності від кількості курсів проведеної неoad'ювантною хіміотерапії, а післяопераційні ускладнення пов'язані з дисфункцією печінки й більш характерні для групи хворих з уже наявними захворюваннями печінки. У дослідженнях від Vauthey і співавт. підтверджено той факт, що пошкодження синусоїд печінки більш характерне при ПХТ на основі оксаліплатину. За їхніми даними, режими хіміотерапії на основі цисплатину асоціювались із 5-кратним підвищенням рівня пошкодження синусоїд печінки порівняно з групою хворих, які отримували іринотекан (19 та 4% відповідно). Ризик розвитку ССО підвищувався при більш тривалому лікуванні, однак слід враховувати, що в цьому дослідженні пацієнтам призначали відносно короткі курси хіміотерапії – 3-4 міс. Також дослідження підтвердило висновок вищезазначених авторів про те, що короткий курс ПХТ на основі оксаліплатину не асоціюється зі збільшенням кількості ранніх післяопераційних ускладнень.

Встановлено, що часовий проміжок між останнім курсом нПХТ та хірургічним лікуванням може впливати на безпосередні результати резекції печінки. У дослідженні, яке включало 750 хворих на смКРР після резекції печінки, у 245 пацієнтів проводилась нПХТ (50% на основі оксаліплатину, 22% – 5-фторурацилу чи капецитабіну, 7% – іринотекану тощо), і було показано, що найвищий рівень післяопераційних ускладнень спостерігається у пацієнтів, яким оперували печінку менше ніж через 5 тиж після завершення останнього циклу нПХТ. Крім того, рівень післяопераційних ускладнень знижувався відповідно з кожним додатковим місяцем перерви між нПХТ та виконанням резекції.

Публікації з описом клінічних випадків розвитку гострої печінкової недостатності на тлі вираженого стеатогепатиту після виконання резекції печінки у пацієнтів із мКРР призвели до активного вивчення можливого впливу нПХТ на розвиток стеатогепатиту. Для цього було проведено багатоцентрове рандомізоване дослідження, в якому вивчали наявність зв'язку між типом хіміотерапії та пошкодженням паренхіми печінки. Результати досліджень показали наявність специфічної кореляції між розвитком стеатогепатиту та призначенням нПХТ. Також у цих хворих виявлено підвищений рівень післяопераційних ускладнень, 248 пацієнтам із 406 призначали нПХТ за схемами: 16% – 5-фторурацил; 23% – іринотекан; 20% – оксаліплатин. За результатами дослідження паренхіми печінки у 22,7% пацієнтів виявили патологічні зміни, із них у 8,4% діагностували стеатогепатит згідно зі шкалою NASH. Призначення іринотекану асоціювалося з розвитком стеатогепатиту (у 20% хворих у групі призначення іринотекану виявили стеатогепатит, тоді як у групі без нПХТ цей показник становив 4,4%, $p=0,0001$). Слід підкреслити, що в даному аналізі 5-фторурацил та оксаліплатин не асоціювались із розвитком стеатогепатиту. Деякі автори реєстрували значний вплив стеатогепатиту на безпосередні результати хірургічного лікування хворих на смКРР. В окремих працях автори довели кореляційний зв'язок між стеатогепатитом та підвищенням рівня летальності в післяопераційному періоді (упродовж 90 діб).

Співвідношення шансів складо 10,5 між групами з наявністю чи відсутністю стеатогепатиту ($p=0,001$).

Крім того, така патологія призводить до розвитку печінкової недостатності, яка своєю чергою підвищує ризик смерті хворих на смКРР у післяопераційному періоді (співвідношення шансів 7,7 між групами з наявністю стеатогепатиту та його відсутністю, $p=0,001$). Слід зазначити, що ризики виникнення іринотекан-асоційованого стеатогепатиту подвоюються за наявності у хворого стеатозу, особливо серед хворих на смКРР, яким виконували резекцію печінки після попереднього лікування іринотеканом. Стеатогепатит було виявлено у 12% пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) $\leq 25\%$ і у 25% – з ІМТ $\geq 25\%$.

Оцінка резектабельності. В умовах активної розробки сучасних протипухлинних хіміопрепаратів рентгенологи реєструють повну регресію метастатичних вогнищ КРР у печінці. Тому виникає питання стосовно вибору об'єму резекції паренхіми печінки в таких клінічних випадках. Деякі автори вважають, що наразі на етапах обстеження хворого встановити повну патологічну відповідь пухлини на хіміотерапію неможливо, тому цей термін є дискусійним. Відомо два дослідження, які вивчали повну регресію метастатичних вогнищ на тлі проведення нПХТ з використанням follow-up із застосуванням СКТ/МРТ чи гістологічним дослідженням раніше уражених зон в макропрепаратах. Інші автори з метою оцінки терапевтичної відповіді на хіміотерапію у хворих на смКРР застосовували метод позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) після стандартного обстеження. Результати були практично однаковими: 83% повних регресій за даними СКТ та 81% за даними ПЕТ.

Згідно з останніми даними літератури, регресія метастатичних вогнищ КРР після проведеної нПХТ вважається потужним прогностичним чинником «задовільного» ефекту від хірургічного лікування. Доведено, що не тільки радіологічна регресія метастатичних вогнищ, а й патологічна відповідь корелюють із задовільними віддаленими результатами лікування хворих на смКРР. Дослідження наявності кореляційного зв'язку між відповіддю метастазів КРР у печінці на нПХТ та віддаленими результатами лікування показали, що прогресування ≥ 4 метастатичних вогнищ на тлі проведення хіміотерапії є чинником «незадовільних» віддалених результатів. Та, навпаки, стабілізація росту метастазів у печінці, як правило, корелює з кращими показниками виживаності хворих на смКРР.

Відповідь метастазів смКРР на проведення нПХТ може слугувати чинником відбору кандидатів для хірургічного лікування. В одному з досліджень цей чинник був обраний як показання до відбору хворих у групу проведення резекції множинних білобарних метастазів смКРР у печінці (медіана кількості метастатичних вогнищ дорівнювала 7). Автори стверджують, що такий підхід забезпечив винятково-ий позитивний результат. Проспективне рандомізоване дослідження III фази, в якому хворим на смКРР призначали самостійне хірургічне лікування чи хірургічне лікування в поєднанні з ПХТ у режимі FOLFOX у перед- чи післяопераційному періоді (по 6 курсів), продемонструвало нові критерії для відбору хворих із смКРР для резекції печінки після нПХТ. Перший висновок авторів стосується того, що проведення нПХТ унеможливило резекцію печінки. Так, автори показали, що зі 182 пацієнтів, рандомізованих у групу комбінованого лікування, резекцію печінки було виконано 151 хворому, тоді як у групі самостійного хірургічного лікування зі 182 пацієнтів резекції печінки були проведені у 152 випадках. Цікаво, що тільки в 7% зареєстровано прогресування на тлі проведення нПХТ, у 35% випадків відзначено стабілізацію захворювання та в 44% – часткову регресію. Другий висновок стосується точки зору, що застосування нПХТ може спричинити зменшення кількості хворих, яким показане проведення резекції печінки, внаслідок токсичного впливу на паренхіму печінки. За даними цього дослідження, у групі комбінованого лікування зі 182 хворих тільки в 1 клінічному випадку резекцію не було виконано через супутню патологію печінки. Слід зазначити, що в цьому дослідженні реєструвалися високі показники післяопераційних ускладнень у групі комбінованого лікування – 25% та 16% у групі самостійного хірургічного лікування. Цей факт можна пояснити коротким проміжком часу (3 тиж) між завершенням нПХТ та хірургічним етапом лікування. Наведені післяопераційні результати можна порівняти з результатами виконання великих гемігепатектомій у хворих на смКРР.

В опрацьованих 2 наукових роботах, присвячених вивченню патологічної відповіді метастазів КРР у печінці на ПХТ, R. Adam та співавт. встановили, що із 767 хворих на мКРР, які отримували нПХТ із подальшою резекцією печінки, тільки у 4% було встановлено повну патологічну відповідь тканини пухлини. Важливо, що жоден з досліджуваних клінічних випадків повної рентгенологічної відповіді не був підтверджений патоморфологічним дослідженням, та навпаки. Мультиваріаційний аналіз чинників прогнозу, проведений у цій роботі, встановив, що рівень раковомембранального антигену ≤ 5 нг/мл, максимальний діаметр метастатичного вогнища < 3 см та комбінація фторпіримідинів та оксаліплатину з бевацизумабом є незалежними чинниками задовільної патологічної відповіді метастатичних вогнищ смКРР у печінці на лікування.

Молекулярне профілювання КРР. За останні декілька років передові онкологічні центри опублікували результати призначення сучасних хіміотерапевтичних агентів та препаратів таргетної терапії не на основі емпіричних показань, а з урахуванням біології пухлини шляхом багатоплатформного профілювання кожної первинної пухлини / віддалених метастазів. Системна терапія КРР з урахуванням молекулярного профілювання пухлини хворого продемонструвала переваги при поширених та метастатичних формах захворювання. У широкомасштабному дослідженні Wafik S. El-Deiry і співавт. використали багатопрофільне молекулярне профілювання (БМП) з метою виявлення змін, які дозволять поліпшити терапевтичні результати при мКРР. Автори проаналізували 6892 клінічних випадки мКРР у межах БМП Caris Life Sciences, включаючи секвенування (Sanger/NGS), імуногістохімічне дослідження (ІГХ) та in-situ гібридизацію. Такий підхід дозволив отримати достовірно кращі віддалені результати лікування порівняно з традиційними алгоритмами призначення ПХТ. Автори використали комплексний підхід для узагальнення частоти й інтенсивності вираженості біомаркерів, що реєструють у великій групі пацієнтів з мКРР, з метою аналізу ефективності потенційних хіміотерапевтичних та таргетних препаратів.

Порівняння біомаркерних профілів у великій вибірці хворих на мКРР включало визначення експресії в первинних пухлинах та 8 різних сайтах, уражених віддаленими метастазами. Результатом такого науково-експериментального підходу стало відкриття нових терапевтичних впливів наявних хіміопрепаратів та таргетної терапії на клітини первинної пухлини й віддалених метастазів у печінці, легені, мозку. Так, рівень ампліфікації *HER2/neu* був нижчим у досліджуваній авторами когорті хворих порівняно з літературними даними. Цікаво, що різні рівні ампліфікації було виявлено в тканині первинних пухлин мКРР та метастазів у легені (1,8 і 4% відповідно). У дослідженні Ramanathan і співавт. пацієнти з мКРР та позитивним статусом *HER2/neu* отримували трастузумаб (герцептин та іринотекан). Зі 138 скринінгових хворих надмірну експресію *HER2/neu* було виявлено лише в 11 (8%) клінічних випадках, із них 2+ у 5 та 3+ у 6 хворих, що призвело до передчасного припинення дослідження. Однак на сьогоднішній день ми маємо дані, що $> 5\%$ хворих на рак ободової кишки мають надмірну експресію *HER2* як у первинній пухлині, так і в метастатичній, а отже, терапія трастузумабом все ще є актуальною для > 60 тис. хворих в усьому світі. Надекспресія *HER2* не продемонструвала впливу на прогноз перебігу захворювання, проте її слід враховувати у хворих з потенційною резистентністю до EGFR-інгібіторів (цетуксимаб, панітумумаб). Автори також засвідчують часту наявність ампліфікації *HER2/neu* у пухлинах мКРР з диким типом *KRAS*. Терапія (у тому числі і трастузумабом), спрямована на *HER2/neu*, продемонструвала хороші результати при раку грудної залози та раку шлунка, проте до цього часу не було опубліковано позитивних результатів такої терапії при мКРР. Наразі триває рандомізоване дослідження II фази HERACLES, яке передбачає вивчення ефективності подвійної таргетної терапії при надекспресії *HER2/neu* (лапатиніб та трастузумаб). Більшість клінічних досліджень акцентують увагу на розробці схем терапії HER2-позитивним хворим з метастазами в легені та диким типом *KRAS*.

Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

CARIS MOLECULAR INTELLIGENCE
ENABLING PRECISION MEDICINE

Амакса Фарма представляє 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.online
www.carislifesciences.com

AMAXA

Інформація для медиків. Прозорова дія розробки та стандартизація даних, пріоритетне делегування. *Дані за період з липня 2013 по грудень 2013 року. Використано дані з багатьох клінічних досліджень. © 2013 Caris Life Sciences, LLC. Всі права захищені. *MSL 2013. *www.amaxa.ua. *www.carislifesciences.com

Продовження на стор. 40.

Молекулярне профілювання пухлини та відгалених метастазів метастатичного колоректального раку

Огляд літератури

Продовження. Початок на стор. 38.

Відомо, що перитонеальний канцероматоз при мКРР традиційно є підтипом, який слабо піддається керуванню й лікуванню. Сучасні стандарти включають системну хіміотерапію, циторедуктивну хірургію та інтраперитонеальну хіміотерапію. Попередні дослідження показали вкрай незадовільні результати лікування цієї групи хворих та пропонували застосовувати системну хіміотерапію на основі оксаліплатину без проведення селекції. Відкриття, яке зробили автори з вивчення профілювання пухлин мКРР, – це наявність експресії білків ТРОР1 та ERCC1 у клітинах перитонеальних метастазів. Тому дослідження з оцінки ефективності іринотекану при значених даних експресії пухлинних клітин мКРР потребують перегляду. Змінення поглядів на способи лікування перитонеальних метастазів мКРР спонукало низку авторів до застосування терапії на основі іринотекану при надекспресії ТРОР1. Крім того, раніше було опубліковано дані, що підвищена експресія ERCC1 у тканині перитонеальних метастазів мКРР є незалежним чинником резистентності до оксаліплатину. Наведені дані свідчать про можливість вибіркового застосування схем хіміотерапії на основі іринотекану чи цисплатину залежно від результатів тестування клітин мКРР на рівень експресії ERCC1/ТРОР1.

Цікаво, що зниження рівня експресії білка RRM1 у перитонеальних метастазах дозволяє отримувати хороший терапевтичний ефект завдяки застосуванню гемцитабіну, що зазвичай не призначається при КРР. Секреторний кислий білок, багатий на цистеїн (SPARC), є членом сімейства внутрішньоклітинних глікопротеїнів, чия функція полягає в моделюванні клітинного матриксу та функції клітин. Його функція при КРР вперше вивчалась як чинник оцінки перебігу захворювання 292 хворих. Було встановлено, що хворі зі зниженим рівнем експресії SPARC мали гірший прогноз, ніж з підвищеним

(56,79 та 75,83% 5-річна виживаність, $p=0,0014$). Автори виявили, що високі рівні експресії SPARC у перитонеальних метастазах мКРР є потенційним маркером чутливості пухлинних клітин до хіміотерапії (наб-паклітаксел).

Результати деяких досліджень показали високу експресію с-MET у метастазах КРР у печінці. Zeng і співавт. виявили ампліфікації с-MET у метастазах у печінці (9%), що свідчить про погані результати виживаності. Триває низка клінічних рандомізованих досліджень з вивчення інгібітора с-MET у хворих на мКРР з ураженням печінки (NCT00788957, NCT01892557). У більшості пацієнток з мКРР з метастатичним ураженням яєчника не вдалося виявити специфічних молекулярних маркерів, проте спостерігалось зниження рівня мутацій *PIK3CA* порівняно з первинними пухлинами. Однак це не може бути поясненням низької ефективності системної терапії при метастатичному ураженні КРР придатків матки, тому до цього часу хірургічний метод залишається основним у таких клінічних випадках. Високий рівень експресії Sox-2 в метастазах КРР у кістках є чинником хорошої відповіді на хіміотерапію у поєднанні з таргетними препаратами. Мутації *KRAS* у клітинах мКРР сприяють метастазуванню в головний мозок і наднирники, що потрібно враховувати при виборі EGFR-спрямованої таргетної терапії.

Метастази КРР у печінці, мозку, яєчнику чи легені продемонстрували різні результати за рівнем експресії маркерів ТРОР1 (52%) та/чи RRM1 (57%), TS (71%) і MGMT (39%), що свідчить про вірогідну користь при застосуванні іринотекану, гемцитабіну, 5-фторурацилу/капецитабіну та метозоломіду відповідно. Метастази в легені містили вищі рівні експресії білка HER2, ніж первинні пухлини товстого кишечника (4 та 1,8% відповідно, $p=0,028$). А метастази КРР у мозку та легені мали вищі рівні мутацій *KRAS*, ніж інші локалізації (65, 59 та 47% відповідно, $p=0,07$, $<0,01$), що свідчить про поганий терапевтичний ефект від анти-EGFR-терапії.

Клітини мКРР з мутаціями *BRAF* ($n=455$) мали високі рівні експресії білків RRM1 (56%), TS (53%) та низькі PDGFR (22%). Тоді як *KRAS*-мутації мКРР мали вищі рівні експресії с-MET (47 та 36%) і низькі MGMT (56 та 63%), що дозволяє застосовувати в цій групі с-MET-інгібітори та темозоломід. *KRAS*-мтовані клітини пухлин мКРР також містили високі рівні TUBB3 (42 та 33%) та низькі рівні HER2 при ІГХ (0,5%) та при FISH (3%, $p<0,05$). Первинні пухлини КРР мали низьку вираженість мутації *PIK3CA* та *BRAF* первинних пухлин раку прямої кишки порівняно з раком ободової кишки (10 та 3,3% відповідно).

Персоніфікація в лікуванні хворих на мКРР – це вже не майбутнє, а сьогодення, яке з кожним новим днем відкриває для нас нові знання про різноманітні молекулярні структур, генетичну та фенотипічну неоднорідність клітин у межах однієї пухлини. Профілювання набуває все більшого значення в Україні завдяки компанії «Амакса Фарма» (Amaha Pharma), яка представляє найбільш комплексний біомаркерний аналіз пухлин у світі – Caris Molecular Intelligence (Caris MI).

Ми віримо, що подальші дослідження створять раціональний підхід до застосування системної терапії при мКРР. Крім того, раціоналізація досліджень у сфері вивчення різноманітності біомаркерів мКРР дозволить розробити та впровадити новітні малотоксичні препарати із селективною дією на ту чи іншу популяцію пухлинних клітин. Вкрай важливо, щоб молекулярна гетерогенність при мКРР вивчалась у всіх хворих без винятку, що дозволить створювати дизайн персоніфікованої терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Диагностические аспекты в помощь практикующему врачу

Злоупотребление алкоголем – это регулярное употребление спиртных напитков в дозах, ассоциированных с риском повреждения внутренних органов. Для женщин это более 2-3 доз в день, или 14 доз в неделю, для мужчин – более 3-4 доз в день, или 21 доза в неделю (табл. 1).

Таблица 1. Дозы алкоголя, ассоциированные с риском вреда здоровью (по данным ВОЗ*)

	Стандартные дозы** (12,7 мл этанола в неделю)	Крепкие напитки (водка, коньяк, виски), мл в неделю	Сухое вино 11-13% об., мл в неделю	Пиво (5% об.), мл в неделю
Мужчины	≥ 21	≥ 670	≥ 2050	≥ 5330
Женщины	≥ 14	≥ 420	≥ 1400	≥ 3500

*WHO International guide for monitoring of alcohol consumption and related harm //http://who.int/publication/en. International Center for Alcohol Policies (ICAP). The ICAP Blue Book, Module 20: Standard Drinks.

**Стандартная доза алкоголя (один дринок) – количество алкогольного напитка, в котором содержится этиловый спирт в количестве, эквивалентном 10 г чистого спирта (чистый алкоголь). (Количество стандартных доз, или дринок, рассчитывается так: объем тары (л) X объемный % этилового спирта (мл/100 мл) X 0,789.)

Выявление факта злоупотребления алкоголем имеет важное значение для дальнейшего ведения пациента, выработки рекомендаций по изменению образа жизни и назначения при необходимости соответствующей медикаментозной терапии. Поскольку многие пациенты на приеме у врача скрывают свое пристрастие к алкоголю, в подобной ситуации при сборе анамнеза рекомендуется применять специальные анкеты-опросники (В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, 2007).

Одним из наиболее популярных является опросник CAGE (табл. 2). Положительный ответ на 2 вопроса и более указывает на скрытую привязанность к алкоголю.

Тест CAGE

Ответьте на поставленные вопросы, таким образом, как Вы их понимаете. При утвердительном ответе – «Да», при отрицательном ответе – «Нет».

Таблица 2. Тест CAGE	
С	Возникло ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?
А	Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?
Г	Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?
Е	Возникло ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы проспались после имевшего место употребления алкогольных напитков?

С хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ) часто связано развитие алкогольной депрессии. Выявить у пациента алкогольную депрессию также может помочь специальный опросник (табл. 3а, 3б).

Рекомендации по оценке скрининговых анкет и отбору больных для клинической диагностики депрессивных состояний включают положительные ответы не менее чем на три любых вопроса; положительные ответы на 4-й и 5-й вопросы одновременно; положительный ответ на 6-й вопрос (изолировано или в любой комбинации); положительный ответ на 7-й вопрос (изолировано или в любой комбинации). В сомнительных случаях необходима консультация врача-психиатра.

Скрининговая анкета для выявления депрессии

Уважаемый пациент!

Вам предлагается заполнить опросник, который поможет Вашему врачу лучше понять состояние Вашего здоровья. Ваш доктор может задать Вам дополнительные вопросы по каждому из приведенных ниже пунктов. Пожалуйста, проследите за тем, чтобы каждый пункт был заполнен.

Таблица 3а. Скрининговая анкета опросника для выявления депрессии

Ф.И.О.			
Пол: мужской/женский			
Год рождения/возраст			
Дата			
Профессиональная занятость			
Работаю	Временно не работаю		
Инвалид вследствие заболевания	Пенсионер по возрасту		
Семейное положение			
Состою в браке		Незаконченное среднее	
Вдовец/вдова		Среднее	
В разводе либо расстались		Незаконченное высшее	
В браке никогда не состоял(а)		Высшее	

Таблица 3б. Скрининговые вопросы для выявления депрессии

Скрининговые вопросы		Ответы	
№ п/п	В течение последнего месяца Вы часто испытываете:	Да	Нет
1	Боли, неприятные ощущения в голове, других частях тела		
2	Ощущение слабости, упадка сил		
3	Нарушение сна		
4	Снижение интереса к привычным занятиям		
5	Снижение удовольствия от ранее приятного		
6	Чувство подавленности, угнетенности		
7	Чувство беспокойства, напряженности		

Злоупотребление алкоголем и онкологические заболевания: Медико-социальные аспекты проблемы

Заболевания, связанные со злоупотреблением алкоголем, широко распространены в развитых странах мира. Фактически этанол представляет собой самое доступное психоактивное вещество, наиболее часто вызывающее психическую и физическую зависимость. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) включают этанол в топ-5 главных факторов риска заболеваемости, инвалидности и смертности во всем мире, согласно их последним оценкам, от заболеваний, непосредственно вызванных употреблением алкоголя, ежегодно умирает 3,3 млн человек (R.J. Dinis-Oliveira et al., 2015). Это обусловлено тем, что в течение последних 60 лет объемы потребления алкоголя в мире неуклонно возрастали, что закономерно привело к росту распространенности тяжелых заболеваний, связанных с алкогольной зависимостью (J. Guirguis et al., 2015). В мировом рейтинге Украина занимает одно из первых мест по показателю потребления алкоголя на душу населения, составляющего 15,6 л (Т.С. Грузеева та співавтор., 2016).

Длительное, регулярное употребление алкоголя сопровождается поражением многих органов и систем организма. К сожалению, в отношении распространенности и тяжести течения заболеваний, связанных со злоупотреблением алкоголем, нет каких-либо оснований даже для сдержанного оптимизма – очевидно, что актуальность данной проблемы по-прежнему будет возрастать. Существующая система профилактики злоупотребления алкоголем и лечения связанных с ним заболеваний оказывается неэффективной и не отвечает современным требованиям. О медико-социальных аспектах злоупотребления алкоголем, его роли в развитии различных заболеваний органов пищеварения, а также о современных возможностях их профилактики и лечения мы беседуем с ведущими отечественными экспертами в области гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии.



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гастроэнтерология», заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко.

— Сегодня психиатры кодируют этот диагноз согласно МКБ-10: класс V, рубрика F10 «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя». Врачи других специальностей могут оперировать понятием «хроническая алкогольная интоксикация» (ХАИ), которое в равной мере применимо для всех форм злоупотребления алкоголем.

Злоупотребление алкоголем – один из важнейших, убедительно доказанных этиологических факторов, вызывающих заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и поджелудочной железы. Заболевания органов пищеварения, вызванные воздействием алкоголя, широко распространены в популяции и характеризуются высокими показателями смертности.

Хотя этанол сам по себе не канцерогенен, в настоящее время есть данные о том, что злоупотребление алкоголем может играть определенную роль в развитии некоторых видов опухолей ЖКТ. Так, хронический алкоголизм значимо повышает риск плоскоклеточного рака пищевода (S.V. Siegmund, M.V. Singer, 2005). Кроме того, алкоголизм ассоциирован с повышенным риском развития рака толстой кишки, ротовой полости, глотки, гортани, печени и молочной железы (Y. Cao, E.L. Giovannucci, 2016).

Полный отказ от употребления спиртного является краеугольным камнем лечения пациентов со всеми без исключения заболеваниями органов пищеварения, вызванными злоупотреблением алкоголем. Доказано, что даже при сформировавшемся алкогольном циррозе печени (ЦП) после прекращения принятия алкоголя происходит ремоделирование тканей цирротической печени и отмечается значительное улучшение прогноза в плане продолжительности жизни.



Доктор медицинских наук, профессор Марина Борисовна Щербинина (Днепропетровский национальный университет им. О. Гончара) рассмотрела механизмы развития, принципы профилактики и лечения АБП.

