



№ 5 (46)
грудень 2016 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Онкологія



Доктор медицинских наук,
профессор

Алексей Ковалев

**Что мы возьмем
с собой в 2017 год?**

Читайте на сторінці **5**



Академік НАН України

Василь Чехун

**Двадцять і шістьдесят.
Нариси до ювілею**

Читайте на сторінці **14**



Професор

Solange Peters

**Женщины-лидеры
в онкологии:
возможности и препятствия
для карьерного роста**

Читайте на сторінці **20**



Доктор медицинских наук,
профессор

Владимир Розуменко

**Диагностика и лечение
опухолей головного мозга
в Украине:
основные направления,
ресурсы и возможности**

Читайте на сторінці **57**



Академік НАН та НАМН
України

Петро Фомін

**Хірургічна тактика у хворих
на гострокровоточивий
колоноректальний рак**

Читайте на сторінці **60**

Авастин[®]

Бевацизумаб

Лечение метастатического колоректального рака, рака грудной железы, мелкоклеточного 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 адъювантной терапии, которая включала трастузумаб и препарат из группы таксанов (отдельно или в комбинации)⁷

Кселода[®]

Капецитабин

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

Мабтера[®]

Ритуксимаб

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

Перьета[®]

Пертузумаб

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

Рекормон[®] 30 000

Эпоэтин бета

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

Тарцева[®]

Эрлотиниб

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

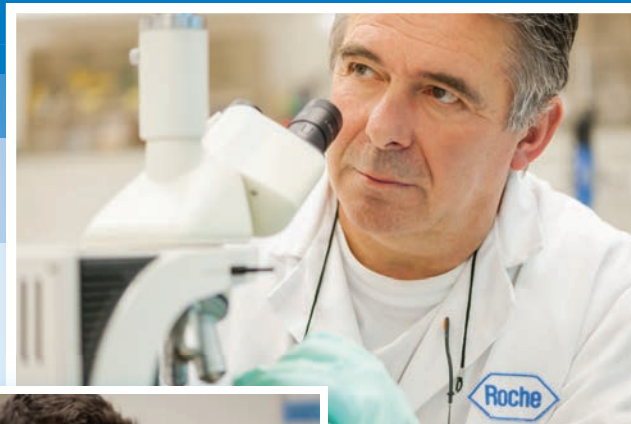
Эриведж[®]

Висмодегиб

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

Roche

Рош в онкологии: персонализированный подход к лечению



Персонализированная медицина*:

- Терапия направленного действия
- Определенная группа пациентов
- Правильное время

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

АФИНИТОР: Прерывая замкнутый круг традиционной терапии



аBC

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



аRCC

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



PNET

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

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

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

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



АФІНІТОР
таблетки
еверолімус

549945/AFI/A3/04.16/12000

Пазопаниб в лечении распространенной саркомы мягких тканей

Терапия саркомы мягких тканей (СМТ) представляет собой область значительного научного и клинического интереса. Пазопаниб является мультитаргетным ингибитором тирозинкиназ с доказанным антиангиогенным эффектом. В исследовании II фазы этот препарат продемонстрировал свою активность при лейомиосаркоме, синовиальной саркоме и других типах опухолей мягких тканей, за исключением липосаркомы. В исследовании III фазы PALETTE применение пазопаниба увеличивало выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо у пациентов с распространенной СМТ. Эффективность пазопаниба может быть увеличена за счет дальнейших исследований механизма его воздействия, изучения и внедрения рациональных комбинаций с другими препаратами, а также с учетом анализа активности у определенных групп пациентов.

Ангиогенез является ключевым фактором в развитии опухоли. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) представляют собой центральные звенья в процессе ангиогенеза, кроме того, фактор стволовых клеток (SCF) тесно связан с PDGF и участвует в некоторых других процессах, имеющих решающее значение для развития опухоли. Детальное изучение этих мишеней привело к ряду важных открытий в онкологии.