— Известно, что с поражением печени связаны до 90% случаев смерти среди пациентов с алкогольным ЦП, треть из них вызвана гепатоцеллюлярной карциномой. Доказана непосредственная связь развития гепатоцеллюлярной карциномы с алкогольной болезнью печени (АБП) и циррозом.

К факторам риска формирования алкогольного ЦП относят количество употребляемого алкоголя, его вид, кратность употребления, нутритивный статус, наличие сахарного диабета 2 типа, инфицирование вирусами гепатитов, синдром перегрузки железом, женский пол, этническую принадлежность и генетический полиморфизм ферментов, обеспечивающих выведение этанола из организма, в частности алкогольдегидрогеназы, ацетальдегиддегидрогеназы и цитохрома P450. Для алкогольного ЦП характерно изменение генома гепатоцитов с формированием клонов патологически измененных клеток. Вследствие этого развивается иммуновоспалительный процесс с избыточным отложением

коллагена в перисинусоидальном пространстве. Микроскопически в печеночной паренхиме образуются ложные дольки, не имеющие центральной вены. Пациенты чаще всего обращаются по поводу симптомов, обусловленных сниженной синтетической функцией печени и/или портальной гипертензией.

В патогенезе АБП можно выделить следующие основные звенья: токсическое действие алкоголя и его метаболитов, в частности ацетальдегида, окислительный стресс, воспаление и иммунный ответ, фиброгенез. Важнейший фактор – некроз гепатоцитов, обусловленный прямым токсическим действием алкоголя. Под влиянием этанола происходит повреждение плазматических и интрацеллюлярных мембран клеток путем выведения фосфатидилхолина и других фосфолипидов. Как следствие, повышается проницаемость мембран, происходит нарушение мембранного транспорта и функций рецепторов. Одновременно с этим развивается окислительный стресс. Его результатом является деградация полиненасыщенных жирных кислот реактивными формами кислорода и накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ способны реагировать с ДНК, изменяя структурные белки, и могут соединяться с ацетальдегидом и протеинами с образованием неоантигенов, стимулирующих аутоиммунный ответ. Это второй весомый фактор в прогрессировании заболевания. Именно иммунными механизмами объясняют случаи продолжения развития АБП с последующей трансформацией в ЦП после прекращения употребления алкоголя.



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Диетология», кандидат медицинских наук Олег Витальевич Швец акцентировал внимание на социальных аспектах злоупотребления алкоголем и сформулировал ключевые стратегические направления работы, реализация которых может привести к снижению его влияния на показатели заболеваемости и смертности в Украине.

— Воздействие алкоголя на организм чрезвычайно многогранно. Помимо характерных поражений органов пищеварения, ХАИ оказывает выраженное неблагоприятное влияние на центральную нервную систему и поведение человека. Хорошо известно, что злоупотребление алкоголем провоцирует социально опасные, девиантные формы поведения, значительно повышающие риск травм, дорожно-транспортных происшествий, а также совершения суицида и насильственных действий по отношению к окружающим людям. Кроме того, состояние алкогольного опьянения способствует рискованному сексуальному поведению и незащищенным половым контактам, что существенно повышает риск заражения инфекциями, передающимися половым путем. Среди последних в практике гастроэнтерологов особенно актуальны вирусные гепатиты В и С, а также их сочетание с ВИЧ-инфекцией. Для пациентов с ХАИ характерно состояние иммуносупрессии, что повышает риск развития у них любых инфекционных осложнений (особенно послеоперационных) и туберкулеза. В настоящее время получены доказательные данные о значимой роли злоупотребления алкоголем в развитии таких онкологических заболеваний, как рак ротовой полости и глотки, рак пищевода, желудка, толстой кишки и молочной железы.

Однако, несмотря на все эти установленные и хорошо известные факты, масштабы проблемы злоупотребления алкоголем не имеют заметной тенденции к уменьшению. Так, в европейском регионе ВОЗ, к которому, кстати, относится и Украина, объемы потребления населением

алкогольных напитков настолько высоки, что злоупотребление алкоголем занимает одно из основных мест в структуре факторов, определяющих показатели заболеваемости и смертности. По данным профессора Ларса Меллера (L. Moller, 2015), в возрастной группе мужчин от 15 до 64 лет 1 из 7 случаев смерти непосредственно вызван употреблением алкоголя, а у женщин той же возрастной категории – 1 из 13.

В ответ на этот глобальный вызов еще в 2010 г. на 63-й Всемирной ассамблее здравоохранения была одобрена Глобальная стратегия по сокращению пагубного употребления алкоголя. Несколько позже (в 2012 г.) ВОЗ был выпущен Европейский план действий по сокращению пагубного употребления алкоголя на 2012–2020 гг. Он предусматривает принятие мер в 10 основных сферах: политической, экономической, общественной деятельности и здравоохранения. Эксперты, разработавшие этот план, в первую очередь акцентируют внимание на необходимости лидерства и приверженности к выполнению данной программы действий, поскольку стабильное межсекторальное взаимодействие требует всесторонней информированности и политической воли. Важнейшее значение отводится системе оказания медицинской помощи, которая играет центральную роль в решении проблем со здоровьем у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Поощряется активность общин и правительственных органов в принятии эффективных подходов к предотвращению и сокращению злоупотребления алкоголем. Интересно, что отдельным пунктом в Европейском плане действий по сокращению пагубного употребления алкоголя выделены меры по противодействию вождению в нетрезвом состоянии как чрезвычайно опасному для водителей, пассажиров и других участников дорожного движения. Подчеркивается, что весьма эффективными в плане снижения уровня злоупотребления алкоголем в популяции в целом и среди несовершеннолетних в частности являются меры по регулированию торгового оборота и ограничению доступности и возможностей использования современных технологий рекламы алкогольных напитков. Действенным экономическим рычагом ограничения употребления алкоголя является государственное регулирование ценовой политики, к изменениям которой особо чувствительны молодые люди и лица, страдающие поздними стадиями хронического алкоголизма. Также в документе акцентируется внимание на важности минимизации негативных последствий употребления алкоголя и алкогольной интоксикации, в том числе снижения риска совершения насильственных действий. Не утрачивает своей актуальности и борьба с употреблением незаконно произведенного алкоголя (в том числе производимого в домашних условиях). Следует отметить, что для получения объективных данных об успешности реализации этого программного документа необходимо осуществление соответствующего мониторинга.

Учитывая европейский вектор развития современной Украины, мы также должны активно двигаться в направлении сокращения употребления алкоголя и стремиться к реализации системных подходов, перечисленных в упомянутом Европейском плане действий по сокращению пагубного употребления алкоголя. Сегодня на уровне экспертов Министерства здравоохранения Украины, Министерства образования и науки Украины, Министерства юстиции Украины, Министерства экономического развития и торговли Украины и ряда других правительственных органов, а также органов местного самоуправления и негосударственных организаций уже разработана Украинская национальная стратегия, направленная на уменьшение вреда, связанного с употреблением алкоголя (План действий по уменьшению злоупотребления алкоголем), в составе Национального плана действий по борьбе с неинфекционными заболеваниями в рамках программы «Здоровье-2020: Европейская политика в поддержку действий государства и общества в интересах здоровья и благополучия» на период до 2020 года. Данная стратегия подразумевает в первую очередь объективную оценку ситуации с употреблением алкоголя в Украине и в целом соответствует по своей сути вышеупомянутому Европейскому плану действий по сокращению пагубного употребления алкоголя. Следует подчеркнуть, что одним из основных направлений реализации Украинской национальной стратегии, направленной на уменьшение вреда, связанного с употреблением алкоголя, являются меры на уровне службы здравоохранения, а это означает признание крайне важной роли каждого украинского врача в предотвращении заболеваний, напрямую связанных со злоупотреблением алкоголем.

Статья печатается в сокращении.
Диагностические аспекты – на стр. 40.

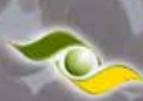
Подготовила Елена Терещенко



Для імунокомпроментованих пацієнтів вибір противогрибкового препарату дуже важливий

Допоможіть пацієнтам у боротьбі за їхні життя

МСД допомагає у боротьбі з інфекційними захворюваннями

 **НОКСАФІЛ®**
ПОСАКОНАЗОЛ

 **Кансидаз®**
КАСПОФУНГІН

Коротка інформація по препаратам Кансидаз® та Ноксафіл®

Кансидаз® (каспофунгін) – противогрибковий засіб для системного застосування. 1 флакон містить каспофунгін ацетату 60,6 мг або 83,9 мг, що еквівалентно безводній основі 50 мг або 70 мг відповідно. **Показання:** Лікування інвазивного кандидозу, інвазивного аспергілозу в дорослих та дітей при рефрактерності або непереносимості до амфотерицину В, ліпідних форм амфотерицину В та/або ітраконазолу. Емпірична терапія при підозрі на грибові інфекції (Candida або Aspergillus) у дорослих та дітей з фебрильною нейтропенією¹. Для дітей (віком від 12 місяців до 17 років) дозування залежить від площі поверхні тіла пацієнта. **Противопоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату¹. **Виробник:** Лабораторії Мерк Шарп і Доум Шибре, Франція, Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди*

Ноксафіл® (посаконазол) – противогрибковий засіб для системного застосування. Похідні триазолу. Суспензія оральна. 1 мл суспензії містить посаконазолу (мікронізованого) 40 мг². **Показання:** Ноксафіл® призначають для профілактики інвазивних грибкових інфекцій, спричинених дріжджовими або пліснявими грибами, у дорослих і дітей віком від 13 років, які мають підвищений ризик розвитку таких інфекцій (наприклад у пацієнтів з тривалою нейтропенією або реципієнтів трансплантатів кровотворних стовбурових клітин). **Противопоказання:** Підвищена чутливість до посаконазолу або будь-якого іншого компонента препарату. Одночасне застосування з: субстратами CYP3A4; алкалоїдами ріжків; інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, симвастатином, ловастатином та аторвастатином². **Виробник:** Шерінг-Плау, Франція, Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія*

Джерела: 1. Інструкція для медичного призначення Кансидаз®, 2. Інструкція для медичного призначення Ноксафіл®

*Повна інформація про виробників знаходиться в інструкціях препаратів Кансидазу і Ноксафілу.

Перед призначенням Кансидазу®, Ноксафілу®, будь-ласка, ознайомтесь з повними інструкціями по застосуванню препаратів. МСД не рекомендує призначати препарати у цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції по застосуванню даних препаратів. Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних журналах (виданнях)

AINF-1158260-0000

Матеріал виготовлений: серпень 2015. Матеріал придатний до: серпня 2017.

ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м.Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул.М.Амосова, 12, 3 поверх, тел.: +38 (044) 393-74-80, факс: +38 (044) 3937481

Якщо у вас з'явилися питання по препаратам компанії МСД, пишіть нам за адресою: medinfo@merck.com, або звертайтеся на www.medical-msd.com Авторські права © 2015 ТОВ «МСД Україна».

Всі права захищені.

Ноксафіл® РП № UA/9269/01/01, МОЗ України № 1123 від 23.12.2013

Кансидаз® РП № UA/2841/01/01, МОЗ України № 812 від 06.11.2014



Інфузійна терапія: як усе починалось?

Сьогодні без інфузійної терапії просто неможливо уявити лікування більшості тяжких захворювань та патологічних станів, особливо у пацієнтів у критичному стані. Але ще півтора століття тому внутрішньовенне введення ліків було авантюризм та ризикованим експериментом, до якого вдавалися лише відчайдушні сміливці. Як це було? Згадаймо історію.

Перші експерименти із внутрішньовенними ін'єкціями

Вже через кілька десятиліть після відкриття Вільямом Гарвеєм системи кровообігу почалися перші дослідження із введенням ліків безпосередньо у кровоносне русло. Піонером у цьому напрямі став англієць Кристофер Рен, більше відомий як архітектор, що відбудував Лондон після величезної пожежі 1666 року. У молодості Рен був учасником дослідницької «оксфордської» групи, що відома багатьма цікавими анатомічними і хірургічними експериментами. Власне, Кристофер Рен у 1656 році проводив дослідження із введенням у вену тварин настоянки опію, вина, елю, молока тощо. У якості голки для ін'єкцій він використовував пташине перо, а замість шприца — міхури риб і птахів, адже до винаходу порожнистої ін'єкційної голки і шприца залишалося ще цілих два століття. Не важко уявити, якими були наслідки подібного «лікування».

Кілька років потому німецький лікар Йоганн Сигізмунд Ельсгольц з перемінним успіхом робив перші спроби внутрішньовенних ін'єкцій ліків і переливань крові від людини до людини за допомогою власноруч виготовленого ін'єкційного пристосування, подібного до стовбура пташиного пера (рис.). Одна з його ідей полягала в тому, що чоловіка з «меланхолійною природою» можна «оживити» кров'ю його більш енергійної дружини, що забезпечить гармонійний шлюб.

Під впливом експериментів К. Рена німецький військовий хірург Матеус Готфрід Пурман у 1670 році вирішив провести дослід на самому собі. В цей час він хворів якимось шкірним захворюванням і доручив одному зі своїх асистентів ввести йому створену власноруч лікарську суміш, вдавшись для цього до «нової хірургічної клізми», як тоді називали внутрішньовенні вливання. Однак після введення ліків Пурман знепритомнів, що, очевидно, було зумовлено складом введеної суміші. У місці ін'єкції виникло запалення, але шкірна хвороба, на яку Пурман страждав протягом декількох років, зникла через три дні. Через вісім років, захворівши на лихоманку в одному з військових походів, Пурман знову зважився на внутрішньовенну ін'єкцію, і цього разу результат був успішним.

Епідемія холери 1830-х рр. у Великій Британії, наукова робота О'Шонессі та терапевтичний експеримент Латта

Цілі століття холера мала виключно місцевий характер, але в XIX столітті стала однією з найбільш поширених і смертельно небезпечних хвороб у світі, яка забрала десятки мільйонів життів. Перша хвиля пандемії, що почалася в 1816 році, швидко охопила всю Азію, але Європу від лиха врятувала аномально холодна зима 1823-1824 рр., що скувала кригою річки навіть у південних країнах. Та це був лише тимчасовий переполюнок. Друга хвиля пандемії спалахнула на берегах Гангу в 1829 році і через покращення шляхів сполучення між частинами світу і безперервні пересування армій вперше дісталась Європи і навіть США.

На Британські острови холера була завезена кораблем з Гамбурга, який кинув якорь в Сандерленді, що на півночі Англії, в жовтні 1831 р. Досить швидко Велику Британію

охопила епідемія, яка тривала понад рік і забрала більше 20 тисяч життів у цій відносно невеликій країні. Хворих було так багато, що для їх розміщення використовували будівлі, споруджені поспішно і будь-де, незважаючи на заперечення сусідів. Через відсутність ефективних методів лікування ці приміщення фактично перетворилися на притулки для помираючих.

Лікарі і вчені пробували різні методи лікування холери — кровопускання, застосування п'явок, використання потужних проносних і блювотних засобів, таких як хлорид ртуті та касторова олія, промивання кишечника, та все марно. Досить швидко стало зрозуміло, що причиною смерті хворих на холеру є зневоднення. Очевидним лікуванням було пити воду, але це не спрацьовувало, а навпаки, тільки збільшувало втрати рідини і електролітів із випорожненнями. У деяких пацієнтів гіповолемічний шок розвивався настільки швидко, що французький фізіолог Франсуа Мажанді написав тоді про холеру так: «Це хвороба, яка починається там, де закінчуються інші захворювання — із смертю».

Уперше ефективне рішення для лікування пацієнтів з холерою запропонував у 1831 році молодий ірландський лікар і вчений Вільям Брук О'Шонессі, якому на той час виповнилося лише 22 роки. Розповідаючи на засіданні Вестмінстерського медичного товариства про результати проведених ним аналізів крові жертв холери, він зазначав, що кров була густою, холодною, чорною. Використавши свої знання в хімічній галузі й дослідивши кров і випорожнення хворих на холеру, вчений з'ясував, що кров втратила велику кількість води, натрію, хлору та бікарбонату, які «перейшли» у випорожнення. Водночас О'Шонессі запропонував радикально просте рішення — повернути безпосередньо у вени те, що було втрачено через кишечник. Того ж року у грудні він опублікував свої спостереження і висновки в журналі The Lancet.

Під враженням від статті О'Шонессі вже у травні 1832 року доктор Томас Латта провів першу внутрішньовенну регідратацію хворого на холеру за допомогою теплового саморобного гіпотонічного соляного розчину, що містив натрію хлорид та бікарбонат, та саморобного пристрою для інфузії.

Ось як описує перший досвід сам Томас Латта: «Здавалось, що це останні хвилини її земного життя... Ми вводили уніцію

за уніцією, але не бачили змін. Я був наполегливим і нарешті помітив, що вона почала дихати не так часто. Незабаром її обличчя із загостреними рисами, запалими очима і обвислою щелепою, бліде і холодне, почало наповнюватись життям. З'явився пульс за зап'ястку, який вже давно не промацувався, спочатку ледь помітний і швидкий, він ставав усе більш і більш виразним. Лише через півгодини після введення шести пінт її кінцівки потепліли...».

На жаль, саме ця пацієнтка померла. Латта вирішив, що вона вже одужує, і залишив її на піклування хірурга лікарні. За час його відсутності у жінки знову почалася сильна діарея та блювання, і вона померла від зневоднення протягом п'яти годин. Латта припустив, що вона могла б вижити, якби ін'єкції були продовжені. Надалі за допомогою цього методу Томас Латта зміг врятувати 8 з 25 пацієнтів, що здавалися безнадійними. Зокрема, вижила друга пацієнтка, якій було введено 330 унцій (понад 9 літрів) рідини протягом 12 годин, і вже через дві доби «вона курила люльку вільна від смуту».

Та слід визнати, що внутрішньовенна терапія виявилася занадто прогресивною та радикальною для того часу. Деякі лікарі сприйняли цей метод дуже позитивно, а дехто взагалі напророкував йому здатність воскресити мерців. Але, на жаль, більшість медиків виявилися скептично налаштованими щодо його перспектив. Причинами такого ставлення, напевно, були брак знань про фізіологію системи кровообігу та не завжди вдалі результати таких інфузій через недосконалість методу (недостатня стерильність, недостатній об'єм, гіпотонічність розчину тощо). А дехто навіть засудив цей спосіб як такий, що вторгається у святість людського тіла. Отже, медична спільнота вирішила продовжувати застосовувати п'явки, ртуть, промивку кишечника та інші «ефективні» методи лікування холери. В результаті наступні шість хвиль холерної пандемії протягом XIX століття забрали ще кілька мільйонів життів, багато з яких могли бути врятовані за допомогою інфузійної терапії.

Перші вдалі спроби гемотрансфузії

Приблизно в той самий час, в 1834 році, англійський акушер Джеймс Бланделл розробив спеціальний апарат для гемотрансфузії і почав застосовувати переливання крові для жінок із післяпологовою кровотечею.

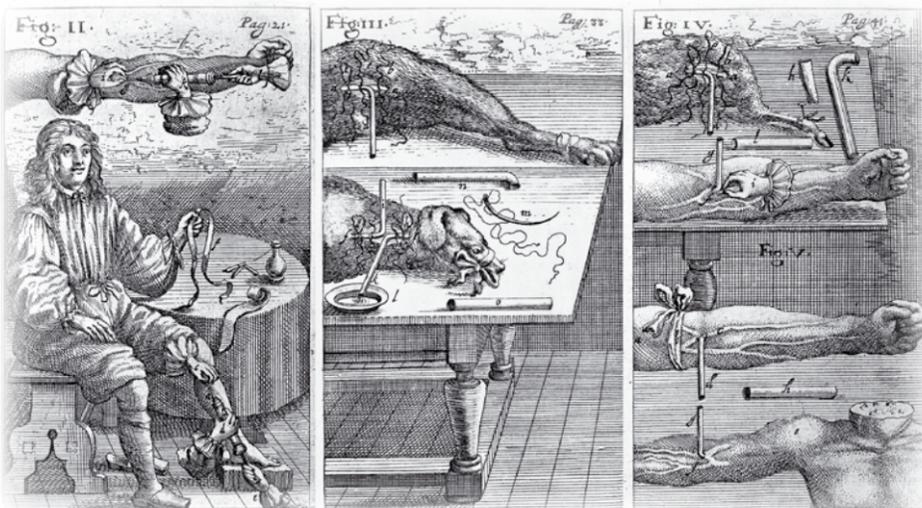


Рис. Ілюстрації Йоганна Сигізмунда Ельсгольца до його роботи «Systema nova», надрукованої в Берліні у 1667 році

В якості донорів він часто використовував чоловіків цих жінок. Результати такого лікування були перемінними, але Бланделл став першим в історії медицини, хто провів успішну гемотрансфузію від людини до людини. Та говорити про широке впровадження методу у клінічну практику було ще зарано, адже до відкриття груп крові Карлом Ландштайнером залишалося ще близько 70 років.

Друге народження інфузійної терапії у 1880-х роках

В 1864 році Ф. Гольц припустив, що причиною смерті від кровотечі може бути не стільки втрата червоних кров'яних тілець, скільки критичне зменшення внутрішньосудинного об'єму. П'ятнадцять років потому, в 1879 році, Х. Кронекер і С. Зандер з'ясували, що собак із втратою 50-60% об'єму крові можна реанімувати за допомогою підігрітого розчину 6 г кухонної солі і 0,05 г гідроксиду натрію в літрі дистильованої води, що вводиться через зовнішню яремну вену.

Перше практичне застосування цих експериментальних даних датується 1881 роком, коли І. Бішофф використав внутрішньоартеріальне вливання комбінованого соляного розчину хворій із післяпологовою кровотечею. Протягом кількох наступних років чимало авторів повідомили про успішний досвід інфузії соляних розчинів пацієнтам з тяжкою крововтратою. Саме тоді інфузійна терапія була нарешті визнана ефективним і перспективним методом лікування.

Що стосується складу соляних розчинів для інфузії, то найбільш відоме серед інфузійних середовищ — фізіологічний розчин (ізотонічний розчин хлориду натрію) — вперше було застосовано Альбертом Ландерером 10 липня 1881 року. Не минуло й року, як у 1882 р. британський лікар і фармаколог Сідней Рінгер запропонував для клінічного застосування електролітний розчин, в якому, крім іонів Na^+ і Cl^- , були присутні також іони K^+ і Ca^{2+} у вигляді солей калію хлориду і кальцію хлориду дигідрату.

Розчин Рінгера, як і його «старший брат» фізрозчин, і сьогодні досить широко застосовується в клінічній практиці.

XX століття — вік становлення й розвитку інфузійної терапії

Суттєвим недоліком розчину Рінгера був значний вміст іонів хлору, через що при введенні великих об'ємів цього препарату в багатьох хворих виникав гіперхлоремічний ацидоз. На початку XX століття ще один англійський фізіолог Франк С. Локк змінив склад розчину Рінгера, зменшивши в ньому вміст KCl і CaCl_2 до 200 мг/л, але при цьому додавши глюкозу (1 г/л) і гідроксид натрію в дозі 0,2 г/л. У 1920 р. Алексіс Ф. Хартманн додав лактат в розчин Рінгера у якості резервного лугу. Що стосується колоїдних розчинів, то їх історія почалася в 1915 році із застосування першого кровозамінника на основі желатину. Згодом були розроблені та впроваджені в клінічну практику нові й нові групи препаратів — похідні полівінілпіролідонів, декстрини, гідроксиетильовані крохмалі, похідні багатомолекулярних спиртів, комплексні багатобіологічно-функціональні препарати тощо.

Сьогодні без цього методу лікування годі й уявити собі медицину, хоча палкі суперечки про ідеальну інфузійну терапію тривають донині.

Профілактика та лікування інвазивних мікозів в онкогематології: експертний форум

17 червня в м. Києві за підтримки компанії MSD відбувся експертний форум, присвячений лікуванню інвазивних мікозів (ІМ) в онкогематології. У заході взяли участь провідні вітчизняні фахівці з епідеміології, гематології, онкогематології, трансфузіології, радіаційної медицини. Головними завданнями форуму стали обговорення стратегій лікування ІМ у гематології відповідно до міжнародних стандартів і прийняття меморандуму щодо єдиних національних стандартів діагностики, профілактики та лікування цієї патології в гематологічних пацієнтів.



Провідний науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів), кандидат медичних наук

Леся Миронович Лукавецький у своїй доповіді зосередився на епідеміології ІМ.

Сьогодні найбільш поширені 4 нозологічні форми ІМ: інвазивний кандидоз, інвазивний аспергілез (ІА), криптококкоз, пневмоцистна пневмонія. Гриби роду *Candida* та *Aspergillus* є найчастішими збудниками ІМ.

В Україні найвищий рівень захворюваності на ІМ спостерігається у Львівській, Дніпропетровській, Одеській, Харківській, Луганській та Донецькій областях. Загальна кількість хворих на ІМ може складати від 4296 до 5532.

На думку Леся Мироновича, можна виділити такі фактори, що збільшують загальну захворюваність на ІМ в Україні:

- велика кількість пацієнтів з ВІЛ; значні проблеми в діагностиці та лікуванні ВІЛ;
- велика кількість пацієнтів з туберкульозом, нерациональні терапія та ведення цієї хвороби;
- висока поширеність куріння, недооцінка кількості пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень;
- військові дії на сході України (цей фактор не може бути оцінений через відсутність даних);
- понад 1 млн (приблизно 2,2% населення) хворих на рак, що набагато більше за європейський рівень;
- підвищене радіаційне навантаження (внаслідок аварії на ЧАЕС) порівняно із середнім показником у європейських країнах;
- велика кількість імунокомпрометованих осіб (медичні, соціальні, побутові причини та ін.).

До факторів, що знижують загальну поширеність ІМ в Україні, відносять такі:

- захворюваність на астму нижча, ніж у Європі, тому грибкова астма (алергічний бронхолегеневий аспергілез і тяжка астма з грибковою сенсibiliзацією) трапляється рідше;
- відсутність епідеміологічного нагляду, офіційної звітності;
- відсутність адекватної діагностики (неправильна чи неповна діагностика);
- вкрай мала кількість трансплантацій кісткового мозку та солідних органів;
- якість лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами не настільки висока, як у розвинутих країнах, тому багато хворих не доживають до тієї стадії, коли у них може виникнути ІМ.



Доповідь головного позаплатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Гематологія», завідувача відділення медичної генетики ДУ «Національний центр радіаційної медицини» НАМН

України (м. Київ), доктора медичних наук, професора Сергія Вікторовича Клименка була присвячена корекції факторів ризику та діагностиці ІМ.



Використання НЕРА-фільтрів і механічної подачі повітря (рівень доказів В) у приміщеннях відділень трансплантології підтримується згідно з рекомендаціями EFISG (Дослідницька група з грибкових інфекцій при Європейському товаристві з мікробіології та інфекційних захворювань – ESCMID). Ламінарний потік повітря є бажаним, але не обов'язковим (рівень доказів В). Необхідний також захист від пилу внаслідок будівництва чи ремонту, тобто герметизація приміщення. У кімнатах або палатах лікарні (включно з кабінетами поліклініки) не слід тримати кімнатні рослини й квіти. Рекомендується використовувати фільтри для води, особливо в душах. Було доведено, що використання захисної маски неефективне.

Відповідно до рекомендацій ESCMID діагностика ІМ включає пряму флуоресцентну мікроскопію, гістологічне дослідження, посів на стерильних та нестерильних середовищах, визначення галактоманану (ГМ) у бронхоальвеолярному лаважі для діагностики легеневого аспергілезу, визначення ГМ у крові, аналіз на В-Д глюкан. Проведення полімеразної ланцюгової реакції не рекомендоване.

Проспективне монітування рівня ГМ сироватки крові дозволяє верифікувати ІА у хворих на лейкемію з індукованою хімотерапією нейтропенією та реципієнтів при трансплантації стовбурових клітин периферичної крові. Монітування ГМ рекомендоване кожні 3-4 дні в пацієнтів, які перебувають у стаціонарі. Персистуюча галактоманан-анемія на тлі проведення специфічної терапії вказує на несприятливий прогноз і може слугувати аргументом щодо перегляду стратегії ведення хворого.

В алгоритмі діагностики визначення ГМ повинне поєднуватися з проведенням комп'ютерної томографії (КТ), що дозволить, оцінюючи клінічні та мікробіологічні критерії, діагностувати ІА на ранній стадії захворювання. Одиничний результат з індексом ГМ $\geq 0,7$ або 2 послідовно отриманих результати з індексом $\geq 0,5$ мають спонукати до ретельного діагностичного пошуку.



Лікар відділення трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Юлія Борисівна Базалук (м. Київ) розкрила тему профілактики ІМ.

Згідно з рекомендаціями 5-ї Європейської конференції з інфекційних захворювань при лейкемії (ESIL-5) первинна антимікотична профілактика в онкогематології має проводитися як при гострій мієлобластній лейкемії (ГМЛ) та мієлодиспластичному синдромі (МДС) з інтенсивною хімотерапією (ІХ), аlogenній трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ало-ТГСК), так і в разі гострої лімфобластної лейкемії. Відповідно до настанов ESCMID профілактику слід проводити при гематологічних злоякісних захворюваннях з довготривалою глибокою нейтропенією, ало-ТГСК до виходу з нейтропенії, ало-ТГСК після виходу з нейтропенії без реакції «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ),

ало-ТГСК у разі тяжкої/помірної РТПХ та/або посиленні ІХ. При МДС без ІХ, множинній мієломі (включно з ТГСК), мієлопроліферативних розладах, хронічному лімфоцитарному лейкозі та при лімфомі (включно з аутологічною ТГСК), гематологічних злоякісних новоутвореннях, окрім гострого лімфолейкозу, профілактика не рекомендована.

Згідно з рекомендаціями експертних робочих груп ECIL-5, ESCMID, Американського товариства з інфекційних захворювань (IDSA) та Національної загальної онкологічної мережі США (NCCN) у пацієнтів групи високого ризику з ГМЛ та МДС, а також ало-ТГСК з РТПХ з метою профілактики ІМ найбільш високий рівень доказів мають посаконазол і вориконазол (Walsh et al., 2008; Pappas et al., 2009; Freifeld et al., 2010).

Що стосується лікування хворих на ГМЛ, які отримують ІХ, відповідно до настанов ECIL флуконазол у дозі 400 мг/день може застосовуватися тільки за низької поширеності пліснявої грибової інфекції та як антимікотична стратегія разом з регулярною діагностикою пліснявої грибової інфекції. ESCMID рекомендує пероральний посаконазол у дозі 200 мг кожні 8 год при високій поширеності пліснявої грибової інфекції (ступінь доказів А-І). Ітраконазол потрібно застосовувати при високій поширеності пліснявої грибової інфекції, проте його призначення обмежене індивідуальною непереносимістю та взаємодією з іншими лікарськими засобами (ступінь доказів В-І). Вориконазол застосовують у разі високої поширеності пліснявої грибової інфекції за умови моніторингу його концентрації в плазмі крові (рівень доказів В-ІІ).



У виступі завідувача гематологічного відділення Одеської обласної клінічної лікарні, кандидата медичних наук Віктора Петровича Козлова йшлося про емпіричне лікування ІМ.

ІМ – системні інфекції, що характеризуються грибовою інвазією в різні органи й кров. Зазвичай ІМ виникають у пацієнтів з імуносупресією, є важкими для діагностики та лікування й асоційовані з високою смертністю (O'Sullivan et al., 2006). У разі розвитку в пацієнта фебрильної нейтропенії, яка зберігається на фоні застосування антибіотиків широкого спектра на 3-тю добу, перед лікарем постає питання, що призначити – ванкоміцин чи інші антибактеріальні препарати? Для відповіді на це питання на 5-й день фебрильної нейтропенії хворим проводять КТ високої роздільної здатності. Якщо результати сумнівні, то слід призначити

антимікотики та проводити контрольну КТ кожні 5 днів.

Останні дані IM ECIL, ESCMID, IDSA, NCCN щодо емпіричної терапії свідчать, що пацієнтам слід призначити каспофунгін (рівень доказів А-І) та ліпосомальний амфотерицин В (рівень доказів А-І/В-І). Емпірична протигрибкова терапія наразі відіграє важливу роль у лікуванні хворих з імуносупресією. У більшості випадків таке лікування показано пацієнтам групи високого ризику. Необхідно пам'ятати, що призначення емпіричної терапії не дає підстав до невиконання необхідних діагностичних досліджень.



Завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів і ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок розповіла про таргетне лікування ІМ.

Доведено, що призначення ехінокандинів покращує виживаність хворих на інвазивні кандидози/кандидемії незалежно від препарату. Результати більшості досліджень показали, що вилучення центральних венозних катетерів також сприяє поліпшенню показників виживаності. Як відомо, імуносупресивна терапія та необґрунтоване призначення кортикостероїдів призводять до підвищення смертності від інвазивних кандидозів/кандидемій. При цьому власне нейтропенія не впливає на показники виживаності.

Відповідно до рекомендацій ECIL та ESCMID у терапії інвазивних кандидозів препаратами вибору є ехінокандини, ефективність яких має рівний ступінь доказів (A. Ullman et al., 2016). Раннє вилучення катетера має ступінь доказів В-ІІ. Що стосується триазолів, то вони втрачають своє значення в лікуванні.

У терапії ІА препаратом вибору є вориконазол. Як альтернативу застосовують ліпосомальний амфотерицин В. Комбінована терапія не рекомендована в пацієнтів з ІА. У деяких випадках може застосовуватися хірургічне лікування.

Основа терапії мукормікозу – корекція факторів ризику, призначення антимікотиків та хірургічне лікування. Оптимальним препаратом у цьому випадку є ліпосомальний амфотерицин В. Як підтримувальна терапія рекомендований посаконазол.

Підготував Ігор Кравченко

Інвазивні мікози в онкогематології. Сучасні стандарти лікування відповідно до міжнародних рекомендацій. Стан в Україні на сьогоднішній день

Меморандум Форуму експертів України, 17 червня, м. Київ

1. Діагностика мікотичних інфекцій. Пацієнтам з факторами ризику рекомендована мультиспиральна КТ легенів у випадку фебрилітету понад 96 год на тлі антибактеріальної терапії широкого спектра та/або в разі появи клінічних ознак пневмонії.

Серед лабораторних досліджень рекомендовані: мікроскопія з калькофлюором білим, гістологічне дослідження, культура стерильних і нестерильних середовищ, дослідження галактоманану в матеріалі БАЛ і в крові.

Необхідно створити референтну лабораторію з діагностики мікозів, референтний центр КТ-діагностики мікозів.

У великих ЛПУ в штатний розпис слід включити посаду клінічного мікробіолога.

2. Первинна профілактика рекомендована в пацієнтів груп високого ризику: у реципієнтів при алогенній та аутологічній трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) у випадку гострого лімфобластного лейкозу; у пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ), мієлодиспластичним синдромом; у разі гематологічних та онкогематологічних захворювань з тривалою глибокою нейтропенією (ANC <500 кл./мкл протягом понад 2 тиж). В інших випадках планова профілактика не рекомендована.

3. З метою профілактики ІМ можуть використовуватися такі препарати: флуконазол, ітраконазол, вориконазол, посаконазол, мікафунгін.

Флуконазол може використовуватися для профілактики ІМ, проте лише за умови моніторингу на постійній основі наявності інфекцій, викликаних пліснявими грибами. Препарат не рекомендований для профілактики при алогенних ТГСК у фазі преенграфменту і високому ризику пліснявої інфекції, а також у разі реакції «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ).

Посаконазол – препарат вибору для профілактики в пацієнтів з ГМЛ, мієлодиспластичним синдромом, при алогенних ТГСК з РТПХ.

4. У випадку інвазивного кандидозу та кандидемії препаратами вибору є ехінокандини.

5. У разі інвазивного аспергільозу препарат вибору – вориконазол, альтернативний препарат – ліпосомальний амфотерицин В (не зареєстрований на сьогоднішній день в Україні).

При рефрактерних формах інвазивного аспергільозу препаратами другої лінії є ліпідний комплекс амфотерицину В, каспофунгін, посаконазол, вориконазол, комбінації препаратів.

6. Для емпіричної терапії при підозрі на ІМ (лихоманка неясної етіології протягом 96 год, що зберігається при використанні антибактеріальних препаратів широкого спектра) рекомендовані каспофунгін і ліпосомальний амфотерицин В.

7. Амфотерицин В дезоксихолат не рекомендований до використання в емпіричній терапії фебрильної нейтропенії при хіміотерапії або ТГСК у зв'язку з високою токсичністю.

Сергій Вікторович Клименко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Гематологія», завідувач відділення медичної генетики ДУ «Національний центр радіаційної медицини» НАМН України, м. Київ

Ірина Анатоліївна Крячок, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів і ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку, м. Київ

Світлана Борисівна Донська, д. мед. н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Дитяча гематологія», голова Асоціації дитячих онкогематологів України, завідувач Центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку НДСЛ «Охматдит», м. Київ

Олег Анатолійович Рижак, заслужений лікар України, заступник голови Асоціації дитячих онкогематологів України, завідувач відділення трансплантації кісткового мозку Центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку НДСЛ «Охматдит», м. Київ

Юлія Борисівна Базалук, секретар Асоціації дитячих онкогематологів України, лікар, НДСЛ «Охматдит», м. Київ

Лесь Миронович Лукавецький, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення гематології ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів

Віктор Петрович Козлов, д. мед. н., завідувач гематологічного відділення Одеської обласної клінічної лікарні

Ірина Олександрівна Селіна, лікар-гематолог, головний позаштатний спеціаліст департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської ОДА за спеціальністю «Гематологія», КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» ДОР», гематологічне відділення

Григорій Борисович Рехтман, завідувач відділення гематології Хмельницької обласної лікарні

Ця інформація надана Компанією в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація, яка стосується будь-якого продукту (-ів), може не збігатися з Інструкцією для медичного застосування препарату. Будь ласка, ознайомтесь з повним текстом Інструкції для отримання точної інформації чи даних про продукти, які розглядаються в цій публікації, до їх призначення.



Світ чекає 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.¹⁻³



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 в разі неефективності таких препаратів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до заліза карбоксимальтозного комплексу, розчину заліза, карбоксимальтози або інших компонентів; серйозна гіперчутливість до інших препаратів парентерального заліза; анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза, наприклад мікроцитарна анемія; наявність ознак перенасичення організму залізом або порушення процесу утилізації заліза; тяжкі порушення гомеостазу (гемофілія), порушення еритропоезу, гіпоплазія кісткового мозку, пізня порфірія шкіри. **Застосування в період вагітності.** Препарат застосовують під час вагітності після оцінки співвідношення ризику/користі та у разі крайньої необхідності. Дефіцит заліза, що виникає у I триместрі вагітності, може лікуватися пероральними формами заліза. Застосування препарату Феринжект® повинно обмежуватись 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 ($\geq 1/1000$, $> 1/10$). 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.

Повідомити про небажане явище або подати скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

 Vifor Pharma

 Takeda

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

Коррекция анемии в онкологической практике

При первичном осмотре анемию выявляют примерно у 22% онкологических больных. Вследствие назначения химиопрепаратов частота анемии существенно возрастает, она приобретает характер хронического заболевания, негативно влияет на качество жизни, снижает общую выживаемость. Гипоксия на фоне сниженного уровня гемоглобина (Hb) стимулирует ангиогенез, что в свою очередь вызывает прогрессию и увеличение объема опухоли. Кроме того, анемия затрудняет проведение полихимиотерапии в полном объеме и снижает ее эффективность. Обновление данных относительно безопасности разных методов коррекции анемии привело к необходимости внесения некоторых изменений в подходы к ее терапии.

Ключевыми в диагностике анемии являются общий анализ крови (Hb, абсолютное содержание эритроцитов, цветовой показатель, средний объем эритроцита, средняя концентрация Hb в эритроцитарной массе), оценка показателей обмена железа (уровень ферритина, коэффициент насыщения трансферрина (TSAT), содержание в крови фолатов и витамина B₁₂) и при необходимости – исследование костного мозга. Сбор анамнеза и общий осмотр позволяют выявить возможные причины анемии. В отдельных случаях показано проведение эндоскопических исследований, определение уровня креатинина, постановка пробы Кумбса и др.

Согласно последним рекомендациям Национальной онкологической сети (NCCN) от 2015 г., основными методами коррекции анемии у онкологических пациентов служат: введение внутривенных (в/в) препаратов железа, прием пероральных препаратов железа, введение рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО), трансфузия эритроцитарной массы. Важно также устранить возможные причины анемии.

В рекомендациях NCCN от 2015 г. по ведению онкологических пациентов с анемиями, вызванными опухолевым процессом или химиотерапией, карбоксималтозат железа добавлен в основной список парентеральных препаратов для коррекции анемии с абсолютным или функциональным дефицитом железа. При этом назначение в/в препаратов железа онкологическим больным с анемией является более предпочтительным, чем применение пероральных препаратов железа.

Ряд исследований показал значимый гематологический ответ (повышение Hb) пациентов на введение в/в форм железа (E. Bisbe et al., 2011; H. Li et al., 2008). В ходе рандомизированных исследований (Auerbach, 2004; Henry, 2007; Hedenus, 2007; Bastit, 2008; Pedrazzoli, 2008) было выяснено, что в/в препараты железа существенно повышают эффективность ЭПО в сравнении с монотерапией ЭПО и применением пероральных препаратов железа.

По обновленным данным, полученным в ходе метаанализа исследований по применению ЭПО (J. Bohlius et al., 2009), использование ЭПО снижает общую выживаемость и/или повышает риск прогрессирования опухоли или рецидива у пациентов с раком груди, немелкоклеточным раком легких, раком головы и шеи, лимфоузлов и шейки матки. Таким образом, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) рекомендует использовать ЭПО исключительно на фоне приема химиопрепаратов и при наличии письменного согласия пациента.

Как известно, в Украине в ноябре 2015 г. Министерство здравоохранения Украины утвердило Унифицированный клинический протокол по терапии железодефицитной анемии (ЖДА).

Согласно Протоколу и последним рекомендациям NCCN, для подтверждения дефицита железа следует обязательно определить уровень ферритина и TSAT.

При абсолютном дефиците железа (уровень ферритина <30 нг/мл, TSAT <20%) применяются только препараты железа, при функциональном (ферритин 30-800 нг/мл, TSAT 20-50%) возможно применение в/в препаратов железа в комбинации с ЭПО, при отсутствии дефицита (ферритин >800 нг/мл, TSAT >50%) следует искать другую причину анемии, например, дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты (NCCN, 2015).

Трансфузия эритроцитарной массы позволяет быстро повысить уровень Hb и гематокрита, поэтому является оптимальным методом у пациентов, нуждающихся в экстренной коррекции (острая кровопотеря, критичное снижение Hb). Однако она сопровождается высоким риском побочных эффектов, среди которых инфицирование (гепатит С, ВИЧ), развитие трансфузионных реакций и трансфузионного поражения легких, бактериальная контаминация, возникновение тромбозов, возможная острая циркуляторная перегрузка и снижение выживаемости при повторных переливаниях.

В вышеупомянутом клиническом Протоколе в качестве наиболее целесообразной указана ограничительная стратегия гемотрансфузии, т.е. переливание крови при уровне Hb <70 г/л, что соответствует последним зарубежным рекомендациям (NCCN).

Согласно рекомендациям NCCN от 2015 г., показаниями к гемотрансфузиям являются:

- гемодинамически стабильная хроническая анемия тяжелой степени – для поддержания Hb на уровне >70 г/л;
- острое кровотечение с признаками гемодинамической нестабильности или с неадекватной доставкой кислорода при умеренной и среднетяжелой анемии;
- симптоматическая анемия (тахикардия, тахипноэ, постуральная гипотензия), Hb <100 г/л (трансфузии производятся для поддержания Hb на уровне 80-100 г/л, необходимым для предотвращения симптомов);

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

На фоне онкологических заболеваний наблюдается угнетение эритропоэза вследствие угнетения секреции эндогенного ЭПО, выраженной опухолевой инфильтрации, действия провоспалительных цитокинов, снижения чувствительности рецепторов к ЭПО. Препараты ЭПО стимулируют продукцию эритроцитов костным мозгом и повышают уровень Hb, вследствие чего снижается или исключается потребность в проведении гемотрансфузий. Назначение ЭПО целесообразно у пациентов с умеренной анемией (Hb < 100 г/л) и быстро снижающейся концентрацией Hb на фоне получения химиотерапии.

Рядом рандомизированных исследований (Auerbach, 2004; Henry, 2007; Hedenus, 2007; Bastit, 2008; Pedrazzoli, 2008) было доказано, что назначение препаратов железа позволяет увеличить частоту ответа на терапию ЭПО. В рекомендациях EORTC (2010) по использованию эритропоэтин-стимулирующих агентов в лечении анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями указано, что перед их назначением необходима коррекция дефицита железа. На фоне лечения ЭПО концентрация Hb не должна превышать 120 г/л в связи с угрозой тромбоэмболических осложнений. Основываясь на обновленных данных, рекомендуется назначать минимальные дозы препаратов (NCCN, 2015).

Согласно рекомендациям ASCO/ASH (2010), ЭПО не рекомендуются для взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями, не получающих химиотерапию или получающих лучевую терапию в связи с повышением риска смерти. Использование ЭПО не продемонстрировало улучшения показателей анемии, качества жизни и снижения усталости в нескольких контролируемых клинических исследованиях. ЭПО могут быть причиной развития таких осложнений, как тромбоембообразование, инфаркт миокарда, инсульт, истинная эритроцитарная аплазия, поэтому пациент должен быть уведомлен о возможных последствиях их применения и дать информированное согласие.

Согласно «Клиническим рекомендациям ESMO по применению эритропоэтин-стимулирующих агентов в лечении анемии у онкологических больных» (2010), оценка эффективности ЭПО проводится через 4 нед от начала терапии:

- при повышении концентрации Hb на 10 г/л дозу ЭПО можно оставить неизменной или редуцировать на 25-50%;
- при повышении концентрации Hb менее чем на 10 г/л дозу ЭПО следует увеличить на 25-50%;
- при повышении концентрации Hb менее чем на 10 г/л после 8-9 нед терапии ЭПО дальнейшее лечение следует считать неэффективным и прекратить;
- если уровень Hb > 120 г/л, следует прекратить терапию ЭПО до снижения уровня Hb < 120 г/л, а затем возобновить ее в дозе, редуцированной на 25%.

Если терапия ЭПО эффективна, ее прекращают через 4 нед по окончании химиотерапии.

При дефиците нутриентов, нарушении всасывания в двенадцатиперстной и тощей кишке, повышенном уровне гепсидина у онкологических пациентов нарушается обмен железа, уменьшается его доступность для эритропоэза. Пероральные препараты железа малоэффективны в монотерапии анемии при злокачественных процессах (эффект около 5%) и не оказывают существенного влияния на результативность использования ЭПО. Назначение в/в препаратов железа является обязательным при анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями (NCCN, 2015).

В/в препараты железа позволяют быстро устранить его дефицит в организме. На фоне их введения у большинства пациентов повышается уровень Hb; значительно улучшается качество жизни; не возникают побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, как это бывает при приеме пероральных препаратов железа; возможно уменьшение количества гемотрансфузий (E. Bisbe et al., Br.J. Anaesth, 2011; H. Li et al., Blood Purif, 2008); повышается эффективность препаратов ЭПО, что позволяет снизить их дозировку.

Согласно рекомендациям NCCN от 2015 г., показаниями для назначения в/в препаратов железа онкологическим пациентам являются:

- необходимость быстрого восстановления уровня железа в сыворотке крови и его запасов (при тяжелой ЖДА с Hb < 100 г/л);
- хроническая кровопотеря, не компенсируемая приемом пероральных препаратов железа;
- синдром нарушения всасывания железа в кишечнике (острые и хронические энтериты, обширные резекции тонкой кишки);
- эрозивные процессы в желудке и двенадцатиперстной кишке;
- лечение ЭПО.

В настоящее время используются такие парентеральные препараты железа: железа (III) гидроксид декстран, комплекс гидроксида железа (III) с сахарозой, карбоксималтозат железа.

Железа (III) гидроксид декстран обладает рядом недостатков, таких как токсичность, высокий риск развития реакций гиперчувствительности, сложность в расчете необходимой дозы, поэтому его назначение рекомендуется ограничить.

Комплекс гидроксида железа (III) с сахарозой имеет хороший профиль безопасности и эффективности. При его применении не наблюдаются декстран-индуцированные анафилактические реакции, для комплексного соединения сахара железа характерны высокая стабильность и низкая токсичность. Суммарная доза рассчитывается индивидуально, в зависимости от общего дефицита железа, по формуле Ganzoni. Препарат вводится струйно (по 200 мг 3 р/нед) или капельно (из расчета 7 мг/кг), перед применением необходимо проведение теста.

Препаратом для парентерального восполнения дефицита железа является карбоксималтозат железа (Феринжект®). Карбоксималтозат железа одобрен FDA для применения в США и не вызывает реакций гиперчувствительности, характерных для применения декстранов (не содержит декстрана). Согласно рекомендациям NCCN от 2015 г., карбоксималтозат железа рекомендован к использованию для лечения пациентов с анемиями, вызванными опухолевым процессом или химиотерапией.

Феринжект® характеризуется медленным физиологическим высвобождением железа из стабильного комплекса с углеводом, что определяет его низкую токсичность. По результатам исследований, карбоксималтозат железа показал лучшие результаты по коррекции анемии и меньшую необходимость в переливании эритроцитарной массы в сравнении с комплексом гидроксида железа (III) с сахарозой (E. Bisbe et al., Br.J. Anaesth, 2011). Помимо этого, к преимуществам препарата относятся простая и удобная схема дозирования, отсутствие необходимости в тест-дозе, возможность насыщения высокими дозами железа (до 1000 мг) в виде разовой быстрой инфузии (за 15 мин). Наиболее распространенными нежелательными реакциями при введении препарата являются головная боль, головокружение, тошнота, артериальная гипертензия, реакции в месте введения.

Препарат можно вводить как струйно (по 200-1000 мг в зависимости от необходимой кумулятивной дозы), так и капельно (до 1000 мг 1 р/нед в течение 15 мин).

Кумулятивная доза для восполнения запасов железа с применением карбоксималтозата железа определяется индивидуально, в соответствии с массой тела пациента и уровнем Hb. Пациентам с массой тела 35-70 кг при уровне Hb < 100 г/л вводят 1500 мг, при уровне Hb > 100 г/л – 1000 мг. Пациентам с массой тела > 70 кг с Hb < 100 г/л вводят 2000 мг, при Hb > 100 г/л – 1500 мг.

Препараты железа необходимо отменить в дни введения противоопухолевых препаратов, а также при бактериальных инфекциях, высоких показателях ферритина (>1000 мкг/л) и TSAT, при тяжелых нарушениях функции сердца и печени.

Таким образом, на основании обновленных данных по безопасности препаратов онкологическим пациентам с анемией в зависимости от степени ее тяжести (уровня Hb) показана следующая терапия:

- Hb = 70-100 г/л – введение в/в препаратов железа. При угрожающих состояниях, связанных с гипоксией, острым коронарным синдромом, острым кровотечением – переливание эритроцитарной массы;
- Hb = 70-100 г/л на фоне приема химиопрепаратов – введение в/в препаратов железа как монотерапия при абсолютном дефиците железа или в комбинации с ЭПО – при функциональном дефиците;
- Hb < 70 г/л – трансфузия эритроцитарной массы.