В семейство VEGF-лигандов входят плацентарный фактор роста, VEGF-B, VEGF-C и VEGF-D. Эти белки связываются с рецепторами – VEGFR (типы 1, 2, 3), причем VEGFR2 является наиболее важным рецептором VEGF-зависимого ангиогенеза. Активация сигнального пути PDGF происходит за счет связывания PDGF-лигандов (гомодимеры AA, BB, CC, DD и гетеродимер AB) с соответствующими рецепторами PDGFR (которые состоят из субъединиц α и β). Передача сигнала по этому пути инициирует пролиферацию клеток, их миграцию и дифференциацию.

SCF существует в растворимой и мембранно-связанной формах, рецептор SCF (с-Kit или CD117) при взаимодействии с SCF образует димеры и активируется с помощью механизма, сходного с таковым для PDGFR. В норме SCF регулирует кроветворение, пролиферацию и миграцию клеток. Чрезмерная активация этого пути связана с целым рядом заболеваний, таких как острый миелоидный лейкоз, системный мастоцитоз и желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST). Изучение роли SCF в патогенезе GIST, а также одобрение иматиниба в качестве терапии обусловили прорыв в разработке таргетной терапии.

Пазопаниб был выделен путем скрининга из группы соединений-ингибиторов VEGFR2; при помощи прямого ферментативного анализа подтвердилась его способность ингибировать VEGFR1-3. В дальнейших исследованиях установлено, что этот препарат воздействует не только на VEGFR2, но и на VEGFR1-3, PDGFR- α и - β , рецепторы фактора роста фибробластов 1-3, с-Kit, интерлейкин-2 рецептор, индуцируемый Т-клеточной киназой, лейкоцитспецифическую протеинтирозинкиназу и трансмембранный гликопротеиновый рецептор тирозинкиназы (C-FMS).

В исследование I фазы с эскалацией доз на первом этапе были включены 43 пациента и еще 20 – в фазу увеличения дозы (табл. 1). Плато стационарной концентрации было достигнуто при введении препарата в дозе 800 мг 1 р/день, которая была выбрана для дальнейших исследований. Как и в случае с другими антиангиогенными препаратами, самым частым побочным эффектом 3-й степени для пазопаниба была артериальная гипертензия. Помимо этого, наблюдались диарея, депигментация волос и тошнота, как правило, легкой и умеренной выраженности. Протеинурия, не связанная с азотемией, наблюдалась у 52% пациентов. По данным МРТ было выявлено значительное изменение кровотока в опухоли под воздействием пазопаниба, также прослеживалась взаимосвязь между его активностью и развитием артериальной гипертензии, что может являться потенциальным фармакодинамическим маркером. Вторичной целью данного исследования была оценка предварительной клинической активности; частичный ответ (ЧО), согласно критериям RECIST, наблюдался у 2 пациентов с почечноклеточной карциномой (ПЧК), у 1 больного с опухолью клеток островков поджелудочной железы, а длительная стабилизация заболевания – у 2 пациентов с хондросаркомой и у 1 – с GIST. Впоследствии на основе результатов рандомизированного двойного слепого исследования III фазы пазопаниб был одобрен при неоперабельной распространенной или метастатической ПЧК.

Изучение безопасности и эффективности пазопаниба при распространенной СМТ средней и высокой степени злокачественности проводилось в исследовании II фазы EORTC62043 с участием больных, которые не могли получать химиотерапию (ХТ) или получали не более двух цитостатиков на поздних стадиях заболевания. Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от типа СМТ. Первичной конечной точкой был показатель 12-недельной ВБП, вторичные конечные точки включали в себя ответ на лечение, ВБП, общую выживаемость (ОВ) и безопасность. Критерием включения больных с определенным гистологическим типом опухоли в дальнейшее исследование была 12-недельная ВБП у >40% представителей подгруппы. Изначально в этом исследовании приняло участие 142 больных (19 с липосаркомой, 42 с лейомиосаркомой, 38 с синовиальной саркомой и 43 с другими опухолями), из них 138 были включены в дальнейшее исследование. Только 5 из 19 пациентов с липосаркомой достигли первичной конечной точки – 12-недельная ВБП была достигнута у <20%, что означало прекращение дальнейших исследований для этой подгруппы. Набор пациентов в остальные подгруппы был завершен, как и планировалось; из 138 пациентов 12-недельная ВБП достигнута у 8/41 (44%) при лейомиосаркоме, 18/37 (49%) при синовиальной саркоме и 16/41 (39%) при других СМТ. Медиана ВБП составляла 91 день при лейомиосаркоме, 161 при синовиальной саркоме и 91 в группе других СМТ, медиана ОВ для этих подгрупп составила 354, 310 и 299 дней соответственно.