Трансфузии эритроцитарной массы следует назначать строго по показаниям. Применение ЭПО может приводить к возникновению серьезных осложнений, поэтому FDA рекомендует назначать их исключительно на фоне химиотерапии. При подтвержденном дефиците железа применение парентеральных препаратов железа более эффективно, чем пероральных. В/в введение позволяет быстро повысить уровень Hb, улучшить качество жизни, уменьшить количество гемотрансфузий (E. Bisbe et al., 2011; H. Li et al., 2008), повысить эффективность препаратов ЭПО. В отличие от пероральных форм, они могут применяться при нарушенном всасывании в кишечнике.

Карбоксималтозат железа обладает хорошим профилем безопасности и более высокими показателями эффективности по сравнению с другими препаратами (E. Bisbe et al., Br.J. Anaesth, 2011). Он также отличается простой и удобной схемой дозирования и возможностью повторных введений каждые 1-3 нед.

Каждый метод коррекции анемии имеет свои показания и особенности, которые необходимо учитывать при выборе, с тем чтобы терапия оказалась наиболее эффективной и безопасной для пациента. Введение внутривенных препаратов железа является одним из важных методов коррекции железодефицитной анемии.

Подготовила **Екатерина Марушко**

UA/XMP/1016/0213

Богатый полифенолами экстракт клубники проявляет биологическую активность против клеток инвазивного рака грудной железы *in vitro* и *in vivo*

В последние десятилетия возрос интерес к способности фитохимических веществ модулировать сигнальные пути апоптоза в связи с возможностью их использования в качестве противоопухолевых средств. Фрукты и овощи – наиболее богатые источники этих соединений. Их потребление коррелирует со снижением риска развития хронической патологии, в том числе сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, ожирения, диабета, инфекционных заболеваний, кожных болезней и рака, включая рак грудной железы (РГЖ). Все большее количество исследователей обращают свое внимание на ягоды, особенно клубнику (*Fragaria ananassa* Duch. – земляника садовая), в связи с ее ценными пищевыми свойствами и значительным содержанием биологически активных веществ.

Клубника – богатый источник фолиевой кислоты, аскорбиновой кислоты и ряда фитохимических веществ, которые влияют на питательные и органолептические характеристики ягод. Ее целебные свойства принято связывать с высоким содержанием антиоксидантов, большинство из которых – фенольные соединения, такие как антоцианины, флавонолы, конденсированные танины (проантоцианидины, эллаготанины и галлотанины), производные гидроксibenзойной и гидроксикоричной кислот и гидролизуемые танины. Противораковое действие биологически активных веществ клубники, по-видимому, реализуется посредством различных механизмов, которые еще недостаточно изучены. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли различных фитохимических веществ клубники, оказывающих влияние на раковые клетки. В ряде работ с использованием экстрактов клубники, малины и других фруктов и ягод не было обнаружено корреляции между содержанием определенных фитохимических веществ и угнетением пролиферации раковых клеток. Действительно, различные исследования показали, что сложные смеси фитохимических веществ в фруктах и овощах более эффективны в профилактике рака, чем их отдельные составляющие, вследствие как аддитивного, так и синергического действия. Именно поэтому очень важно изучать потенциальную противораковую активность фруктов и овощей, используя комплексные экстракты, а не только очищенные вещества или фракции, обогащенные определенными соединениями.

Антиоксидантный потенциал уже давно рассматривают как первую линию защиты на ранних стадиях процессов мутагенеза: антиоксиданты служат ловушками активных форм кислорода, снижая окислительное повреждение ДНК, стимулируя активность антиоксидантных ферментов и способствуя репарации ДНК. В нескольких недавних исследованиях показана способность этих соединений модулировать процессы, связанные с опухолевой прогрессией, такие как клеточная пролиферация и дифференцировка, апоптоз, торможение клеточного цикла, внутриклеточная коммуникация, воспаление и ангиогенез. Тем не менее только единичные работы посвящены противораковому эффекту клубники, в частности при РГЖ. РГЖ – наиболее частое злокачественное новообразование у женщин во всем мире (в 2012 г. выявлено около 1,67 млн новых случаев РГЖ, что составляет 25% всех онкологических заболеваний) и вторая по частоте причина смерти (15,4%, или 198 тыс. смертей).

Существуют убедительные доказательства того, что опухолевый рост, рецидивирование и образование метастазов зависят от клеток, способных к самообновлению, называемых инициальными или стволовыми опухолевыми клетками (СОК). А17 – высокоагрессивная инвазивная линия клеток, созданная из трансгенной опухоли грудной железы FVB/neuT и проявляющая свойства СОК, а также базальноклеточного РГЖ. Было показано, что А17 проявляют генетические признаки, присущие стволовым клеткам, которые фактически идентичны таковым мезенхимальных стволовых клеток и способны индуцировать вторичные опухолевые поражения путем образования метастазов. В данной работе мы изучали биологическую активность богатого полифенолами экстракта клубники (БПЭК) Alba в отношении РГЖ, преимущественно фокусируясь на клеточной модели А17.

Плоды клубники сорта Alba собирали на экспериментальных полях сельскохозяйственного факультета университета Università Politecnica delle Marche, находящегося в г. Агульяно, регион Марке, провинция Анкона, в центральной части восточной Италии.

Результаты

Фитохимический анализ БПЭК. С целью изучения состава БПЭК определяли содержание в нем аскорбиновой кислоты и фитохимических веществ, а также общую антиоксидантную способность (ОАС) экстракта. Результаты, приведенные

в таблице, показывают (как и в наших предыдущих исследованиях), что в экстракте клубники сорта Alba отмечается высокое содержание аскорбиновой кислоты (0,57 мг/г) и фитохимических соединений (общее содержание фенолов – 2,26 мг ГКЭ/г, флавоноидов – 0,61 мг КЭ/г, антоцианов – 0,46 мг Пг-глкЭ/г).

В то время как значения общего уровня флавоноидов и общего уровня антоцианов были близкими к таковым для других сортов клубники, общее содержание фенолов оказалось очень высоким по сравнению с показателями для ранее исследованных коммерческих сортов клубники.

Более того, проведенная количественная оценка ОАС БПЭК дала релевантные значения как с использованием ТЕАС- (17,97 мкмоль ТЭ/г), так и с использованием FRAP-анализа (12,62 мкмоль ТЭ/г), что отражено в таблице.

Таблица. Микронутриентный состав, содержание фитохимических веществ и антиоксидантная способность экстракта клубники

Параметр	Количество
Аскорбиновая кислота (мг/г свежего веса)	0,57±0,03
Общее содержание фенолов (мг ГКЭ/г свежего веса)	2,26±0,03
Общее содержание флавоноидов (мг КЭ/г свежего веса)	0,61±0,02
Общее содержание антоцианов (мг Пг-глкЭ/г свежего веса)	0,46±0,01
ОАС:	
ТЕАС (мкмоль ТЭ/г свежего веса)	17,97±1,13
FRAP (мкмоль ТЭ/г свежего веса)	12,62±0,15
Примечание: ГКЭ – эквиваленты галловой кислоты; КЭ – эквиваленты катехина; Пг-глкЭ – эквиваленты пеллагонидин-3-гликозида; ТЭ – эквиваленты троксола.	

Биологические эффекты БПЭК в отношении клеток А17. Влияние экстракта на выживаемость клеток А17 изучали в дозовой и временной зависимости. Клетки культивировали в течение 24, 48 и 72 ч с различными концентрациями экстракта – от 0,5 до 5 мг/мл. Важно отметить, что, по нашим данным, экстракт снижает выживаемость клеток А17 как во временной, так и в дозовой зависимости (рис. 1а).

Кроме клеток А17, активность БПЭК была изучена на клеточных линиях нормальных фибробластов мышей (NIH-3T3) и человека (WI38), а также на клетках РГЖ человека MCF-7 в исследованиях дозозависимости через 48 ч культивирования. Обнаружено, что, во-первых, клетки А17 наиболее чувствительны к воздействию БПЭК (IC₅₀ составляет 1,14±0,29 мг/мл), и, что наиболее важно, во-вторых, нормальные клетки значительно менее чувствительны к БПЭК по сравнению с линиями опухолевых клеток (среднее значение IC₅₀ – 3,24±0,14 и 1,68±0,77 мг/мл соответственно; рис. 1б).

Затем возможные изменения распределения клеток по фазам митотического цикла были оценены цитофлуориметрическим методом с использованием пропидия йодидом. Через 48 ч культивирования клеток А17 в среде с различным содержанием БПЭК наблюдалось сокращение числа клеток в S-фазе и сопутствующее увеличение числа клеток в G1-фазе митотического цикла при концентрациях БПЭК 0,5 и 1 мг/мл. Более того, при культивировании с повышенными дозами БПЭК (2,5 мг/мл) радикально изменялась биологическая реакция клеток А17, затрудняя анализ митотического цикла, но показывая гиподиплоидную клеточную субпопуляцию.

Клеточная линия А17 – привлекательная модель для изучения, поскольку имеет агрессивный и инвазивный фенотип. Учитывая критически важную роль миграции клеток в многоступенчатом процессе тканевой инвазии, мы решили исследовать возможное влияние БПЭК на подвижность клеток А17 методом «раневого покрытия». Чтобы исключить оборот клеток, маскирующий их миграцию, культивирование

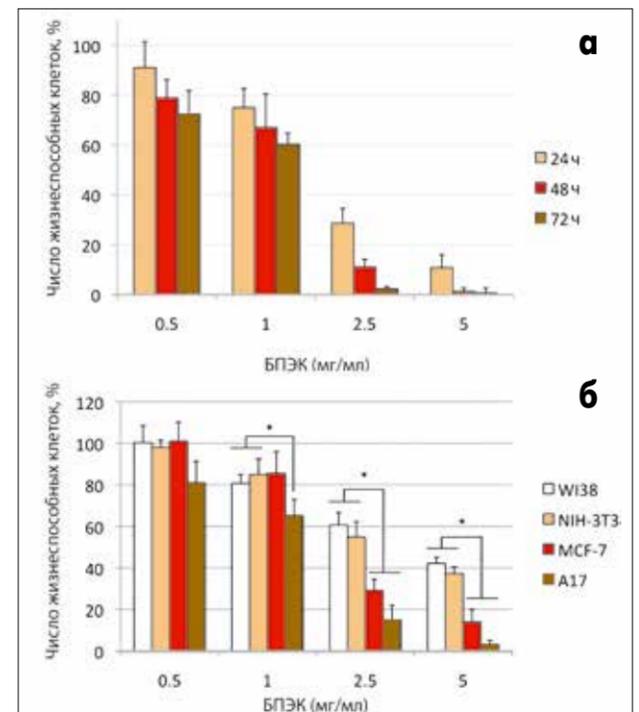


Рис. 1. Влияние БПЭК на жизнеспособность клеток. Примечание: (а) Эксперименты на клетках А17 для установления дозовой и временной зависимости эффекта. (б) Эксперименты для установления дозозависимости на нормальных клеточных линиях (WI38 и NIH-3T3) и линиях клеток РГЖ (MCF-7 и А17). **p*<0,05 по сравнению с нормальными клеточными линиями (критерий Стьюдента).

проводили в голодной среде. Через 48 ч клетки А17, не подвергавшиеся воздействию экстракта, могли мигрировать и частично заполняли пустое «раневое» пространство, тогда как культивирование с БПЭК сопровождалось дозозависимым ингибированием клеточной миграции. Примечательно, что ингибирование «закрытия раны» отмечалось уже на фоне использования наименьшей концентрации БПЭК (0,5 мг/мл) и оказывалось почти полным при применении 2,5 мг/мл.

Модуляция экспрессии генов под действием БПЭК. Биологический эффект, оказываемый экстрактом на клетки А17, изучали также на молекулярном уровне, анализируя экспрессию панели генов, для которых установлено различное влияние на процессы клеточной миграции, адгезии и инвазии. Для этого определяли уровень 84 различных транскриптов мышиных генов, применяя ПЦР в режиме реального времени (количественную ПЦР), в клетках А17 без воздействия и после 48 ч культивирования с сублетальными дозами БПЭК. Из 84 рассматриваемых генных транскриптов для 12 генов выявлен уровень модуляции, более чем вдвое превышающий значения в контроле (рис. 2а). Из транскриптов генов с down-регуляцией: *Csf1* – в 2,42 раза, *Mcam* – в 2,78 раза, *Nr4a3* – в 4,42 раза и *SET* – в 3,38 раза. Из транскриптов генов с up-регуляцией: *Gpnb* – в 4,30 раза, *Igfb3* – в 2,97 раза и *CC17* – в 2,89 раза.

Кроме того, up-регуляция, превосходящая критерии более чем вдвое, выявлена также для *Ctsl* (в 2,37 раза), *Cxcr4* (в 2,14 раза), *Htatip2* (в 2,14 раза) и для матриксных металлопротеиназ 10 и 3 (в 2,62 и 2,61 раза соответственно).

Заметим, что 18 из 84 транскриптов, представленных в ПЦР-матрице, не были амплифицированы (см. легенду рис. 2а).

В дальнейшем при помощи вестерн-блоттинга были исследованы уровни протеинов, кодируемых двумя генами, проявившими наиболее значительную модуляцию, – *Mcam* и *Nr4a3* (рис. 2б). Был проведен денситометрический анализ полос этих двух протеинов с нормализацией на экспрессию альфа-тубулина, подтверждающий down-регуляцию *Mcam* (-1,89 раза при концентрации экстракта 0,5 мг/мл и -4,25 раза при 1 мг/мл) и в меньшей мере *Nr4a3* (-2,37 при концентрации экстракта 0,5 мг/мл и -1,54 раза при 1 мг/мл). Дополнительный анализ уровня каспазы-1 при помощи вестерн-блоттинга показал up-регуляцию синтеза протеина как при концентрации БПЭК 0,5 мг/мл (+1,89 раза), так и при 1 мг/мл (+4,16 раза) (рис. 2б).

Оценка активности БПЭК *in vivo*. Клетки А17 были использованы для создания ортотопической модели РГЖ у сингенных самок мышей линии FVB/N. Грызуны с 4-недельного

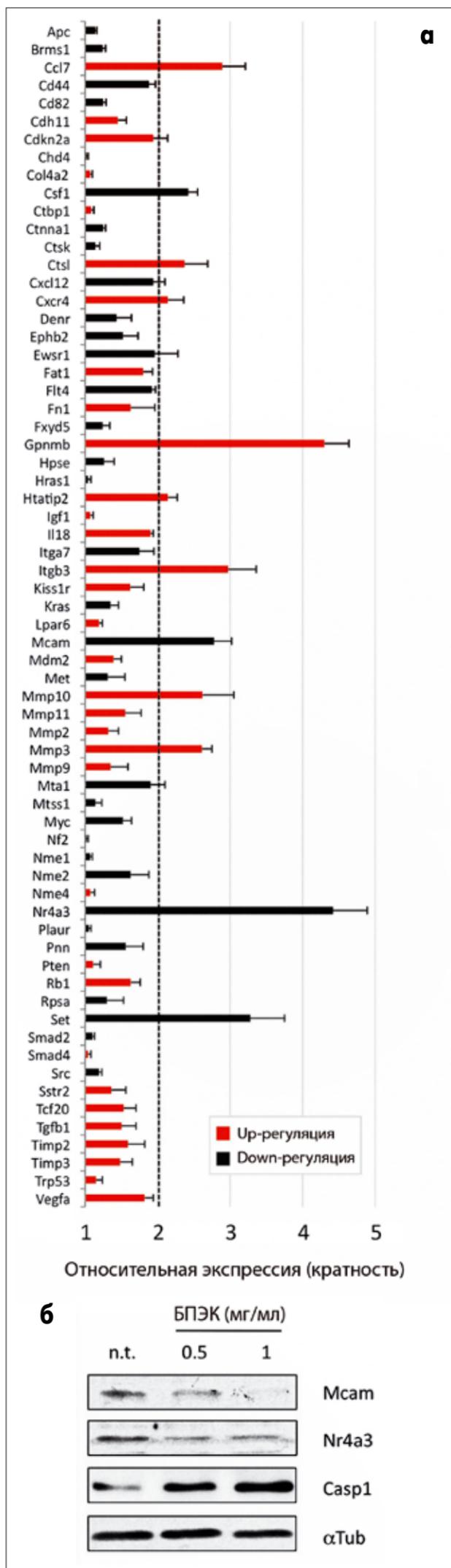


Рис. 2. Действие БПЭК на экспрессию генов, участвующих в процессах миграции, адгезии и инвазии клеток A17

Примечание: (а) Скрининг при помощи ПЦР 84 генов мыши, участвующих в процессах миграции, адгезии и инвазии (приведены только 66 амплифицированных генов). Дифференциальной экспрессией генов считали изменение, превышающее двукратное. (б) Вестерн-блоттинг полных лизатов клеток, полученных из культуры A17 после воздействия БПЭК или без него.

возраста получали корм, обогащенный до 15% экстрактом клубники; в качестве контроля использовали группу мышей, находящихся на стандартном рационе (по десять особей в каждой группе). По достижении 8-недельного возраста всем мышам прививали опухолевые клетки, продолжая давать такой же корм. Через пять недель опухоли удаляли, измеряли штангенциркулем и взвешивали. Результаты указывали на значительное уменьшение как веса (рис. 3а), так и объема опухоли (рис. 3б) у мышей, которые получали БПЭК.

Обсуждение

Клубника (*Fragaria x ananassa*) была выбрана как модель для настоящего исследования благодаря высокому содержанию антиоксидантов и биологически активных соединений, общедоступности для пищевой индустрии и возможности употребления в сыром виде. В последние десятилетия все большее внимание уделяется ОАС клубники, поскольку этот показатель рассматривают как параметр качества и индикатор наличия биологически активных соединений в ягодах. Учитывая антиоксидантные свойства клубники, ее употребление может быть полезным для профилактики и снижения выраженности окислительных реакций, наносящих вред здоровью человека и служащих одним из механизмов развития хронических заболеваний и рака.

Кроме того, хотя высокий уровень ОАС клубники доказан, на него в значительной мере влияют генетические особенности растения и присутствие таких ловушек радикальных форм кислорода, как аскорбиновая кислота и полифенолы. Антоцианы – количественно наиболее значимые из полифенольных соединений, содержащихся в клубнике, описаны более 25 антоцианиновых пигментов, содержащихся в различных ее сортах и разновидностях. Анализ общего уровня фенолов, общего уровня антоцианов и общего уровня флавоноидов сорта Alba, проведенный в настоящем исследовании, подтверждает высокую концентрацию фитохимических соединений в этих ягодах.

Клубника является ценным источником аскорбиновой кислоты, содержание которой в ней даже выше, чем в цитрусовых. Витамин С принимает участие во многих метаболических процессах в организме человека, снижая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ряда форм рака и других патологических состояний, как, например, интоксикация свинцом. При оценке содержания аскорбиновой кислоты в клубнике важно учитывать, что это очень нестабильное вещество, окисляющееся при неблагоприятных условиях, в частности при резком изменении температуры, влажности и pH.

Выбор клубники именно сорта Alba был обоснован очень интересными наблюдениями, полученными недавно при его исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Как показано выше, экстракт клубники сорта Alba может значительно снижать выживаемость высокоагрессивной клеточной линии A17, имеющей признаки мезенхимальной трансформации и обладающей способностью к образованию метастазов.

В частности, можно выделить два типа биологических эффектов: цитостатическоподобный (при использовании низких доз БПЭК) и острый токсический (в случае применения высоких доз). В работах ряда авторов также были описаны способность экстракта клубники активировать процесс апоптоза, противоопухолевое действие на других моделях. Тем не менее хотя эти наблюдения согласуются с возрастанием гиподиплоидии, отмеченным в настоящем исследовании при использовании высоких доз БПЭК, но анализ фрагментации ДНК методом линеаризации не выявил индукции апоптотического интернуклеосомного расщепления ДНК (данные не приведены). При этом определяли возросший уровень экспрессии прекурсорной формы каспазы-1, что вместе с отмеченной гиподиплоидией может свидетельствовать об очень ранней стадии активации апоптотического пути (ниже порога чувствительности использованных экспериментальных методик). Кроме того, не обнаружено признаков модуляции либо активации каспазы-3 (данные не приведены).

Мы предположили, что сублетальные дозы экстракта клубники могут ингибировать высокий инвазивный потенциал клеток РГЖ A17, поэтому в первую очередь провели оценку влияния БПЭК на клеточную миграцию методом «раневой поверхности», поскольку известна ключевая роль этого процесса в инвазивности опухолевых клеток. Тот факт, что низкие дозы БПЭК Alba были достаточны для блокирования миграции клеток, навел нас на мысль о необходимости исследований на молекулярном уровне. Последующая характеристика уровня экспрессии генов, участвующих в процессах миграции клеток, адгезии и инвазии, позволила получить общие представления об изменениях, происходящих несколькими путями. В частности, down-регуляция подгруппы генов (*Csf1*, *Mcam*, *Nr4a3* и *Set*) свидетельствует в пользу противоинвазивного эффекта БПЭК, поскольку высокий уровень экспрессии этих генов часто сочетается с инвазивным фенотипом клеток. Что касается РГЖ человека, обнаружено, что:

- 1) высокий уровень экспрессии *Csf1* коррелирует с образованием метастазов и поэтому рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор;
- 2) up-регуляция гена, соответствующего *Mcam* (у человека называемого *Muc18*), способствует повышению подвижности, инвазивности и опухолевого потенциала клеток РГЖ человека;
- 3) высокий уровень экспрессии *Nr4a3* сопряжен с увеличением вероятности развития отдаленных метастазов у пациентов с трижды негативным РГЖ;
- 4) ядерный протоонкоген *Set* (называемый также *12pp2a*) – один из генов с down-регуляцией под действием экстракта гриба

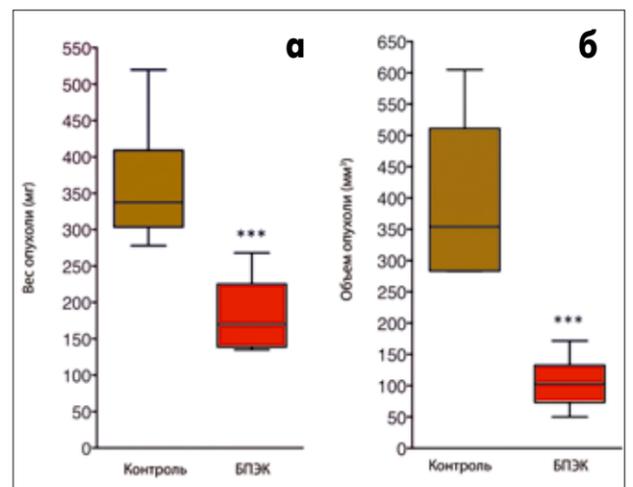


Рис. 3. Влияние БПЭК на опухоли из трансплантированных клеток A17 у мышей

Примечание: Десять мышей, получавших обогащенный до 15% экстрактом клубники корм, содержали по одной в клетке; одновременно десять мышей, получавших обычный корм, содержали в двух клетках со свободным доступом к воде и пище. В возрасте 8 нед всем мышам перевивали по 2×10^5 клеток A17. Затем все грызуны оставались на прежнем рационе в течение 5 нед, после чего опухоли удаляли и определяли их вес (а) и объем (б). *** $p < 0,001$ (критерий Стьюдента).

Ganoderma lucidum – участвует в супрессии метастазирования РГЖ в легкие. Интересно, что модуляция *Mcam* и *Nr4a3* была также обнаружена на уровне протеинов, дополнительно подтверждая их роль во влиянии БПЭК на клетки A17.

Подобным образом удалось выявить два гена, up-регуляция которых, наблюдаемая вследствие воздействия БПЭК, может сочетаться с противоинвазивным эффектом:

- *Htatip2* (называемый также *Tip30*) – предположительно ген-супрессор образования метастазов, который проявляет обратную корреляцию с вероятностью метастазирования РГЖ в лимфатические узлы;
- *Gpnm* (*Osteoactivin/HGF1N*), роль которого в процессе метастазирования неоднозначна.

Напротив, не установлена корреляция между известной активностью остальных шести генов с up-регуляцией под действием БПЭК (*Ccl7*, *Ctsl*, *Cxcr4*, *Igfb3*, *Mmp19*, *Mmp3*), хотя их функции обычно связывают с приобретением признаков инвазивности.

Как уже отмечалось, роль биологически активных веществ клубники в профилактике рака представляется многоплановой, ученые признают, что механизмы ее действия окончательно не установлены. Предыдущие работы указывают на то, что противоопухолевая биологическая активность ягод, по-видимому, опосредована синергизмом различных веществ, а значит, включает несколько молекулярных путей. На сегодня предпринято лишь несколько попыток исследовать молекулярные основы противоопухолевой активности клубники в отношении клеток РГЖ. Например, недавно изучалась роль p73 в инициации апоптоза p53-нуль клеток. Наша работа указывает на участие других генов в процессах клеточной инвазии, адгезии и миграции.

Главное, что показали исследования выживаемости клеток, – эффект экстракта значительно выше на линиях клеток РГЖ и особенно A17 по сравнению с нормальными клетками, а значит, предполагается наличие терапевтического окна для БПЭК *in vivo*. Этот результат согласуется с предыдущими экспериментами на мышах, показавшими активность метанольного экстракта клубники в отношении асцитной карциномы Эрлиха. В данной работе изучалась эффективность ингибирования образования опухоли *in vivo* под действием БПЭК с использованием оригинальной ортотопической модели РГЖ с инъекцией клеток A17 непосредственно в грудную железу мыши. Обнаружено значительное уменьшение как размера, так и массы опухоли у мышей, которым перед трансплантацией опухоли вводили БПЭК начиная с 4-недельного возраста.

Хотя на молекулярном уровне механизм противоракового действия экстракта клубники не полностью ясен, равно как и то, какой из компонентов наиболее важен в плане антинеопластической активности, полученные результаты дают основания предполагать существенную противоинвазивную активность БПЭК Alba в отношении клеток РГЖ как *in vitro*, так и *in vivo*. Необходимы дальнейшие исследования для обнаружения путей, участвующих в реализации биологических эффектов БПЭК, освещения молекулярных основ действия экстракта клубники, а также выяснения возможности использования диет, включающих культивар Alba и другие сорта клубники, для подавления (или предупреждения) образования опухоли.

Amatori S., Mazzoni L., Miguel Alvarez-Suarez J. et al. Polyphenol-rich strawberry extract (PRSE) shows *in vitro* and *in vivo* biological activity against invasive breast cancer cells. *Scientific Reports* 6, 2016.

Статья печатается в сокращении.

Перевел с англ. Геннадий Долинский

ІНФУЛГАН®

paracetamolum

САМЫЙ НАЗНАЧАЕМЫЙ
АНАЛЬГЕТИК В ЕВРОПЕ¹



- Сильный анальгетик в готовой форме для в/в инфузий²
- Абсолютно безопасен, даже когда назначение НПВС противопоказано или требует осторожности²
- Не влияет на агрегацию тромбоцитов и время свертываемости крови³
- Имеет наименьшее число лекарственных взаимодействий²
- Является базисным компонентом мультимодальной анальгезии^{2,4}

1. PharmaSavvy market research 2009.

2. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, 2010.

3. Sinatra R.s et al, Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram Intravenous Acetaminophen Injection for pain management after Major Orthopedic Surgery. Anaesthesiology 2005: 102:822-31.

4. Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice (ESRA)

ЮРІЯ-ФАРМ

www.uf.ua

Украина, 03680, г. Киев,
ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: mtk@uf.ua



Лидер рынка
инфузионных препаратов
Украины



Парацетамол в схемах мультимодальной анальгезии онкологических больных: акцент на профилактику иммуносупрессии

Восьмой британско-украинский симпозиум «Акцент на проблемах стандартизации в анестезиологии, интенсивной терапии и неотложной помощи при травме и ранениях», посвященный памяти профессора И.П. Шлапака, в апреле этого года собрал ведущих специалистов из Украины, Великобритании и других стран, чтобы обсудить вопросы, актуальные для украинских врачей-анестезиологов.

В онкологической практике значительный интерес вызывает вопрос о связи обезболивания с течением онкологического процесса. Эту тему раскрыл в своем докладе «Анальгезия с позиции иммунопротекции в онкохирургии: какой анальгетик безопасный?» заведующий научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии НИР, доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной.



И.И. Лесной

По его словам, иммунопротекции в онкохирургии в последние годы посвящено множество научных работ. С чем же связан столь пристальный интерес к взаимосвязи анальгетиков с состоянием иммунной системы и выбору конкретных лекарственных препаратов для обезболивания? Ответ содержится в результатах исследований, показавших, что анальгетики, используемые для периоперационного обезболивания, могут влиять на отдаленные результаты лечения онкологических больных. Течение онкологического заболевания — это сложный и многогранный процесс, и для общего успеха лечения важно принимать во внимание все факторы, способные повлиять на клинический эффект. Поскольку недостаточность иммунной системы способствует возникновению и прогрессированию рака, все больше авторов придерживаются мнения, что режимы анальгезии, применяемые у онкологических больных, должны минимально влиять на состояние иммунных клеток, играющих основную роль в противоопухолевой защите организма.

Современный подход к обезболиванию предполагает обеспечение комфорта пациентов, минимизацию риска побочных эффектов, связанных с недостаточностью анальгезии (таких как сердечно-сосудистые события, нарушение дыхания, тромбозы), а также снижение выраженности стресс-реакции. Кроме того, обезболивание у онкологических больных должно быть организовано таким образом, чтобы предупреждать иммуносупрессию. Важно понимать, что адекватное обезболивание — это проявление этики, гуманности и профессионального подхода в онкологии, а современные возможности фармакотерапии позволяют подобрать оптимальные решения в каждой конкретной клинической ситуации.

Как подчеркивает S. Kurosawa (2012), в онкохирургии неадекватное лечение острой послеоперационной боли является неблагоприятным фактором, способствующим прогрессии рака и рецидивированию. Были получены доказательства, что послеоперационная боль является медиатором опухоль-промотирующего эффекта хирургической операции. На экспериментальных моделях подтверждено, что циркуляция опухолевых клеток при проведении хирургического вмешательства значительно возрастает, но достоверно снижается при введении анальгетиков.

Современные доказательные данные свидетельствуют о том, что адекватное обезболивание может представлять собой важный аспект хирургического лечения онкологических больных — в частности, правильное лечение боли может служить протективной мерой против метастазирования у пациентов, получающих радикальное хирургическое лечение.

Хирургическое вмешательство само по себе снижает уровень иммунной защиты и повышает риск метастазирования, причем выраженность иммуносупрессии напрямую зависит от степени травматичности хирургического вмешательства. Доказано, что степень инвазивности операции влияет на состояние иммунной системы в послеоперационном периоде; иммуносупрессия проявляется в снижении количества CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, а также NK-клеток (H. Leaver, S. Craig, P. Yap, 2000).

Большинство анальгетиков, широко используемых при периоперационном обезболивании, таких как кетамин, тиопентал, пропофол, ингаляционные анестетики, морфин, фентанил, обладают иммуносупрессивными свойствами вследствие воздействия на клеточный иммунитет, в первую очередь путем снижения количества и активности цитотоксических NK-клеток.

Выраженный иммуносупрессивный эффект морфина и фентанила показан в экспериментальных исследованиях с использованием моделей животных, а также в клинической практике у онкологических пациентов (G. Snyder, S. Greenberg, 2010). Опиоидные анальгетики могут увеличивать риск рецидива и метастазирования многих типов опухолей, стимулируя пролиферацию и инвазию опухолевых клеток с избыточной экспрессией μ -опиоидных рецепторов на их поверхности (M. Benish, 2008; A. Voregat, 2014).

В последние годы накапливаются свидетельства в пользу того, что некоторые анальгетики не только лишены угнетающего воздействия на иммунную систему, но даже способны проявлять иммуностимулирующий эффект. В частности, трамадол стимулирует активность NK-клеток как на экспериментальных моделях животных, так и у людей. Результаты исследования P. Sacerdote и M. Bianchi (1997) продемонстрировали отсутствие иммуносупрессивного эффекта трамадола. При сравнении разных режимов обезболивания у онкологических больных (морфин, трамадол и сочетание трамадола с нестероидными противовоспалительными препаратами — НПВП) показано, что морфин обуславливает депрессию NK-клеток (Z. Wang, C. Wang, 2006). По мнению ряда авторов, трамадол может представлять альтернативу опиоидам при лечении острой боли (G. Snyder, S. Greenberg, 2010).

НПВП с селективной (ЦОГ-2) активностью продемонстрировали антиангиогенный и противоопухолевый эффекты при их изучении на экспериментальных моделях. Способность НПВП снижать риск рецидивирования и метастазирования связывают с гиперэкспрессией ЦОГ на опухолевых клетках и воздействием на простагландины, которые способствуют адгезии, миграции и инвазии опухолевых клеток (D. Wang, R. Dubois, 2010).

Многие зарубежные авторы указывают на то, что анестетики и анальгетики способны индуцировать биомолекулярные изменения, связанные с разными физиологическими и патофизиологическими функциями клетки, включая процессы пролиферации, апоптоза, а также ангиогенез (S. Kvolik, L. Glavas-Obrovac, 2005; R. Melamed et al., 2003; T. Mammoto, M. Mukai, 2002). Все эти данные дают серьезные основания для того, чтобы при выборе анальгетиков для онкологических больных учитывать их взаимодействие с иммунной системой.

Существует целый ряд научных данных, подтверждающих преимущества ЦОГ-2 селективных НПВП в сравнении с опиоидами в периоперационном обезболивании онкологических больных. Также получены интересные свидетельства относительно способности парацетамола подавлять активность опухолевых клеток в экспериментальных условиях. Сочетание парацетамола с ЦОГ-2 ингибитором дозозависимо уменьшало количество опухолевых клеток карциномы яичника по сравнению с контролем. Торможение роста под воздействием этих препаратов показано во всех линиях опухолевых клеток (OVCAR-3, Saov-3, SK-OV-3), использованных в эксперименте (C. Rodriguez-Burford, M. Bames, D. Oelschiager et al., 2002).

Исходя из всего вышесказанного, главный вопрос для анестезиолога — как обезболить и не навредить. Зарубежные руководства предлагают мультимодальный подход к обезболиванию при тщательном выборе и дозировании лекарственных препаратов. Концепция мультимодальной анальгезии предусматривает совместное применение лекарственных препаратов разных групп. Такой подход позволяет уменьшить дозы каждого препарата при достижении более выраженного обезболивания и снижении общего риска побочных эффектов. Кроме того, мультимодальный подход позволяет минимизировать потребление опиоидных анальгетиков, обладающих

иммуносупрессивным эффектом и другими неблагоприятными воздействиями на человеческий организм. В составе схем мультимодальной анальгезии, помимо опиоидов, применяются НПВП, парацетамол, метамизол, местные анестетики, а также вспомогательные лекарственные средства.

Группа экспертов Американского общества по изучению боли (APS) рекомендует рутинное назначение по часам неопиоидных анальгетиков (НПВП, парацетамола), а также нефармакологических техник в составе мультимодальной анальгезии. Опиоидные анальгетики в этом случае могут вообще не понадобиться.

И.И. Лесной напомнил, что мультимодальный подход предполагает использование лекарственных средств, обладающих разными механизмами действия, то есть совместное применение препаратов одной фармакологической группы не показано. Это создает определенную путаницу в отношении парацетамола, который некоторые специалисты ошибочно причисляют к НПВП.

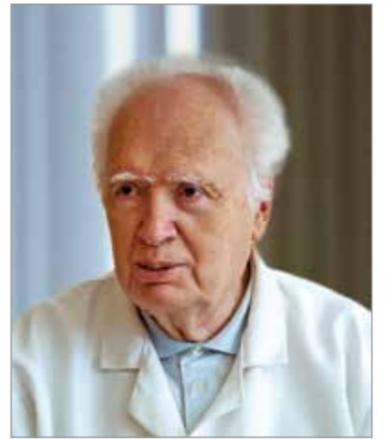
В 4-й версии издания Acute Pain Management подчеркивается, что хотя парацетамол часто классифицируют как НПВП, на самом деле это не так: данный препарат демонстрирует ограниченную противовоспалительную активность. В настоящее время парацетамол рассматривается главным образом как анальгетик и антипиретик и может применяться совместно с НПВП в схемах мультимодальной анальгезии.

Повышенное внимание к парацетамолу связано с клинической эффективностью в лечении боли при отсутствии иммуносупрессивного эффекта. Сегодня парацетамол наряду с НПВП оценивается как важный компонент мультимодального подхода к обезболиванию онкологических больных.

В последних рекомендациях по лечению боли (Prospect, 2016) указывается, что комбинированное использование парацетамола и НПВП обеспечивает лучшее обезболивание, чем каждый из препаратов по отдельности. В правильно выбранной дозе парацетамол может применяться в течение длительного времени с минимальным риском возникновения побочных эффектов. Применение НПВП в составе мультимодальной анальгезии не исключает одновременного введения парацетамола, точно так же, как применение парацетамола не исключает одновременного введения НПВП и опиоидов.

Таким образом, адекватное обезболивание предполагает не только устранение боли, но и снижение риска неблагоприятных событий, таких как побочные эффекты от приема лекарственных препаратов, воспаление и иммуносупрессия. Парацетамол является эффективным неопиоидным анальгетиком для лечения острой боли. При его применении у онкологических больных не наблюдается иммуносупрессивного эффекта, характерного для многих других анальгетиков. В Украине в настоящее время зарегистрирована внутривенная форма парацетамола (Инфулган), которая может эффективно использоваться в составе схем мультимодальной анальгезии в сочетании с препаратами других фармакологических групп, включая НПВП.

Застосування модернізованої класифікації ВООЗ (2016) для діагностики мієлоїдних новоутворень



Д.Ф. Глузман

Переглянута класифікація ВООЗ 2016 р. демонструє тісну інтеграцію між даними, отриманими за допомогою морфологічних методів вивчення клітин крові і кісткового мозку і завдяки досягненням молекулярної генетики. Класифікація включає такі нозологічні форми захворювань: 8 типів мієлопроліферативних новоутворень (МПН), для діагностики яких застосовуються нові молекулярно-генетичні критерії; 5 типів мієлодиспластичних/мієлопроліферативних новоутворень (МДН/МПН), у тому числі новий підтип – МДН/МПН з кільцевими сидеробластами і тромбоцитозом (МДН/МПН-КС-Т); 7 форм мієлодиспластичних синдромів (МДС) із новими найменуваннями; 25 підтипів гострих мієлоїдних лейкозів (ГМЛ); новоутворення із бластних плазматоїдних дендритних клітин; гострі лейкози невизначеного походження; В- і Т-лімфобластні лейкози/лімфоми.

Розглянемо основні діагностичні підходи до ідентифікації мієлоїдних новоутворень і гострих лейкозів із застосуванням останньої класифікації ВООЗ.

До групи мієлопроліферативних новоутворень належить низка клональних патологічних процесів, що виникають у результаті трансформації гемопоетичної стовбурової клітини (ГСК) і проліферуючих клітин однієї або більше ліній мієлопоезу (гранулоцитів, мегакаріоцитів, еритроїдних і тучних клітин).

Різні форми МПН (табл. 1) мають низку подібних морфологічних і клініко-гематологічних ознак. Водночас між ними існують значні відмінності, що стосуються клінічних особливостей і даних лабораторного дослідження, важливі в прогностичному плані.

Таблиця 1. Форми мієлопроліферативних захворювань згідно з модифікованою класифікацією ВООЗ (2016)

Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), BCR-ABL1*
Хронічний нейтрофільний лейкоз (ХНЛ)
Справжня поліцитемія (СП)
Первинний мієлофіброз (ПМФ):
• ПМФ, передфібротична/рання стадія
• ПМФ, явна фібротична стадія
Есенціальна тромбоцитемія (ЕТ)
Хронічний еозинофільний лейкоз, неспецифікований іншим чином (ХЕЛ НІЧ)
Мієлопроліферативне новоутворення некласифіковане (МПН-Н)

Хронічний мієлолейкоз – одна з найпоширеніших форм МПН. На долю ХМЛ, частота якого складає 1–2 на 100 000 населення щорічно, припадає близько 5–20% усіх лейкозів. ХМЛ діагностується в будь-якому віці, у тому числі і в дітей, але пік захворюваності спостерігається на 5–6-му десятилітті життя; чоловіки хворіють дещо частіше, ніж жінки.

Практично у всіх хворих на ХМЛ при встановленні діагнозу визначається характерна цитогенетична аномалія – t(9;22)(q34; q11), що призводить до утворення філадельфійської хромосоми (Ph-хромосоми). У 1973 р. Rowley встановила, що Ph-хромосома утворюється в результаті реципрокної транслокації між хромосомами 9 і 22. При цьому протоонкоген ABL, локалізований на довгому плечі хромосоми 9(q34), переноситься на довге плече хромосоми 22 до розташованого в ділянці розриву цієї хромосоми гена BCR. Результатом злиття екзона 2 гена ABL з тією частиною гена BCR, що залишилася на хромосомі 22, є утворення на цій хромосомі химерного гена BCR-ABL.

ХМЛ проходить три фази розвитку: хронічну, акселерації і бластної кризи. У більшості хворих ХМЛ діагностують у хронічній фазі. Її початок не завжди легко визначити, а тривалість може становити 36 міс.

При дослідженні периферичної крові в хронічній фазі ХМЛ спостерігається нейтрофільний лейкоцитоз (12–100×10⁹/л). Важливою гематологічною ознакою за наявності зсуву вліво в лейкограмі є збільшення до 3–4% вмісту базофілів, нерідко при одночасному підвищенні кількості еозинофілів (так звана базофільно-еозинофільна асоціація). При підрахунку лейкограми паличкоядерні і сегментоядерні нейтрофіли складають 35–70%, вміст метамієлоцитів і мієлоцитів (останніх, як правило, більше) коливається між 5 і 40%, промієлоцитів – від 10 до 15%; кількість бластів не перевищує 1–2%.

Для верифікації фази акселерації, або підгострої фази ХМЛ (табл. 2), застосовуються такі лабораторні критерії: вміст мієлобластів у периферичній крові або в кістковому мозку в межах 10–19%; кількість базофілів у периферичній крові ≥20%; не пов'язана з терапією стійка тромбоцитопенія (<100×10⁹/л) або гіпертромбоцитоз (>1000×10⁹/л), що утримується, незважаючи на проведену терапію; нечутливе до терапії тривале підвищення

кількості лейкоцитів у крові (>10×10⁹/л) і збільшення розмірів селезінки. Додатковими до гематологічних, морфологічних і цитогенетичних ознак клональної еволюції є низка молекулярно-генетичних параметрів.

Таблиця 2. Критерії діагностики ХМЛ, фаза акселерації

Будь-який один або більше з наведених нижче гематологічних/цитогенетичних критеріїв або критерії реакції на інгібітор тирозинкінази (ІТК)	
Стійка або підвищена кількість лейкоцитів (>10×10 ⁹ /л), нечутлива до терапії	«Попередні» критерії реакції на ІТК
Стійка або наростаюча спленомегалія, нечутлива до терапії	Гематологічна резистентність до першого курсу терапії ІТК (або невдача при досягненні повної гематологічної відповіді* під час першого курсу терапії ІТК) або
Стійкий тромбоцитоз (>1000×10 ⁹ /л), нечутливий до терапії	Будь-які гематологічні, цитогенетичні або молекулярні ознаки резистентності до 2 наступних введень ІТК або
Стійка тромбоцитопенія (<100×10 ⁹ /л), нечутлива до терапії	Присутність 2 або більше мутацій у BCR-ABL1 під час терапії ІТК
20% або більше базофілів у периферичній крові	
10–19% бластів** у периферичній крові та/або в кістковому мозку	
Додаткові хромосомні аномалії в клітинах, які були Ph ⁺ на момент встановлення діагнозу ХМЛ, включаючи найбільш поширені аномалії, що характеризують еволюцію каріотипу бластних клітин ХМЛ (дуплікація Ph-хромосоми, трисомія за хромосомою 8, ізохромосома 17q, трисомія за хромосомою 19), складний каріотип або аномалії 3q26.2	
Будь-які нові клональні аномалії хромосом у Ph ⁺ клітинах, що виникають в процесі терапії	
<p><small>Великі кластери або скупчення з малих аномальних мегакаріоцитів у поєднанні з вираженою ретикуліновим або колагеновим фіброзом у трепанобіоптатах кісткового мозку можуть вважатися попередніми доказами фази акселерації, хоча ці ознаки зазвичай асоціюються з ≥1 із зазначених у таблиці критеріїв.</small></p> <p><small>*Повна гематологічна відповідь: лейкоцити <10×10⁹/л, тромбоцити <450×10⁹/л, відсутність селезінки, що пальпується, і незрілих гранулоцитів у лейкограмі.</small></p> <p><small>**При виявленні в крові або кістковому мозку лімфобластів (навіть <10%) необхідні подальші клінічні й генетичні дослідження з метою виключення бластної фази ХМЛ.</small></p>	

Для фази акселерації властиві виражені ознаки дисгранулоцитопоезу, поява в мазках із пунктагів кісткового мозку гіпергранулярних промієлоцитів і мієлоцитів. Спостерігаються й інші прояви дисмієлопоезу, включаючи виявлення кільцевих сидеробластів, набутої пельгерівської аномалії нейтрофілів або еозинофілів, мегакаріоцитів з малими округлими ядрами.

У деяких хворих на ХМЛ у середньому через 4 роки відбувається перехід ХМЛ у гостру фазу з розвитком бластної кризи (БК). Вирішальним для діагностики БК ХМЛ є виявлення ≥20% бластів у периферичній крові й кістковому мозку або наявність екстремедулярних вогнищ лейкоїдної інфільтрації, що складаються виключно з бластних клітин і виявляються в шкірі, лімфатичних вузлах, центральній нервовій системі й інших тканинах і органах.

При БК ХМЛ у 70% хворих субстратні клітини мають мієлоїдну природу, представлені трансформованими клітинами-попередниками гранулоцитарного або еритробластичного й мегакаріоцитарного рядів, або клітинами цих паростків мієлопоезу в різному поєднанні.

Приблизно у 20–30% пацієнтів бластні клітини, що виявляються в периферичній крові й кістковому мозку, мають лімфоїдну природу.

Застосування цитохімічних методів дозволяє досить точно визначити природу лейкоїдних клітин при БК ХМЛ. При мієлоїдному варіанті БК у бластах спостерігається позитивна реакція при виявленні активності мієлопероксидази (МПО) і нафтол-AS-D-хлорацетат-естерази (ХАЕ), слабе дифузне пофарбування цитоплазми клітин при визначенні активності кислої фосфатази (КФ) і негативна реакція при виявленні активності кислої неспецифічної естерази (КНЕ). Для підтвердження мієлоїдної природи бластів проводиться імуноцитохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл (мкАТ) до МПО, антигенів CD13, CD14, CD15, CD33. Взаємодія з мкАТ до антигенів CD41, CD61 і до глікофоруна дозволяє ідентифікувати відповідно бластні клітини, що мають ознаки клітин мегакаріоцитарного й еритробластичного рядів.

При лімфоїдному варіанті БК ХМЛ у бластних клітинах не визначається МПО, а при PAS-реакції в цитоплазмі клітин виявляється глікоген у вигляді великих гранул. Лейкемічні клітини при цьому варіанті БК ХМЛ представлені трансформованими В-клітинами-попередниками. На поверхневих мембранах бластних клітин виявляється експресія антигенів CD10, CD19 і CD20.

Хронічний нейтрофільний лейкоз – рідкісне захворювання, що належить до групи МПН, причини виникнення якого залишаються нез'ясованими. Характеризується наявністю анемії, спленомегалії і в низці випадків – гепатомегалії.

При дослідженні периферичної крові визначається виражений нейтрофільний лейкоцитоз (≥25×10⁹/л), більш ніж 80% усіх лейкоцитів крові – сегментоядерні й паличкоядерні нейтрофіли. Вміст незрілих гранулоцитів (промієлоцитів, мієлоцитів, юних) іноді сягає 10%.

У кістковому мозку визначається гіперклітинність, обумовлена проліферацією клітин нейтрофільного ряду, збільшення їх відсоткового вмісту і абсолютної кількості. Лейкоцитроїдне співвідношення становить 20:1 і вище. Вміст бластів і промієлоцитів під час встановлення діагнозу не збільшений. Мієлобласти складають <5% усіх ядромісних клітин. Можуть спостерігатися також ознаки проліферації клітин еритробластичного й мегакаріоцитарного рядів. При гістологічному вивченні трепанобіоптатів кісткового мозку дуже рідко виявляються ознаки фіброзу.

При цитохімічному дослідженні в лейкоцитах при ХНЛ, на відміну від ХМЛ, визначається підвищена активність лужної фосфатази. У кровотворних клітинах хворих ХНЛ не визначається Ph-хромосома або злитий ген BCR/ABL і перебудови генів PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, або PCMI-JAK2. Виявляються асоційовані з цією формою МПН мутації гена CSF3R або інші мутації, пов'язані з активацією CSF3R (табл. 3). За відсутності мутацій гена CSF3R діагноз ХНЛ може ґрунтуватися на виявленні стійкої нейтрофілії (упродовж принаймні 3 міс).

Диференціальна діагностика ХНЛ після виключення інфекційних і запальних процесів, що супроводжуються нейтрофільним лейкоцитозом, проводиться з іншими формами МПН – справжньою поліцитемією, первинним мієлофіброзом, есенціальною тромбоцитемією. Відсутність ознак дисплазії в клітинах гранулоцитарного ряду і мієлодиспластичних змін у клітинних елементах інших ліній мієлопоезу, а також вміст моноцитів у крові <1×10⁹/л дозволяє відрізнити ХНЛ від різних форм МДС, хронічного мієломоноцитарного лейкозу (ХММЛ), інших МДН/МПН.

Таблиця 3. Діагностичні критерії ХНЛ

Лейкоцити периферичної крові $\geq 25 \times 10^9 / \text{л}$ Сегментоядерні й паличкоядерні нейтрофіли $\geq 80\%$ лейкоцитів Незрілі клітини нейтрофільного ряду (примієлоцити, мієлоцити та юні) $< 10\%$ лейкоцитів Мієлобласти виявляються рідко Кількість моноцитів $< 1 \times 10^9 / \text{л}$ Відсутність дисгранулоцитопоезу
Гіперклітинність кісткового мозку Збільшення відносної та абсолютної кількості нейтрофільних гранулоцитів Дозрівання клітин нейтрофільного ряду є нормальним Мієлобласти $< 5\%$ ядермісних клітин
Невідповідність критеріям ВООЗ для діагностики BCR-ABL1* ХМЛ, СП, ЕТ або ПМФ
Відсутність перебудов генів PDGFRA, PDGFRB, або FGFR1, або PCNM1-JAK2
Наявність мутацій CSF3R T618I або інших активуючих мутацій CSF3R
або за відсутності мутацій CSF3R тривала нейтрофілія (щонайменше протягом 3 міс), спленомегалія і невизначеної природи реактивна нейтрофілія, включаючи відсутність плазмоклітинної пухлини, або, за її наявності, демонстрація клональності мієлоїдних клітин за допомогою цитогенетичних або молекулярних методів

Справжня поліцитемія (еритремія, синдром Вакеса-Ослера) – рідкісне хронічне МПН, для якого характерне надмірне утворення еритроцитів незалежно від механізмів, що регулюють еритроцитоз у нормі.

Частота захворюваності становить 0,5–1 на 100 тис. населення в рік. Співвідношення чоловіків і жінок – 1,2:1, а середній вік хворих – 60–70 років.

Етіологія захворювання досі залишається нез'ясованою. Значення генетичної схильності підтверджують випадки сімейної СП. У розвитку захворювання в окремих категоріях хворих не виключена роль іонізуючої радіації, токсичних чинників і вірусів.

Практично всі хворі на СП є носіями мутацій V617F в гені янус-кінази 2 (JAK2) та іншої функціонально подібної мутації JAK2, що призводить до проліферації не лише клітин еритробластичного ряду, але й гранулоцитів і мегакаріоцитів. Вважають, що в основі виникнення СП лежить трансформація гемопоетичної стовбурової клітини.

У розвитку СП виділяють три послідовні стадії: продромальну, передполіцитемічну фазу, основною ознакою якої є збільшення маси еритроцитів; фазу стабільного перебігу захворювання, що асоціюється зі значним збільшенням маси еритроцитів; стадію постполіцитемічного мієлофіброзу, при якій розвиток цитопенії, включаючи анемію, обумовлений неадекватним гемопоезом, гіперспленізмом і появою вогнищ екстрамедулярного кровотворення.

У 90% хворих відзначається еритроціанотичне забарвлення шкіри і слизових оболонок, часті тромбози судин (майже у 30% хворих) і геморагічні прояви (у 25% пацієнтів). До числа основних за значущістю й частотою клінічних ознак належить спленомегалія (у 80% випадків) і гепатомегалія (у 70% хворих).

Основним з клініко-лабораторних досліджень для встановлення діагнозу СП є збільшення кількості еритроцитів ($6\text{--}7 \times 10^{12} / \text{л}$) і рівня гемоглобіну (180–220 г/л), що супроводжується зростанням показників гематокриту $> 49\%$ у чоловіків і $> 48\%$ у жінок.

У мазках зі стерильного пунктату кісткового мозку визначається гіперплазія, обумовлена збільшенням кількості клітинних елементів не лише нормобластичного еритропоєзу, але й клітин гранулоцитарного ряду. Визначається також проліферація поліморфних зрілих мегакаріоцитів, різних за величиною.

СП діагностують, керуючись такими критеріями (А, В), запропонованими експертами ВООЗ:

A1. Збільшення маси циркулюючих еритроцитів $> 25\%$ (≥ 36 мл/кг у чоловіків, 32 мл/кг у жінок) або вмісту гемоглобіну (> 185 г/л у чоловіків, 165 г/л у жінок).

A2. Мутації гена JAK2V617F або в екзоні 12 активованого JAK2.

A3. Виключення причин, що викликають вторинний еритроцитоз, у тому числі: відсутність сімейного еритроцитозу; відсутність підвищеного рівня еритропоєтину (ЕПО), викликаного гіпоксією – насичення артеріальної крові киснем (PO_2) $\leq 92\%$, гемоглобіном з підвищеною спорідненістю до кисню, неефективністю рецептору ЕПО, невідповідним виробленням ЕПО пухлиною.

A4. Спленомегалія.

A5. Утворення ендегенних еритроїдних колоній *in vitro*.

B1. Тромбоцитоз $> 400 \times 10^9 / \text{л}$.

B2. Кількість лейкоцитів $> 12 \times 10^9 / \text{л}$.

B3. При трепанобіопсії кісткового мозку виявляється панмієлоз з вираженою проліферацією клітин еритробластичного й мегакаріоцитарного рядів.

B4. Субнормальний рівень ЕПО в сироватці крові.

Діагноз СП встановлюється за наявності A1+A2 і будь-якої іншої ознаки з категорії А або A1+A2 і будь-яких двох ознак з категорії В.

У 10–20% хворих спостерігається перехід у фазу постполіцитемічного мієлофіброзу, для якої характерне зменшення маси клітин червоної крові, що виявляється при радіоізотопному дослідженні, збільшення міри спленомегалії, посилення фіброзу кісткового мозку зі збільшенням кількості ретикулінових і колагенових волокон, розвиток цитопенії. Можуть спостерігатися диспластичні зміни в клітинах еритробластичного і гранулоцитарного рядів, що не виявлялися раніше. Вміст бластів у крові й кістковому мозку, як правило, не досягає 10%. Розвиток вогнищ екстрамедулярного гемопоєзу поєднується зі збільшенням розмірів селезінки.

Диференціальна діагностика СП проводиться за наявності низки захворювань і станів, що супроводжуються вторинним (симптоматичним) еритроцитозом. В онкогематологічній практиці особливої важливості набуває диференціальна діагностика СП у стабільній фазі захворювання і вторинних абсолютних еритроцитозів, що зустрічаються у хворих з гіпернефромою, пухлинами нирок, ендокринних органів (табл. 4).

Таблиця 4. Критерії ВООЗ для встановлення діагнозу СП

Основні критерії
Гемоглобін $> 16,5$ г/дл у чоловіків Гемоглобін > 16 г/дл у жінок Гематокрит $> 49\%$ у чоловіків Гематокрит $> 48\%$ у жінок або збільшення маси еритроцитів*
У трепанобіоптатах кісткового мозку виявляється гіперклітинність зі збільшенням кількості клітин трьох ліній (панмієлоз), що включає виражену проліферацію клітинних елементів еритробластичного, гранулоцитарного й мегакаріоцитарного рядів з наявністю поліморфних (різних за розмірами) зрілих мегакаріоцитів
Наявність мутації JAK2V617F або мутації в екзоні 12 гена JAK2
Додаткові (мінорні) критерії
Субнормальний рівень ЕПО в сироватці крові
Для встановлення діагнозу СП необхідно є наявність усіх 3 основних критеріїв або перших 2 основних і 1 мінорного
*Більш ніж на 25% вище середніх показників у нормі. Виконання критерію 2 (трепанобіопсія кісткового мозку) не є необхідним у випадках з підтвердженням абсолютним еритроцитозом: рівні гемоглобіну $> 18,5$ г/дл у чоловіків (гематокрит 55,5%) або $> 16,5$ г/дл у жінок (гематокрит 49,5%) за наявності основного критерію 3 або мінорного критерію. Початковий мієлофіброз, що відзначається у більш ніж 20% пацієнтів, може виявлятися тільки при виконанні трепанобіопсії кісткового мозку. Його наявність може вказувати на більш швидке прогресування захворювання з переходом у мієлофіброз.

Первинний мієлофіброз (синоніми: хронічний ідіопатичний мієлофіброз, агногенна мієлоїдна метаплазія, ідіопатичний мієлофіброз) – клональне МПН, в основі розвитку якого лежить трансформація стовбурових кровотворних клітин кісткового мозку. Характерні ознаки захворювання – переважна проліферація клітин мегакаріоцитарного і гранулоцитарного рядів у кістковому мозку, що супроводжується розвитком фіброзу й остеосклерозу, спленомегалія, поява вогнищ екстрамедулярного гемопоєзу, анемія, зміни в лейкоцитарній формулі крові.

Захворюваність на ПМФ у різних країнах становить 0,5–1,5 на 100 тис. населення. Хворіють переважно особи літнього віку (60–70 років). До числа найважливіших клінічних ознак належать спленомегалія (у 90% хворих) і гепатомегалія (у 50% випадків).

При розвитку ПМФ відзначається еволюція – від початкової передфібротичної стадії захворювання, що характеризується гіперклітинністю кісткового мозку й відсутністю мінімальних ознак ретикулінового фіброзу (табл. 5), до стадії вираженого колагенового фіброзу й остеосклерозу.

При рутинному аналізі периферичної крові визначається нормохромна анемія, лейкоцитоз та/або тромбоцитоз, наявність ядермісних клітин еритробластичного ряду. Кількість лейкоцитів у 40% хворих коливається в межах $11\text{--}25 \times 10^9 / \text{л}$, у деяких перевищує $40 \times 10^9 / \text{л}$. У крові хворих на ПМФ зустрічаються гіперігіпосегментовані лейкоцити, невеликий відсоток незрілих клітин гранулоцитарного ряду (мієлоцитів і примієлоцитів). Показники активності лейкоцитарної лужної фосфатази в нейтрофілах, що виявляється при цитохімічному дослідженні, як правило, підвищені, але в низці випадків може спостерігатися її нормальний рівень і навіть зниження ферментативної активності.

У багатьох хворих на ПМФ може визначитися підвищена кількість тромбоцитів (до $500 \times 10^9 / \text{л}$). У мазках

Таблиця 5. Критерії ВООЗ для встановлення діагнозу ПМФ у префібротичній/ранній стадії (преПМФ)

Основні критерії
Проліферація мегакаріоцитів з ознаками атипії у поєднанні з ретикуліновим та/або колагеновим фіброзом (за відсутності фіброзу зміни мегакаріоцитів мають супроводжуватися підвищеною клітинністю, проліферацією клітин гранулоцитарного ряду і часто зниженим еритропоєзом)
Невідповідність критеріям ВООЗ для діагностики BCR-ABL1 ХМЛ, СП, ЕТ, МДС або інших мієлоїдних новоутворень
Наявність мутацій JAK2, CALR або MPL, або, за їх відсутності, визначення іншого клонального маркера*, або ж відсутність мінорного реактивного ретикулінового фіброзу** кісткового мозку
Мінорні критерії Наявність щонайменше 1 з критеріїв, що підтверджується у 2 послідовних визначеннях: А. Анемія, не пов'язана з коморбідними станами Б. Лейкоцитоз $\geq 11 \times 10^9 / \text{л}$ В. Спленомегалія, визначена пальпаторно Г. Збільшення рівня ЛДГ понад межі норми Для встановлення діагнозу преПМФ необхідно є наявність усіх 3 основних критеріїв і щонайменше 1 мінорного
*За відсутності будь-яких із 3 основних клональних мутацій у визначенні клональної природи захворювання допомагає вивчення найчастіших мутацій (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1). **Мінорний (ступінь 1) ретикуліновий фіброз, вторинний, що спостерігається при інфекціях, аутоімунних порушеннях, хронічних запальних процесах, волосковоклітинному лейкозі або інших лімфоїдних новоутвореннях, метастазах пухлин або токсичних (хронічних) мієлопатіях.

периферичної крові виявляються атипіві, великі і гіпогранулярні тромбоцити, аномальні мегакаріоцити й голі ядра мегакаріоцитів.

При аналізі мієлограми визначається дифузна або осередкова гіперклітинність кісткового мозку – представлені клітинні елементи усіх трьох основних ліній мієлопоєзу, хоча в окремих ділянках зрізів можуть переважати клітини того або іншого типу. У 90% хворих визначається проліферація атипіві мегакаріоцитів, що утворюють кластери з 3–10 клітин (табл. 6). Вона супроводжується наявністю фіброзу зі збільшенням ретикулінових та/або колагенових волокон.

Таблиця 6. Критерії ВООЗ для встановлення діагнозу ПМФ

Основні критерії
Наявність проліферації й атипії мегакаріоцитів, що супроводжується ретикуліновим та/або колагеновим фіброзом різних ступенів
Невідповідність критеріям ВООЗ для діагностики ЕТ, СП, BCR-ABL1* ХМЛ, МДС або інших мієлоїдних новоутворень
Наявність мутацій JAK2, CALR або MPL, або, за відсутності цих мутацій, визначення інших клональних маркерів* або відсутність реактивного мієлофіброзу**
Мінорні критерії
Наявність щонайменше 1 з критеріїв, підтверджених у 2 послідовних визначеннях: А. Анемія, не пов'язана з коморбідними станами Б. Лейкоцитоз $\geq 11 \times 10^9 / \text{л}$ В. Спленомегалія, визначена пальпаторно Г. Збільшення рівня ЛДГ понад межі норми Д. Лейкоцитриблостоз
Для встановлення діагнозу ПМФ необхідно є наявність усіх 3 основних критеріїв і щонайменше 1 мінорного
*За відсутності будь-якої з 3 основних клональних мутацій у визначенні природи захворювання може допомогти вивчення найчастіших мутацій (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1). **Фіброз кісткового мозку вторинний, що спостерігається при інфекціях, аутоімунних порушеннях, хронічних запальних процесах, волосковоклітинному лейкозі або інших лімфоїдних новоутвореннях, метастазах пухлин або токсичних (хронічних) мієлопатіях.

Поява у хворих на ПМФ 10–19% бластів у периферичній крові та/або кістковому мозку і визначення на основі імуноцитохімічного дослідження збільшеної кількості CD34⁺ клітин, що утворюють кластери поблизу ендосту, вказує на перехід захворювання у фазу акселерації. Наявність 20% і більше бластів свідчить про трансформацію захворювання в гострий лейкоз мієлоїдного походження.

Генетичні дефекти, специфічні тільки для ПМФ, неідентифіковані. Приблизно у 50% хворих на ПМФ виявляються мутації V617F гена JAK2.

Есенціальна тромбоцитемія (синоніми: первинний тромбоцитоз, ідіопатичний тромбоцитоз, геморагічна тромбоцитемія) – клональне мієлопроліферативне новоутворення, що характеризується переважним ураженням клітин мегакаріоцитарного ряду і збільшенням кількості тромбоцитів у периферичній крові ($\geq 450 \times 10^9 / \text{л}$).

Застосування модернізованої класифікації ВООЗ (2016) для діагностики мієлоїдних новоутворень

Продовження. Початок на стор. 52.

Показники щорічної захворюваності становлять 0,6-2,5 на 100 тис. населення. Хворіють переважно люди віком 50-60 років. Можливе джерело виникнення — трансформована гемопоетична стовбура клітина (ГСК). Етіологія й механізми розвитку захворювання ще недостатньо вивчені.

Майже в половині хворих на ЕТ спостерігається безсимптомний перебіг захворювання. У деяких пацієнтів у клінічній картині на перший план виходять ускладнення, обумовлені тромбозом судин і крововиливами. У 50% хворих визначається спленомегалія, а у 15-20% — ознаки гепатомегалії. Кількість тромбоцитів у периферичній крові хворих збільшена й нерідко перевищує $1000 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 7). Для тромбоцитів характерні ознаки анізоцитозу, нерідко виявляються атипові великі форми, агранулярні тромбоцити. Зрідка в крові зустрічаються ядровмісні фрагменти мегакаріоцитів.

Таблиця 7. Критерії ВООЗ для встановлення діагнозу ЕТ	
Основні критерії	
Кількість тромбоцитів $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$	
У трепанобіоптатах кісткового мозку визначається проліферація переважно клітин мегакаріоцитарного ряду зі зростанням кількості значно збільшених у розмірах зрілих мегакаріоцитів з гіперчасточковими ядрами. Не спостерігається значного збільшення кількості зсуву вліво клітин нейтрофільного гранулопоєзу або еритропоєзу, і дуже рідко буває незначне збільшення (ступінь 1) кількості ретикулінових волокон	
Невідповідність критеріям ВООЗ для діагностики BCR-ABL1 ХМЛ, СП, ПМФ, МДС або інших мієлоїдних новоутворень	
Наявність мутацій JAK2, CALR або MPL	
Міnorний критерій Наявність клонального маркера або відсутність доказів реактивного тромбоцитозу Для встановлення діагнозу ЕТ необхідно є наявність усіх 4 основних критеріїв або перших 3 основних критеріїв і 1 міnorного	

Рівень гемоглобіну у хворих на ЕТ коливається в межах 100-188 г/л (у середньому 138 г/л). Еритроцити нормоцитарні й нормохромні; середня кількість лейкоцитів у периферичній крові становить $11,5 \times 10^9/\text{л}$, але можливі коливання — від 6 до $41 \times 10^9/\text{л}$, причому незрілі клітини гранулоцитарного ряду в мазках периферичної крові виявляються вкрай рідко.

При дослідженні мазків зі стернального пунктату або гістологічному вивченні трепанобіоптатів кісткового мозку визначається нормоклітинність або гіперклітинність кісткового мозку. Спостерігається виражена проліферація клітин мегакаріоцитарного ряду з переважанням великих або велетенських форм з гіперчасточковими ядрами й широкою цитоплазмою. Мегакаріоцити в мазках і зрізах розташовуються рівномірно або утворюють скупчення у вигляді кластерів. Атипові мегакаріоцити, характерні для ПМФ, при ЕТ не виявляються.

Гістологічне вивчення трепанобіоптатів кісткового мозку є особливо цінним для виключення деяких форм МДС, що супроводжуються збільшенням кількості тромбоцитів у крові, таких як МДС, асоційований з ізольованою del(5q), і МДН/МПН-КС-Т.

Специфічні для ЕТ цитогенетичні аномалії не встановлені. У 40-50% хворих визначаються мутації V617F гена JAK2, що відбуваються на рівні ГСК, або функціонально подібні мутації, що не виявляються при реактивному тромбоцитозі. При діагностиці ЕТ враховується також наявність мутацій генів CALR і MPL.

Перебіг ЕТ індолентний, з тривалими безсимптомними інтервалами з епізодами, що супроводжуються тромбоемболічними або геморагічними проявами. Медіана виживаності хворих становить 10-15 років. Трансформація в ГМЛ або МДС, пов'язана переважно з попередньою цитотоксичною терапією, відбувається менш ніж у 5% хворих.

Хронічний еозинофільний лейкоз (ХЕЛ) — це МПН, за якого автономна клональна проліферація клітин — попередників еозинофільного ряду призводить до перманентного збільшення кількості еозинофілів у периферичній крові, кістковому мозку, інших органах і тканинах. До групи хворих на ХЕЛ НІЧ не належать хворі з Ph-хромосомою, злитим геном BCR-ABL1 або перебуваючою геном PDGFRA, PDGFRB і EGFR1 (табл. 8).

Таблиця 8. Молекулярно-генетичні аномалії при мієлоїдних/лімфоїдних новоутвореннях, асоційованих з еозинофілією			
Захворювання	Прояви	Генетика	Терапія
PDGFRA	Еозинфілія Підвищений рівень триптази в сироватці крові Збільшення кількості клітин в кістковому мозку	Криптична делеція 4q12 FIP1L1-PDGFRA і щонайменше 60 інших партнерів	Реагують на ІТК
PDGFRB	Еозинфілія Моноцитоз, що симулює ХММЛ	t(5;12)(q32;p13.2) ETV6-PDGFRB і щонайменше 25 інших партнерів	Реагують на ІТК
FGFR1	Еозинфілія Часто поєднується з Т-клітинним гострим лімфобластним лейкозом або ГМЛ	Транслокація 8p11.2 FGFR1 — різні партнери	Поганий прогноз, не реагують на ІТК
PCM1-JAK2	Еозинфілія Рідко поєднується з Т-лімфобластною лімфомою або В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом У кістковому мозку виявляється еритроїдне переважання зі зсувом вліво і лімфоїдні агрегати	t(8;9)(p22;p24.1) PCM1-JAK2	Можлива реакція на інгібітори JAK2

Вміст еозинофілів у крові пацієнтів з ХЕЛ НІЧ, як правило, $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$. Кількість бластів у периферичній крові й кістковому мозку $< 20\%$.

Для встановлення діагнозу ХЕЛ необхідно довести клональний характер еозинофілії або виявити збільшення кількості мієлобластів у крові й кістковому мозку. У багатьох випадках це неможливо, і тоді перевага надається діагнозу «ідіопатичний гіпереозинофільний синдром». Для його встановлення достатнім є виявлення абсолютної еозинофілії ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$) упродовж 6 міс спостереження за пацієнтом. При цьому не вдається з'ясувати причину стійкого збільшення кількості еозинофілів у периферичній крові (необхідно виключити патологічні процеси, що супроводжуються реактивною еозинофілією, спричиняються паразитами й іншими інфекційними агентами, алергічні захворювання, колагенози). 3-поміж захворювань неопластичної природи мають бути виключені Т-клітинні неходжкінські лімфоми, лімфома Ходжкіна, множинна мієлома, метастази пухлин у різних органах.

Приблизно у 10% пацієнтів з ХЕЛ НІЧ захворювання протікає безсимптомно, і еозинфілія виявляється випадково за даними аналізу крові. У 30-50% випадків можуть спостерігатися ознаки спленомегалії й гепатомегалії. Для частини хворих характерними є анемія та тромбоцитопенія.

У периферичній крові містяться переважно зрілі еозинфіли й невелика кількість еозинофільних мієлоцитів і промієлоцитів. У деяких випадках відзначається гіпер- або гіпоsegmentація ядер, збільшення їх розмірів, вакуолізація цитоплазми клітин і зменшена кількість гранул у ній. У частини пацієнтів може бути помірний нейтрофілоз або моноцитоз. В окремих випадках виявляється помірна базофілія.

Кістковий мозок є гіперклітинним за рахунок збільшення вмісту еозинофілів, причому представлені всі стадії дозрівання клітин цього ряду. Вміст клітин еритробластичного й мегакаріоцитарного рядів у межах норми. На користь діагнозу ХЕЛ НІЧ свідчить збільшення кількості мієлобластів (5-19%) і наявність диспластичних змін у клітинах інших ліній.

Виявлення клональних хромосомних аномалій, таких як трисомія 8 та i(17q), у складних випадках дозволяє диференціювати ХЕЛ та ідіопатичний еозинофільний синдром (ІЕС). У низці випадків з ХЕЛ асоціюються такі цитогенетичні аномалії, як t(8;13)(p11; q12) та інші транслокації 8p11 — t(8;9)(p11; q32-34) і t(6;8)(q27; p11). У деяких хворих виявляються мутації гена JAK2.

До категорії **мієлодиспластичних/мієлопроліферативних новоутворень** належать клональні процеси, які до моменту маніфестації мають клінічні, лабораторні й морфологічні ознаки, що перебиваються і характерні як для МДН, так і для МПН.

До групи МДН/МПН, відповідно до модифікованої у 2016 р. класифікації ВООЗ, належать ХММЛ, атиповий BCR-ABL1 негативний хронічний мієлолейкоз (ЮММЛ), ювенільний мієломоноцитарний лейкоз (ЮММЛ), мієлодиспластичне/мієлопроліферативне новоутворення неклассифіковане (МДН/МПН-Н) і як «попередня» нозологічна форма — МДН/МПН з кільцевими сидеробластами і тромбоцитозом (МДН/МПН-КС-Т), раніше відома як рефрактерна анемія з кільцевими сидеробластами і тромбоцитозом (РАКС-Т). Критеріями для діагностики МДН/МПН-КС-Т визнані: наявність рефрактерної анемії, ознак дизеритропоєзу в кістковому мозку, вміст кільцевих сидеробластів, що становлять $\geq 15\%$ серед ядровмісних клітин еритробластичного ряду, виявлення мегакаріоцитів з ознаками, що спостерігаються при первинному мієлофіброзі й есенціальній тромбоцитемії, кількість тромбоцитів у периферичній крові $> 450 \times 10^9/\text{л}$.

Після виявлення зв'язку МДН/МПН-КС-Т з мутаціями гена SF3B1 (які своєю чергою асоційовані з наявністю кільцевих сидеробластів) з'явилися нові докази на підтримку того, що МДН/МПН-КС-Т може бути самостійною нозологічною формою.

У хворих на МДН/МПН-КС-Т мутації гена SF3B1 часто поєднуються з мутаціями JAK2V617F і менш часто ($< 10\%$) з мутаціями генів CALR або MPL.

Хронічний мієломоноцитарний лейкоз характеризується персистентним моноцитозом — $> 10\%$ у лейкограмі при абсолютній кількості моноцитів у периферичній крові $> 1 \times 10^9/\text{л}$, відсутністю злитого гена BCR-ABL1 і перебудов генів PDGFRA, PDGFRB, FCFR1. Кількість бластів і промоноцитів у крові і кістковому мозку не досягає 20%. У клітинах одного або більше паростків мієлопоєзу відзначаються диспластичні зміни. У хворих, як правило, спостерігається збільшення кількості лейкоцитів і абсолютний моноцитоз (моноцити є зрілими, з незміненими цитоморфологічними ознаками). Промієлоцити й мієлоцити складають $< 10\%$ від загальної кількості лейкоцитів. У більшості хворих виявляються ознаки дисгранулоцитопоезу, що виражаються в появі нейтрофілів з гіпо-і аномально часточковими ядрами, наявність аномально зернистості в цитоплазмі (табл. 9).

Таблиця 9. Критерії ВООЗ для встановлення діагнозу ХММЛ

Тривалий моноцитоз $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ у периферичній крові із вмістом моноцитів у лейкограмі $\geq 10\%$ Невідповідність критеріям ВООЗ для діагностики BCR-ABL1* ХМЛ, ПМФ, СП, ЕТ* Відсутність доказів перебудов генів PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 або PCM1-JAK2 (мають бути виключені у випадках з еозинофілією) $< 20\%$ бластів у крові й кістковому мозку** Дисплазія в 1 або більше ліній мієлопоєзу. Якщо ознаки мієлодисплазії відсутні або мінімальні, діагноз ХММЛ може бути встановлений за умови виконання інших вимог Набуті клональні цитогенетичні або молекулярно-генетичні аномалії присутні в кровотворних клітинах*** або Моноцитоз (раніше визначений) зберігається щонайменше протягом ≥ 3 міс Виключені всі інші причини моноцитозу

*Випадки МПН можуть поєднуватися з моноцитозом і симулювати ХММЛ. Виключити ХММЛ допомагає вивчення історії хвороби, наявність ознак МПН у кістковому мозку і МПН-асоційованих мутацій (JAK2, CALR або MPL).
**Бласти й еквіваленти бластів об'єднують мієлобласти, монобласти і промоноцити.
При визначенні вмісту бластів повинні бути виключені аномальні моноцити.
***За наявності відповідних клінічних даних діагноз може бути підтверджений при виявленні асоційованих з ХММЛ мутацій генів (TET2, SRSF1, ASXL1, SETBP1).

У модифікованій класифікації ВООЗ (2016) пропонується поділяти ХММЛ на 3 групи залежно від відсотка бластів і промоноцитів у кістковому мозку й периферичній крові.

До категорії ХММЛ-0 належать випадки з наявністю $< 2\%$ бластів у периферичній крові і $< 5\%$ — у кістковому мозку.

При ХММЛ-1 вміст бластних клітин у крові становить 2-4% та/або 5-9% — у кістковому мозку.

При ХММЛ-2 кількість бластів у крові становить 5-19% і в кістковому мозку — 10-19% та/або в цитоплазмі наявні клітини паличок Ауера.

У зв'язку із встановленням клінічних і молекулярно-генетичних відмінностей між так званими проліферативним (кількість лейкоцитів $\geq 13 \times 10^9/\text{л}$) і диспластичним типами ХММЛ (кількість лейкоцитів $< 13 \times 10^9/\text{л}$), і особливо відмінностей, пов'язаних з аберацією в RAS/MPK сигнальних шляхах, виправданим є виділення цих двох підтипів захворювання.

У мазках зі стерального пунктату кісткового мозку більш ніж у 75% пацієнтів визначається гіперклитинність. У більшості хворих при дослідженні кісткового мозку виявляються ознаки дисгранулоцитопоезу, а майже у 50% – дизеритропоезу (часточковість ядер, поява клітин з мегалобластичними ознаками). Ознаки дисмегакаріоцитопоезу спостерігаються у 70-80% пацієнтів і проявляються в наявності мікромегакаріоцитів або мегакаріоцитів з аномальною часточковістю ядер. Майже у третини хворих при гістологічному вивченні трепанобіоптатів кісткового мозку виявляються ознаки фіброзу.

При ХММЛ найчастіше спостерігаються мутації генів *SRSF2*, *TET2* та/або *ASXL1* (>80% випадків). Наявність мутації генів *ASXL1* обумовлює більш агресивний перебіг захворювання.

Атипичний хронічний мієлолейкоз, BCR-ABL1 негативний – захворювання, якому на момент встановлення діагнозу властиві як мієлопроліферативні, так і мієлодиспластичні ознаки. Наявність мультилінійних ознак дисплазії вказує на те, що в основі розвитку захворювання лежить ураження мієлоїдної стовбурової клітини кісткового мозку. Статистичні дані щодо частоти аХМЛ практично відсутні. Вважають, що на кожні 100 випадків Рн-позитивного ХМЛ припадає 1-2 хворих на аХМЛ.

У більшості хворих спостерігаються ознаки спленої гепатомегалії. Основні прояви обумовлені наявністю анемії, в окремих випадках – тромбоцитопенії. Кількість лейкоцитів у периферичній крові, як правило, підвищена, коливається в межах $24-69 \times 10^9/\text{л}$, у деяких випадках $>300 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 10). Вміст бластів у периферичній крові у більшості хворих <5% і ніколи не досягає 20%. Кількість незрілих гранулоцитів (примієлоцитів, мієлоцитів, метамієлоцитів) у лейкограмі становить 10-20%, іноді дещо вища. Абсолютна кількість моноцитів у лейкограмі рідко перевищує 10%. Кількість базофілів трохи підвищена.

Таблиця 10. Критерії ВООЗ для встановлення діагнозу аХМЛ (BCR-ABL1⁻)

Лейкоцитоз у периферичній крові, обумовлений збільшенням кількості нейтрофілів і їх попередників (примієлоцитів, мієлоцитів, метамієлоцитів), що становлять $\geq 10\%$ лейкоцитів
Дисгранулоцитопоз, який може включати аномальну глибчатість хроматину
Відсутність або мінімальна абсолютна кількість базофілів (зазвичай <2% загальної кількості лейкоцитів)
Відсутність або мінімальна абсолютна кількість моноцитів (<10% загальної кількості лейкоцитів)
Гіперклитинність кісткового мозку з проліферацією гранулоцитів і дисплазією гранулоцитів, з ознаками або без ознак дисплазії в клітинах еритробластичного й мегакаріоцитарного рядів
<20% бластів у крові й кістковому мозку
Відсутність доказів перебудов генів <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> або <i>PCM1-JAK2</i>
Невідповідність критеріям ВООЗ для діагностики BCR-ABL1 ⁺ ХМЛ, ПМФ, СП, ET*

* Випадки МПН, особливо у фазі акселерації, та/або з постполіцитемією або пост-ЕТ мієлофіброзом, з вираженим нейтрофіліозом можуть симулювати аХМЛ. Для виключення аХМЛ вивчають МПН у динаміці, визначають наявність ознак МПН при дослідженні кісткового мозку та/або асоційованих з МПН мутацій (*JAK2*, *CALR* або *MPL*). Діагноз аХМЛ підтверджується за наявності мутацій *SETBP1* і *ETNK1*. Мутації *CSF3R* нечасто виявляються при аХМЛ.

Характерною рисою аХМЛ є дисгранулоцитопоз, що проявляється в наявності аномальної зернистості в цитоплазмі нейтрофілів та псевдопельгерівських лейкоцитів.

У гістологічних зрізах трепанобіоптатів кісткового мозку визначається гіперклитинність, обумовлена підвищенням вмістом зрілих і незрілих нейтрофілів. Помірно збільшена кількість бластів, але їх вміст завжди <20%. Кількість мегакаріоцитів може бути зниженою або збільшеною. У деяких з них спостерігаються диспластичні зміни. В окремих випадках клітинні елементи еритропоезу, у тому числі і з дизеритропоетичними ознаками, можуть становити до 50%. Збільшена кількість ретикулінових волокон може виявлятися в момент встановлення діагнозу або пізніше при прогресії захворювання.

За даними цитохімічного дослідження, активність лужної фосфатази, різко знижена в нейтрофілах при Рн-позитивному ХМЛ, у хворих на аХМЛ може бути низькою, не відрізняється від показників у нормі і навіть бути підвищеною. При реакції на α -нафтілацетат-естеразу й кислу неспецифічну естеразу в кістковому мозку хворих на аХМЛ виявляється більший вміст клітин моноцитарного ряду, ніж при забарвленні за Папенгеймом.

Каріотипичні аномалії виявляються у 80% хворих на аХМЛ. Найчастішими є такі аномалії, як +8 і del(20q), але зустрічаються також аномалії хромосом 13, 14, 17, 19 і 12. Зрідка в пацієнтів з аХМЛ визначається i(17q), більш властивий для ХММЛ. Майже у 30% хворих виявляються набуті мутації генів *NRAS* і *KRAS*, у деяких випадках – мутації *JAK2V617F*.

Підтип аХМЛ нині досить повно охарактеризований на молекулярному рівні, що дозволяє легше відрізнити його від ХНЛ. Якщо ХНЛ значною мірою асоційований з мутаціями генів *CSF3R*, то при аХМЛ вони зустрічаються вкрай рідко (<10%). І навпаки, аХМЛ асоціюється з мутаціями генів *SETBP1* та/або *ETNK1* майже у третині пацієнтів.

Ювенільний мієломоноцитарний лейкоз – агресивне клональне неопластичне захворювання кровотворної тканини, що зустрічається в немовлят або в дитячому віці й характеризується переважно проліферацією клітин гранулоцитарного і моноцитарного рядів (табл. 11). Аномалії клітин еритробластичного й мегакаріоцитарного рядів, що часто виявляються при цьому, слугують непрямим підтвердженням того, що в основі розвитку лейкоемічного процесу лежить трансформація мієлоїдної стовбурової клітини кісткового мозку.

Таблиця 11. Критерії ВООЗ для встановлення діагнозу ЮММЛ (модифікація Locatelli, Niemeyer)

I. Клінічні й гематологічні ознаки (усі 4 ознаки обов'язкові) Кількість моноцитів у периферичній крові $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ Вміст бластів у периферичній крові і кістковому мозку <20% Спленомегалія Відсутність Рн-хромосоми (перебудов <i>BCR-ABL1</i>)
II. Генетичні дослідження (достатньо 1 ознака) Соматичні мутації в <i>PTPN11</i> *, або <i>KRAS</i> , або <i>NRAS</i> Клінічний діагноз на основі <i>NF1</i> або мутації <i>NF1</i> Спадково обумовлені мутації <i>CBL</i> або втрата гетерозиготності <i>CBL</i> **
III. У хворих без генетичних змін, окрім перерахованих клінічних і гематологічних ознак, мають бути дотримані такі критерії: • Моносомія 7, або будь-які інші хромосомальні аномалії, або щонайменше 2 з таких критеріїв: – збільшення з віком вмісту гемоглобіну F – мієлоїдні й еритроїдні клітини-попередники в мазках периферичної крові – гіперчутливість до гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора при дослідженні колоній – гіперфосфорилування <i>STAT5</i>
* Спадково обумовлені мутації (вказують на синдром Noonan) мають бути виключені. ** Рідкісні випадки, пов'язані з мутаціями в сайтах гетерозиготності.

Захворюваність на ЮММЛ – приблизно 0,13 на 100 тис. дитячого населення. ЮММЛ становить 2-3% усіх випадків лейкозів у дітей або 20-30% усіх випадків мієлодиспластичних і мієлопроліферативних захворювань у пацієнтів до 14 років. Основними клінічними проявами захворювання є анемія, спленомегалія, гепатомегалія (75%), лімфаденопатія (у 20% хворих), шкірні прояви у вигляді висипання, обумовлені лейкоемічними інфільтраціями, специфічні прояви депігментації шкіри. У частини хворих відзначається гарячкова реакція, симптоми тонзиліту або бронхіту, ознаки геморагічного діатезу.

Клінічні прояви у хворих на ЮММЛ часто нагадують ті, що спостерігаються при інфекційних захворюваннях, викликаних вірусом Епштейна-Барр, цитомегаловірусом, вірусом герпесу людини 6 типу тощо. Уже на початку захворювання значно зменшується кількість тромбоцитів (до $40 \times 10^9/\text{л}$). Загальна кількість лейкоцитів у крові, як правило, збільшена, але нижче, ніж при Рн⁺ ХМЛ і коливається в межах $25-35 \times 10^9/\text{л}$. Лише у 5-10% хворих вміст лейкоцитів у крові $>100 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитоз обумовлений збільшенням кількості нейтрофілів, лейкоцитів і моноцитів.

У лейкограмі виявляються незрілі форми гранулоцитів, у тому числі мієлоцити і примієлоцити. Може визначитися підвищена кількість базофілів. У мазках периферичної крові можуть виявлятися незрілі клітини еритробластичного ряду, кількість яких збільшується при прогресії захворювання. Зустрічаються окремі плазматичні клітини й імунобласти. Сумарний вміст бластних клітин і промоноцитів у периферичній крові завжди <20%.

Кістковий мозок є гіперклитинним, містить збільшену кількість бластів (до 10-15%), незрілих і зрілих гранулоцитів. Моноцити становлять 5-10% від загальної кількості мієлокаріоцитів, але в окремих хворих їх вміст може бути підвищений до 30%. Вміст бластів і промоноцитів <20%. У деяких випадках у клітинах гранулоцитарного й еритробластичного рядів можуть виявлятися нерізко виражені диспластичні зміни (псевдопельгерівські лейкоцити, гіпогрануляція цитоплазми нейтрофілів, мегалобластичні зміни в клітинах еритробластичного ряду). Вміст мегакаріоцитів, як правило, знижений, ознаки дисплазії в клітинах мегакаріоцитарного ряду спостерігаються рідко.

Вогнища лейкоемічної інфільтрації, представлені трансформованими клітинами гранулоцитарного й моноцитарного рядів, виявляються також у поверхневих і глибоких шарах шкіри і в легенях.

Майже у 90% хворих спостерігаються мутації генів *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL* або *NF1*. При аналізі каріотипу майже у 20% хворих на ЮММЛ виявляється моносомія 7 хромосоми, у 10% пацієнтів – інші аномалії.

У цілому діагностичні критерії ЮММЛ включають клінічні й гематологічні ознаки, дані цитогенетичних і молекулярно-генетичних досліджень і деякі додаткові умови. До перших належать: кількість моноцитів у периферичній крові $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$, вміст бластів у крові і кістковому мозку <20%, наявність спленомегалії, відсутність Рн-хромосоми (перебудов *BCR-ABL1*). Щодо генетичних аномалій, достатньо наявності однієї з таких: мутації генів *PTPN11*, або *KRAS*, або *NRAS*.

Критерії третьої групи повинні використовуватися при діагностиці ЮММЛ у хворих за відсутності молекулярно-генетичних змін: наявність моносомії 7 або інших аномалій хромосом і принаймні двох таких: вміст гемоглобіну F, що збільшується з віком, визначення в мазках крові мієлоїдних і еритроїдних клітин-попередників, гіперчутливість до гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора при дослідженні колоній, гіперфосфорилування *STAT5*.

МДН/МПН з кільцевими сидеробластами і тромбоцитозом. Раніше ця форма відома як РАКС-Т. Характеризується рефрактерною анемією, дизеритропоезом у кістковому мозку з наявністю кільцевих сидеробластів і мегакаріоцитів з ознаками, що спостерігаються при первинному мієлофіброзі й есенціальній тромбоцитемії. Основою для виділення МДН/МПН-КС-Т як самостійної нозологічної форми слугує часта асоціація з мутаціями генів *SF3B1* (з якими, у свою чергу, пов'язана наявність кільцевих сидеробластів). При МДН/МПН-КС-Т мутації *SF3B1* часто поєднуються з мутаціями *V617F* генів *JAK2* і рідше (<10%) – з мутаціями *CALR* і *MPL* (табл. 12).

Таблиця 12. Критерії ВООЗ для встановлення діагнозу МДН/МПН-КС-Т

Анемія, асоційована з дисплазією клітин еритробластичного ряду з мультилінійною дисплазією або без неї, $\geq 15\%$ кільцевих сидеробластів*, <1% бластів у периферичній крові і <5% бластів у кістковому мозку Тривалий тромбоцитоз із кількістю тромбоцитів $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ Наявність мутації <i>SF3B1</i> або, за відсутності мутації <i>SF3B1</i> , згадок в історії хвороби на нещодавню цитотоксичну терапію або лікування з використанням фактора росту, які обумовлюють мієлодиспластичні/мієлопроліферативні ознаки**
Відсутність злитного генів <i>BCR-ABL1</i> , перебудов <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> або <i>PCM1-JAK2</i> Відсутність t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21;q26) або del(5q) Відсутність в історії хвороби попередніх МПН, МДН (за винятком МДН-КС) та інших типів МДН/МПН
* Має бути щонайменше 15% КС, навіть у випадках, коли виявляються мутації <i>SF3B1</i> . ** Діагноз МДН/МПН-КС-Т значною мірою підтверджується за наявності мутації <i>SF3B1</i> разом з мутаціями генів <i>JAK2V617F</i> , <i>CALR</i> або <i>MPL</i> .

Мієлодиспластичне/мієлопроліферативне новоутворення неклаксифіковане. Діагноз МДН/МПН-Н встановлюється у хворих за наявності клініко-лабораторних і морфологічних ознак, властивих як для МДС, так і для мієлопроліферативних захворювань, але за відсутності критеріїв, що дозволяють віднести їх до зазначених вище форм МДН/МПН (ХММЛ, аХМЛ, ЮММЛ). Характеризується неефективною проліферацією диспластичних клітин однієї з ліній мієлопоезу. Діагностування МДН/МПН-Н має важливе клінічне значення, бо визначає вибір терапії.

При захворюванні вражаються селезінка, печінка, є вогнища лейкоемічної інфільтрації в інших органах. При дослідженні крові визначається анемія з ознаками макроцитозу або без них. Результати лабораторних досліджень при встановленні діагнозу МДН/МПН-Н мають бути такими.

• Наявність клінічних, лабораторних і морфологічних ознак, властивих одній із форм МДН (МДН з ознаками однолінійної дисплазії, МДН з кільцевими сидеробластами, МДН з мультилінійною дисплазією, МДН з надлишком бластів), <20% бластів у крові й кістковому мозку.

• Виражені ознаки мієлопроліферативного процесу: кількість тромбоцитів $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ поєднується з проліферацією мегакаріоцитів, або кількість лейкоцитів $\geq 13 \times 10^9/\text{л}$; наявність або відсутність вираженої спленомегалії.

• Відсутність в анамнезі хворого вказівок на раніше діагностоване МПН або МДН.

• Відсутність даних щодо проведеної терапії цитотоксичними препаратами або ростовими факторами, які могли б пояснити появу мієлодиспластичних або мієлопроліферативних ознак. Відсутність Рн-хромосоми або злитного генів *BCR-ABL1*, t(3;3)(q21;q26), del(5q) або inv(3)(q21;q26).

• Наявність захворювання, що виникло *de novo*, зі змішаними мієлопроліферативними і мієлодиспластичними ознаками, що не дають можливості віднести його до тієї або іншої категорії МДН, МПН або МДН/МПН.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2017 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 26002053157539 в ПАТ «ПРИВАТБАНК», МФО 321842,
код ЄДРПОУ 40250878

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Телефон відділу передплати: (044) 364-40-28.

E-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		МФО банку:	
								ТОВ «Агентство Медичний проект «Здоров'я України»		ПАТ «ПРИВАТБАНК»		2 6 0 0 2 0 5 3 1 5 7 5 3 9		3 2 1 8 4 2	
Призначення та період платежу:		Платник:		Контролер:		Бухгалтер:		Касир:		Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		МФО банку:	
										4 0 2 5 0 8 7 8		2 6 0 0 2 0 5 3 1 5 7 5 3 9		3 2 1 8 4 2	
Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		МФО банку:	
								ТОВ «Агентство Медичний проект «Здоров'я України»		ПАТ «ПРИВАТБАНК»		2 6 0 0 2 0 5 3 1 5 7 5 3 9		3 2 1 8 4 2	
Призначення та період платежу:		Платник:		Контролер:		Бухгалтер:		Касир:		Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		МФО банку:	
										4 0 2 5 0 8 7 8		2 6 0 0 2 0 5 3 1 5 7 5 3 9		3 2 1 8 4 2	

Повідомлення

Квитанція

Анкета читателя

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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

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

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

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

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

Подпись

Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли Вам тематический номер

«Онкология, гематология, химиотерапия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов Вам хотелось бы видеть?

Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера

«Онкология, гематология, химиотерапия»?

На какую тему?

Является ли наше издание эффективным для повышения Вашей

врачебной квалификации?

Додає
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

А.М. Кваченюк, д. мед. н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; Д.В. Рейзін, Київська міська клінічна лікарня № 8

Сучасний стан діагностики та лікування медулярного раку щитоподібної залози

Останніми роками особливу увагу онкологів привертає така морфологічна форма злоякісних пухлин, як медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ). Цьому, безсумнівно, сприяють досягнення, пов'язані з розшифровкою генетичних основ тиреоїдного канцерогенезу, і перш за все з вивченням походження МРЩЗ, зокрема його форм.

МРЩЗ уперше згадувався в літературі як «злоякісний зоб з амілоїдом» у 1906 р. У 1959 р. захворювання було описане з гістологічної точки зору. У 1968 р. англійський гістолог Е. Пірс запропонував концепцію існування в організмі APUD-системи – особливої високоорганізованої дифузної системи клітин, специфічною функцією якої є продукція біогенних амінів і пептидних гормонів. Будь-який тип клітин, що належить до APUD-системи, може слугувати джерелом розвитку пухлини.

Причини виникнення пухлин, які виходять із клітин APUD-системи та мають гормональну активність, донині не з'ясовані. Встановлено, що в низці випадків ці пухлини мають сімейно-спадковий характер. Серед усіх апудом МРЩЗ вирізняється своєрідною гістологічною будовою і клінічним перебігом. Відомо, що МРЩЗ розвивається з парафолікулярних С-клітин щитовидної залози (ЩЗ), які є частиною APUD-системи, синтезують кальцитонін і походять з неврального гребінця. У деяких випадках пухлина має здатність секретувати й інші пептидні гормони (про-стагландини, гістамін, серотонін, адренкортикотропний гормон тощо).

За даними різних авторів, захворюваність на МРЩЗ становить 3-15% від усіх злоякісних новоутворень ЩЗ. Розрізняють спорадичну і спадкову форми МРЩЗ. Спорадична становить 70-80% випадків МРЩЗ, спадкова – 20-30%. Ці форми мають суттєві відмінності за особливостями походження, клінічними проявами тощо. Співвідношення чоловіків і жінок при спорадичному виникненні пухлини становить 1:1,4; у генетично-зумовлених випадках – 1:1.

Спорадична форма МРЩЗ розвивається у хворих віком 40-60 років і характеризується однофокусним ураженням ЩЗ. У третини пацієнтів відзначається стійка діарея, спричинена підвищеною секрецією і роботою шлунково-кишкового тракту внаслідок дії гормону, який виділяє МРЩЗ.

Спадкова форма (МЕН 2) уражає приблизно 1 із 30 000 осіб до 30 років і представлена трьома клінічними варіантами: сімейною формою МРЩЗ (СМРЩЗ) та МРЩЗ у складі синдромів множинних ендокринних неоплазій – МЕН 2А (синдром Сіпла) і МЕН 2Б. Критичним регіоном генетичної схильності для всіх цих форм вважається 10 хромосома. Причому приблизно у 5% уражених виявляється нова мутація. Для МЕН 2Б ця частка складає майже 50%.

МРЩЗ при синдромах МЕН 2 у носіїв специфічних мутацій гена *RET* розвивається з вірогідністю до 100% і є найчастішою причиною летальності.

СМРЩЗ успадковується за автосомно-домінантним типом і становить 25% від усіх захворювань МРЩЗ. Ця форма найчастіше буває односторонньою і має найсприятливіший перебіг. Нині СМРЩЗ розглядається як варіант синдрому МЕН 2А, за якого у багатьох поколінь єдиним проявом є МРЩЗ, але в подальшому не виключається й розвиток феохромоцитом чи гіперпаратиреозу.

Синдром Сіпла є найпоширенішим серед МЕН 2, характеризується двобічним ураженням ЩЗ або С-клітинною гіперплазією, феохромоцитомою (до 50% хворих) і гіперпаратиреозом (20-30%) і сягає понад 90%. Ця форма МРЩЗ вирізняється агресивністю, пенетрантністю якої становить 100%, і найчастіше розвивається в осіб молодше 30 років.

Найагресивніший перебіг МРЩЗ при синдромі МЕН 2Б спостерігається майже у 5% випадків та зазвичай виникає в пацієнтів віком до 5-10 років. Особливості фенотипу – виникнення в дітей до 1-річного віку. При цьому особи чоловічої і жіночої статі уражаються з однаковою частотою. На момент діагнозу ранні регіонарні метастази виявляють у 80% пацієнтів, а віддалені – у 20%. Характерною ознакою цього синдрому є множинні слизові гангліоневроми й деформація скелета, як і при синдромі Марфана.

Завдяки різноманітності форм та особливостям фенотипу МРЩЗ характеризуються швидкою маніфестацією – ростом первинної пухлини, раннім метастазуванням, швидкою генералізацією захворювання.

Виходячи з аналізу літературних даних, для клініцистів украї важливою є своєчасна диференціація спорадичних та спадково-генетичних форм МРЩЗ для більш ретельного скринінгу родини хворого. Враховуючи високу смертність

від СМРЩЗ, вважаємо, що існує необхідність більш радикального лікування хворого (більший об'єм втручання, ніж рекомендовано у протоколах) та виконання в разі генетичного підтвердження навіть профілактичного хірургічного лікування родини. Лікування спорадичних форм, на нашу думку, може бути менш агресивним та спиратися на клінічну стадію, пухлинні маркери й перебіг хвороби, що і стало метою цієї роботи.

Діагностика МРЩЗ, метастазів та виявлення резидуальної пухлини або рецидиву захворювання

Діагностика МРЩЗ й оцінка поширеності пухлинного процесу здійснюються на доопераційному етапі і доповнюються в процесі хірургічного лікування при експрес-гістологічному дослідженні пухлини і регіонарних лімфатичних колекторів, а також імуногістохімічному дослідженні видаленого препарату в післяопераційному періоді.

Клінічна діагностика (особливо при МЕН 2) базується на даних анамнезу, скаргах, виявленні специфічних симптомів. Низка авторів підкреслюють важливість ретельного обстеження ЩЗ (змін контурів ЩЗ, щільності пухлини, темпів росту), зокрема під час профоглядів та поліклінічних прийомів ендокринологом.

Наразі основними методами діагностики МРЩЗ є ультразвукове дослідження (УЗД), тонкогалькова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ), визначення кальцитоніну в сироватці крові, молекулярно-генетичні дослідження.

Важливим діагностичним етапом є доопераційне виявлення метастазів, оскільки, за даними деяких авторів, метастази в лімфатичних вузлах при МРЩЗ спостерігаються більш ніж у 75% пацієнтів. Крім того, згідно з останніми клінічними рекомендаціями, саме виявлення регіонарного метастазування є показанням для розширення оперативного прийому. Також досі не досліджено вплив профілактичних втручань на регіонарних колекторах лімфовідтоку на частоту рецидивування та виживаність хворих залежно від клінічної стадії захворювання.

Ультразвукова діагностика

При УЗД МРЩЗ виявляються гіпоехогенні ділянки неоднорідної структури з чіткими контурами, у 75-90% – з дрібними крапковими гіперехогенними включеннями. Ці включення корелюють з відкладенням кальцію, який оточений амілоїдом, що є наслідком підвищеної секреторної активності С-клітин. Збільшення інтенсивності ехосигналів, відбитих від ділянки тканини МРЩЗ, пов'язують з реактивним фіброзом, наявністю осередків окостеніння, відкладенням мікро-/макрокальцифікатів тощо. При УЗД осередків медулярного раку в основному візуалізуються ознаки, характерні для інших типів раку ЩЗ: гіпоехогенні зони різного розміру й форм з осередками підвищеної акустичної щільності та нерівними контурами з характерною особливістю – солідна будова.

За даними S. Lee та співавт. (2010), для МРЩЗ характерними є часті кістозні зміни та їх значний розмір. Проте низька специфічність УЗД МРЩЗ унеможливає диференційну діагностику його видів, а також виявлення найменших лімфатичних метастазів.

Деякі дослідники вважають, що на підставі вивчення співвідношень гіпоехогенних зон і ділянок з різко підвищеною інтенсивністю ехосигналів можна визначити стадію розвитку МРЩЗ.

Зростання акустичної щільності ЩЗ, а також поява гіперехогенних локусів без чітких меж у шийних лімфатичних вузлах свідчать про наявність метастазів МРЩЗ. Враховуючи, що ультразвукові критерії ураження лімфатичних вузлів не досить специфічні, лікар-сонографіст повинен мати високу кваліфікацію.

Саме через неспецифічність низки УЗ-критеріїв для визначення стадії процесу існує нагальна потреба в комплексній оцінці поширення пухлини, перш за все за допомогою онкологічних маркерів (кальцитоніну, раково-ембріонального антигена – РЕА).

Тонкогалькова аспіраційна пункційна біопсія

Основним методом, що дозволяє верифікувати діагноз, вважають прицільну ТАПБ вузла ЩЗ або ж змінених лімфатичних вузлів під контролем УЗД з подальшим цитологічним дослідженням. За умов виконання імуногістохімічних досліджень це дозволяє виявити наявність МРЩЗ до операції.

T. Chang та співавт. (2005), порівнюючи результати цитологічного й гістологічного досліджень 34 пацієнтів з доведеним МРЩЗ, відзначили 82,4% чутливість цього дослідження. Аналогічні дані отримані й іншими авторами. Проте деякі дослідники вважають, що МРЩЗ за допомогою ТАПБ з подальшим цитологічним дослідженням можна встановити лише у 32%. Таку різницю в показниках пояснюють тим, що при дослідженні вузлового зоба виникають складнощі у виборі вузлів для ТАПБ; неточності в діагностиці нетипових форм; при новоутвореннях розміром <5 мм не можна адекватно ані візуалізувати, ані точно відібрати біоптат. Підвищує точність діагностики визначення кальцитоніну в матеріалі, взятому з лімфатичного вузла або ж вузла ЩЗ. Таким чином, ТАПБ дозволяє верифікувати діагноз МРЩЗ, але для ретельного дослідження поширеності пухлини та оцінки можливості застосування адекватного лікування потрібно розробити комплексний алгоритм з використанням топічних і лабораторних показників.

Визначення рівня кальцитоніну в сироватці крові

Оскільки патогномонічним симптомом МРЩЗ є різке зростання кальцитоніну в сироватці крові, для достовірності встановлення діагнозу використовують визначення його рівня.

Значну діагностичну і прогностичну цінність має визначення кальцитоніну у хворих, в яких МРЩЗ верифіковано цитологічно.

Низка авторів вважають, що чутливість цього методу для діагностики МРЩЗ становить 98%. Рутинне дослідження кальцитоніну дає змогу значно поліпшити прогноз хворих на медулярний рак, виявлений на ранній стадії.

Доопераційний рівень кальцитоніну <50 пг/мл є предиктором його нормалізації в післяопераційному періоді, а отже – курабельності захворювання (у 98% випадків). При доопераційному вмісті кальцитоніну >50 пг/мл його нормалізація після операції спостерігається тільки в 41,7% випадків.

Референтні значення концентрації кальцитоніну коливаються залежно від статі, маси тіла пацієнта, рівня кальцію в крові, шкідливих звичок (куріння тощо).

Норма кальцитоніну в чоловіків порівняно з жінками вища. Machens та співавт. (2009), враховуючи наявність більшого пулу С-клітин у чоловіків, запропонували різні критерії діагностики МРЩЗ залежно від статі. Виявлено, що в жінок концентрація стимульованого кальцитоніну при пробі з пентагастрином >250 пг/мл, що означає 89% чутливість і 100% специфічність. У чоловіків 100% специфічність спостерігається при рівні стимульованого кальцитоніну 500 пг/мл, при концентрації 100 пг/мл чутливість найвища, а специфічність становить 53%.

Датськими вченими при аналізі даних 959 пацієнтів з реєстру захворювань ЩЗ при МРЩЗ було виявлено 100% чутливість кальцитонінового тесту сироватки крові та 95,3% специфічність, що підтверджує його важливу роль разом з іншими клінічними дослідженнями.

Під час діагностики МРЩЗ потрібно враховувати, що гіперкальцитоніємія може спостерігатися і при інших захворюваннях – нейроендокринних пухлинах легень та підшлункової залози, нирковій недостатності, аутоімунних захворюваннях ЩЗ, гіпергастринемії; в осіб, які застосовують інгібітори протонної помпи, зловживають алкоголем, курять; при септичних станах, а також за наявності антитіл до кальцитоніну.

Виявлено закономірність кореляції між доопераційним рівнем кальцитоніну та розміром пухлини, причому ця залежність більш виражена для сімейної форми медулярного

Продовження на стор. 58.

Сучасний стан діагностики та лікування медулярного раку щитоподібної залози

Продовження. Початок на стор. 57.

раку, аніж для спорадичного. Так, рівень кальцитоніну >1000 пг/мл відповідає середньому розміру пухлини 25 мм. Рівень кальцитоніну <1000 пг/мл є характерним для пухлин середнього розміру (7 мм), а <100 пг/мл – для пухлин розміром 3 мм. Тобто підвищений рівень кальцитоніну (як базальний, так і після стимуляції пентагастрином) корелює з розмірами пухлини та кількістю метастазів.

G. Chambon та співавт. (2011) досліджували кальцитонін у сироватці крові 2733 пацієнтів, яким було показано хірургічне лікування з приводу вузлового зоба. У 12 пацієнтів з розміром пухлини <1 см базальний рівень кальцитоніну був >10 пг/мл, у 5 з них після ТАПБ медулярний рак не виявлено. Завдяки експрес-гістологічному дослідженню під час оперативного втручання було виявлено МРЩЗ. Причому у одного з них спостерігалось метастатичне ураження лімфатичних вузлів центральної зони, а у 3 – мікрофокуси МРЩЗ у контралатеральній долі. Дослідження підтвердило необхідність проведення цього аналізу, оскільки відсутність наявності може призвести до неадекватного оперативного втручання з негативними наслідками.

За даними Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ), Італійської асоціації клінічних ендокринологів (АСЕ) та Європейської асоціації тиреоїдологів (ЕТА), оцінка рівня кальцитоніну має проводитись у всіх пацієнтів з вуловим зобом, яким показано хірургічне лікування. Проте показання та необхідність обстеження всіх пацієнтів з вуловим зобом не визначені, оскільки поширеність МРЩЗ серед таких пацієнтів низька і становить від 0,4 до 1,4%.

A. Machelns та співавт. відзначають, що віддалені метастази з'являються при передопераційних базальних рівнях кальцитоніну в сироватці крові >150 пг/мл.

Після первинного хірургічного втручання рівень кальцитоніну залишається найчутливішим тестом на виявлення пролонгації захворювання. Приховані осередки захворювання можуть не давати про себе знати протягом багатьох років, однак вірогідність проявлення пов'язана безпосередньо з поступовим підвищенням кальцитоніну.

Отже, визначати кальцитонін необхідно після хірургічного лікування хворих з метою виявлення рецидиву захворювання й метастазів.

Н.І. Бойко та співавт. у своїх дослідженнях наголошують на ефективності цього методу при обстеженні членів сім'ї з множинною ендокринною неоплазією – синдромом МЕН 2: він дозволяє діагностувати метастази в лімфовузлах середостіння, які не визначаються при ультрасонографічному обстеженні. Згідно з дослідженнями цих авторів, при множинних регіонарних і віддалених метастазах в 11 хворих був виявлений рівень кальцитоніну >100 пг/мл. Такий високий рівень гормона прогностично несприятливий для пацієнтів.

Більш вірогідним вважається визначення рівня стимульованого кальцитоніну. У здорових людей рівень базального гормона кальцитоніну <10 пг/мл. Після введення пентагастрини, який є стимулятором секреції кальцитоніну, рівень кальцитоніну <30 пг/мл відзначають у 96% здорових людей, від 30 до 50 пг/мл – у 4%. Тест вважається позитивним, якщо рівень кальцитоніну після введення стимулятора становить у чоловіків >110 пг/мл, у жінок >30 пг/мл. Отже показник кальцитоніну 30-100 пг/мл є сумнівним і може свідчити про С-клітинну гіперплазію та МРЩЗ, а рівень стимульованого кальцитоніну >100 пг/мл констатує МРЩЗ.

Все більшого значення набуває кальцієвий тест: внутрішньовенно вводять 2 мг глюконату кальцію на кілограм маси тіла і визначають кальцитонін через 5 і 10 хв. Тест вважають позитивним, якщо рівень кальцитоніну після введення стимулятора у чоловіків >190 пг/мл; у жінок >130 пг/мл.

Найбільш ефективною є стимуляція кальцитоніну з одночасним введенням пентагастрини та іонів кальцію 0,5 і 2 мг/кг відповідно. Кальцитонін визначають через 1, 2 і 5 хв. Тест вважають позитивним, якщо рівень кальцитоніну після введення стимулятора становить у чоловіків >350 пг/мл через 1 або 2 хв і >244 пг/мл через 5 хв, у жінок >94 пг/мл через 1 або 2 хв і >76 пг/мл через 5 хв. Ці методи нині широко використовують для скринінгу з метою виявлення сімейного МРЩЗ.

Дані досліджень, проведених низкою авторів з виявлення інформативності визначення кальцитоніну в матеріалі, отриманому при ТАПБ, суперечливі. Одні автори заявляють про 100% чутливість та специфічність цього методу в діагностиці МРЩЗ, інші не бачать переваг.

У всіх пацієнтів з діагнозом МРЩЗ необхідно визначати рівень не лише кальцитоніну, а й РЕА. Проте слід враховувати, що цей показник підвищений не тільки при МРЩЗ, а й при багатьох інших захворюваннях, до яких належать рак товстого кишечника, доброякісні і злроякісні пухлини шлунку, легені, грудної залози, яєчника. На його величину впливають шкідливі звички (куріння тощо), наявність інфекційного процесу, панкреатит і цироз печінки. Швидкість наростання рівня пухлинних маркерів як кальцитоніну, так і РЕА може бути додатковим прогностичним параметром щодо поширеності пухлинного процесу. Є твердження, що за показниками РЕА та результатами комп'ютерної томографії (КТ) вірогідність виявлення МРЩЗ становить >95%.

Таким чином, за зниженням рівня кальцитоніну в післяопераційному періоді роблять висновки про радикальність проведеного лікування; його підвищення свідчить про наявність рецидиву або метастазування. Але донині залишається недостатньо вивченим значення рівня кальцитоніну в діагностиці післяопераційного локального рецидиву та дисемінації процесу.

Молекулярно-генетичне дослідження гена RET та його мутації
Роль спадкового компонента в розвитку МРЩЗ стала безсумнівною з відкриттям гермінальної мутації в протоонкогені RET.

На сьогодні розроблений алгоритм діагностики МРЩЗ, молекулярно-генетичні методи якого дозволяють не тільки встановити характер мутаційних змін та підтвердити діагноз, а і, зважаючи на спадковий характер МРЩЗ, простежити можливу трансмісію мутації у сім'ї хворого і вчасно виконати тиреоїдектомію як превентивний захід.

Цьому обстеженню підлягають усі хворі на МРЩЗ, оскільки у 4-10% пацієнтів, навіть з негативним сімейним анамнезом, можна виявити RET-мутацію.

Скринінгові обстеження передбачають збір анамнезу, генетичний аналіз RET-протоонкогена за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або ж прямого секвенування ДНК лімфоцитів крові у всіх хворих на МРЩЗ. Якщо не виявлена RET-мутація, негативний сімейний анамнез і відсутні фенотипічні ознаки, характерні для МЕН 2Б, обстеження родичів пацієнта не здійснюють. Проте майже в 3% випадків спадкового МРЩЗ при генетичному обстеженні не вдається виявити мутацію в гені RET.

На сьогоднішній день у світовій літературі описано більше 50 гермінальних мутацій гена RET, що виявляються у 97% пацієнтів з МЕН 2А, 95% з МЕН 2Б і 86% з СМРЩЗ. Клінічною агресивністю і ранніми строками маніфестації вирізняється спадковий МРЩЗ, близько 90% усіх мутацій розташовані в 609, 611, 618, 620, 630, 634 і 918 кодонах, причому в усіх випадках мова йде про заміну цистеїну на серин. У 60% пацієнтів мутації локалізуються у 618 і 620 кодони екзона 10 і у 30% – у 634 кодони екзона 11. У носіїв мутації в кодони 634 необхідно ретельно відстежувати пухлини парашотоподібних залоз та/або наднирників. До 10% мутацій розташовані в екзонах 13 (768, 790, 791 кодони), 14 (кодони 804, 844) і 15 (кодон 891), що кодують структуру внутрішньоклітинного домену рецептора. Є повідомлення щодо рідкісних мутацій – дуплікація 9 пар основ в екзоні 8 і заміна гліцину на цистеїн в домені кодона 533, екзон 8 при СМРЩЗ.

СМРЩЗ діагностують лише в тому випадку, коли в родині налічується більше 10 носіїв RET-мутацій (хворих і клінічно здорових), причому декілька носіїв старші 50 років і в жодного з них немає інших компонентів синдрому МЕН, крім МРЩЗ.

Більшість мутацій, обумовлених розвитком МЕН 2А, локалізуються в 634 кодони екзона 11 – про це свідчить 70-87% усіх спостережень. Крім цього, при МЕН 2А мутації можуть мати місце у 609, 611, 618 і 620 кодонах екзона 10. У поодиноких випадках при цьому синдромі описані мутації у 768, 790 і 791 кодонах екзона 13 і у 624 кодони екзона 10.

У 95% пацієнтів з МЕН 2Б ідентифіковані мутації в 918 кодони. Предиктором розвитку метастазів у лімфатичних вузлах є носії мутації кодону 918 екзона 16: при позитивному показнику 80-100%, а в пацієнтів віком >20 років – 50%.

Нечасті мутації призводять до зміни структури внутрішньоклітинного домену в 883 кодони екзона 15, 912, 918 і 922 кодонах екзона 16, у 768 кодони екзона 13 і у 804, 806 кодонах екзона 14.

Перебудова у 609, 618 або 620 кодонах спостерігається при поєднанні синдрому МЕН 2А і СМРЩЗ з хворобою Гіршпрунга.

ЕТА розробила класифікацію мутації гена RET, що враховує кореляцію генотипу і фенотипу. Найнесприятливіший прогноз з маніфестацією захворювання на першому році життя спостерігається в пацієнтів з мутаціями 918, 883 та мутаціями біля 804 кодона, що лежать в основі синдрому МЕН 2Б (група ризику D). Мутацію у 634 кодони синдрому МЕН 2А відносять до групи ризику С. Ця мутація також характеризується раннім початком і агресивним перебігом МРЩЗ. Решта мутацій вирізняються більш сприятливим прогнозом з маніфестацією через 20 років.

Т.П. Казубська та співавт. проаналізували взаємозв'язок між агресивністю захворювання (фенотипом) і позицією мутації в гені RET. Серед родичів хворих з МЕН 2А пряме тестування гена RET виявило 8 безсимптомних носіїв гермінальних мутацій цього гена в пацієнтів віком від 3,5 до 42 років. Виявленим носіям мутації гена RET було запропоноване і 6 з них виконане профілактичне хірургічне втручання. Післяопераційне спостереження від 1,5 до 8 років (у середньому 4,8 року) показало, що тиреоїдектомія, виконана на доклінічному рівні захворювання, дозволяє уникнути метастазування, що свідчить про більш сприятливий перебіг захворювання. Проведений клініко-генетичний аналіз хворих з 18 родин з діагнозом МРЩЗ дозволив диференціювати у 4 з них синдром МЕН 2А, у 6 – синдром МЕН 2Б і у 3 – сімейний МРЩЗ. Вік клінічної діагностики МРЩЗ при цих синдромах коливався і в середньому становив при МЕН 2А –

25 років, при МЕН 2Б – 8,6 року, а при сімейному МРЩЗ – 30 років.

У.В. Румянцева та співавт. обстежили 56 хворих на МРЩЗ і 45 їхніх родичів. Усім пацієнтам з метою виключення спадкової природи захворювання виконані молекулярно-генетичне дослідження на наявність гермінальних точкових мутацій в екзонах 10, 11, 13, 14, 15, 16 RET-онкогена. Мутації гена RET виявлені у 33 осіб: у 16 хворих на МРЩЗ, у 3 із них з клінічно діагностованим спорадичним раком і у 17 родичів. Виявлені RET-мутації локалізовані в кодони 634 у 21 випадку, у кодони 620 – у 7, у кодони 791 – у 2, у кодонах 611, 804 і 918 – по 1 випадку. У результаті порівняльного аналізу простежена залежність клініко-морфологічних особливостей медулярної карциноми від локалізації RET-мутації.

Навіть за неможливості виконання генетичного скринінгу медулярної карциноми і синдрому МЕН 2 застосування клініко-генеалогічного методу, ретельний збір загальної й сімейного анамнезу пацієнтів, використання лабораторного контролю кальцитоніну, паратгормона, кальцію, катехоламінів крові, підвищення точності морфологічної діагностики за допомогою імуноцитологічної реакції на кальцитонін дозволяють суттєво поліпшити ефективність діагностики МРЩЗ, верифікувати до операції спадкову і спорадичну форми захворювання, активно виявляти хворих родичів, своєчасно виконувати радикальні втручання при МРЩЗ і синдромі МЕН 2.

Генетичне тестування мутацій гена RET відкриває можливості допологової діагностики синдрому МЕН 2 у сім'ях з високим ризиком народження хворої дитини.

Отже, генетичний скринінг має стати невід'ємною складовою рутинного алгоритму обстеження при підозрі на спадковий характер захворювання, а виявлення взаємозв'язку генотипу й фенотипу при цій патології повинно враховуватися при виборі клінічної тактики ведення пацієнтів.

Інші методи діагностики

У виявленні МРЩЗ можуть допомогти дані оглядової рентгенографії та КТ ший, оскільки як первинна, так і вторинна метастатична пухлина мають схильність до розвитку кальцифікатів.

Як стверджує більшість авторів, доопераційний рівень кальцитоніну >400 пг/мл потребує візуалізації ший і грудної клітки за допомогою КТ з контрастуванням, а також магнітно-резонансної томографії (МРТ) черевної порожнини. Від виявлення кальцифікатів залежать тактика й необхідність хірургічного втручання, оскільки пацієнтів з віддаленими метастазами розглядають як некурабельних.

При базальному рівні кальцитоніну в сироватці крові 15000 пг/мл та діаметрі первинної пухлини 50 мм імовірність виявлення віддалених метастазів радіографічним методом перевищує 50% і збільшенням його рівня >100000 пг/мл сягає 100%.

КТ належить до чутливих методів променевої діагностики метастатичного ураження легені, лімфатичних вузлів і середостіння.

Оскільки віддалені метастази уражають кістки / кістковий мозок і печінку, МРТ з контрастуванням є найчутливішим методом для їх виявлення.

Протонна емісійна томографія (ПЕТ) із фтордезоксиглюкозою є більш чутливою, ніж КТ, при виявленні метастазів лімфовузлів ший та середостіння і може бути включена до діагностичного алгоритму.

Для первинної діагностики пухлини, а також для спостереження за перебігом МРЩЗ застосовують поєднання метаболічних (^{99m}Tc(V)-DMSA) і рецепторних (¹¹¹In-DTPA-[D-PheI-pentetreotide]) радіофармацевтичних препаратів (РФП), які є чутливими при візуалізації.

Для виявлення метастатичних уражень лімфатичних вузлів ший і середостіння, що характеризуються більш повільним темпом прогресування, найінформативнішими є зображення з ¹¹¹In-октретидом, а також ¹³¹I-мета-йодо-бензилгланідом (¹³¹I-MIBG), які мають здатність зв'язуватись із рецепторами соматостатину С-клітин.

ПЕТ або ПЕТ/КТ з РФП – ¹⁸F-фтордопаміном є більш чутливою при швидко прогресуючому процесі, що відповідає 100% чутливості у пацієнтів з базальним кальцитоніном >150 пг/мл. Найефективнішими для ПЕТ є РФП ¹⁸F-фтордопамін та ⁶⁸Ga-DOTA NОC.

Проте невеликі за розміром метастази в печінці чи легені не можуть бути виявлені, і, на жаль, жоден окремо взятий метод не забезпечує оптимальної візуалізації.

Незважаючи на значний арсенал наявних діагностичних методів і засобів, які використовуються з метою диференційної діагностики новоутворень ЩЗ, проблема діагностики МРЩЗ і донині остаточно не вирішена. Саме тому, на нашу думку, важливою є розробка критеріїв рецидивування та післяопераційного поширення пухлини з використанням рівня кальцитоніну.

Тести, рекомендовані «Сінево»

Кальцитонін/2068

Тиреотропний гормон (ТТГ)/1004

Раково-ембріональний антиген (РЕА, СЕА)/1032

Продовження в наступному номері.





СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

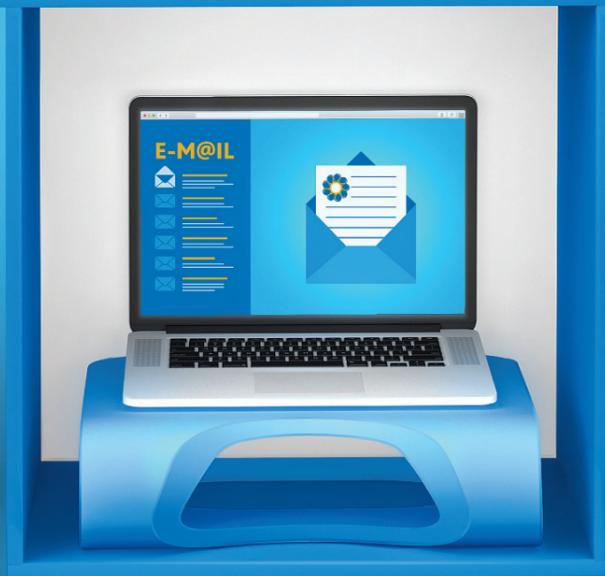
Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

CARIS MOLECULAR INTELLIGENCE®
ENABLING PRECISION MEDICINE

**Амакса Фарма представляє
найбільш комплексний
біомаркерний аналіз пухлин у світі:¹**

» Клінічно значимі біомаркери виявлені в 95% випадків

» Клінічна база даних - більше 120 тисяч наукових публікацій

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

» Складені профілі більше 70 000 пухлин



www.amaxa.ua
www.caris.amaxa.online
www.carislifesciences.com



СТАНДАРТНИЙ ПІДХІД

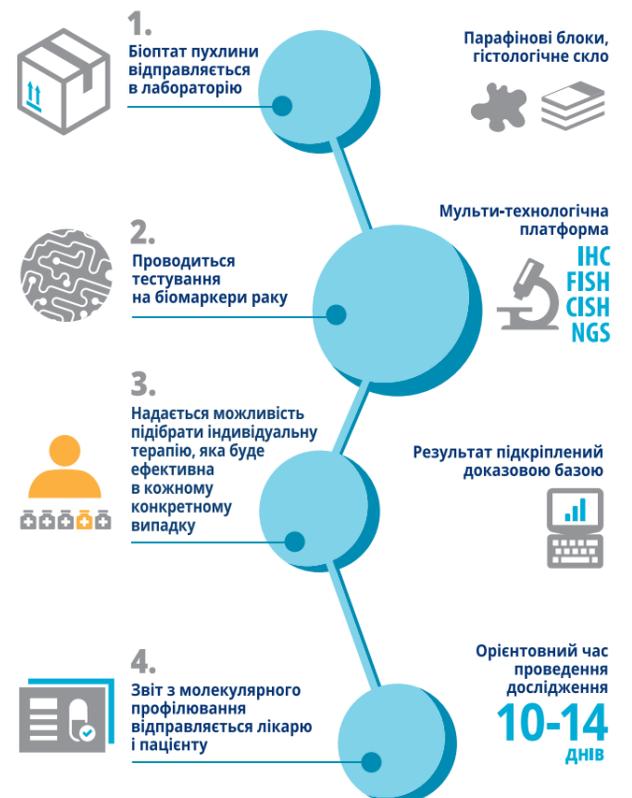


ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД

Персоналізоване лікування збільшує шанси



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.³



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.⁴



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.⁵



Паклітаксел Амакса® (Паклітаксел)

Лікування раку яєчників, раку молочної залози, прогресуючого недрібноклітинного раку легенів, саркоми Капоші хворих на СНІД.⁶



Гемцитабін Амакса® (Гемцитабін)

Лікування раку сечового міхура, раку підшлункової залози, недрібноклітинного раку легень, раку яєчників, молочної залози, раку жовчних проток.⁷



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.⁸

2015 Caris Life Sciences. Всі права захищені. TN9237 2015. ¹ Von Hoff et al, J Clin Oncol (suppl); abstr 4013. www.carislifesciences.com ² VCU Massey Cancer Center, Prince of Wales Hos (NCT02678754) ³ 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) ⁴ 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) ⁵ 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) ⁶ 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) ⁷ 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) ⁸ 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.