Наиболее частыми побочными эффектами были лейкопения (42%), анемия (75%), повышение уровня аспартатаминотрансферазы – АСТ (46%) и аланинаминотрансферазы – АЛТ (50%), протеинурия (51%), также наблюдались артериальная гипертензия (АГ), усталость, гипопигментация и тошнота. Наиболее частыми побочными эффектами 3-4 степени были

гипербилирубинемия (6,3%), АГ (7,7%) и усталость (7,7%), АГ у большинства пациентов развивалась в течение 4 недель после начала терапии пазопанибом. Перерыв в приеме препарата был необходим 60% пациентов. В связи с токсичностью 23% пациентов снизили дозу и еще 6% (9 человек) прекратили лечение (в том числе отмечено 4 случая токсичного воздействия 3-й степени на печень).

В мультицентровом международном исследовании III фазы PALETTE проводилась оценка безопасности и эффективности пазопаниба у пациентов с метастатической СМТ, ранее получавших стандартную ХТ. В исследование не были включены пациенты с эмбриональной рабдомиосаркомой, хондросаркомой, остеосаркомой, саркомой Юинга, нейроэктодермальной опухолью, GIST, злокачественной мезотелиомой и смешанной мезодермальной опухолью матки. Основной целью исследования была оценка ВБП. Вторичными конечными точками были ОВ, ВБП, частота общего ответа, время ответа и безопасность.

В исследовании PALETTE приняли участие 369 пациентов, которые рандомизированы в соотношении 2:1 в группы пазопаниба и плацебо соответственно. Средний возраст пациентов составил 55 лет, 94 участника (25%) прошли курс адъювантной или неоадъювантной ХТ. Кроме того, 342 (93%) пациента ранее получали системную терапию, а 301 (82%) – антрациклинсодержащую терапию. На момент завершения сбора клинических данных (22 ноября 2010 г.) прогрессирование заболевания наблюдалось у 106 пациентов в группе плацебо и у 168 получавших пазопаниб. На основе независимого обзора частота ответа на лечение и стабилизация заболевания отмечались у 14 (6%) и 164 (67%) больных, получавших пазопаниб, и 0 (0%) и 33 (27%) в группе плацебо соответственно (табл. 2). Средняя продолжительность ответа составила 8,4 недели, а медиана длительности ответа – 38,9 недели. Медиана ОВ достигла 12,5 мес в группе пазопаниба и 10,7 мес (8,7-12,8) в группе плацебо. Из 246 пациентов, отобранных в группу пазопаниба, только 7 не получили терапию. В общей сложности 221 пациент прекратил прием пазопаниба, в том числе 167 (70%) из-за прогрессирования заболевания, по сравнению со 118 (96%) пациентами в группе плацебо. В группе пазопаниба 34 участника прервали терапию из-за побочных эффектов (в группе плацебо – 1).

Продолжение на стр. 4.

Таблица 1. Исследования по применению пазопаниба у пациентов с СМТ

Схема терапии	Фаза	Дизайн	n	Стратификация	Уровень ответа	Медиана ВБП (мес)	Медиана ОВ (мес)	Комментарии
Пазопаниб	I	Исследование с эскалацией доз	43	-	-	-	-	Продолжительная стабилизация заболевания наблюдалась у пациентов с лейомиосаркомой, GIST и хондросаркомой
Пазопаниб	I	Rolling six	51	-	-	-	-	Частичный ответ у пациентов с гепатобластомой и десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью. Длительная стабилизация при синовиальной саркоме, альвеолярной мягкотканной саркоме, остеосаркоме, альвеолярной рабдомиосаркоме, мезенхимальной хондросаркоме, GIST, миксоаппиллярной эпендимоме
Пазопаниб + гемцитабин + доцетаксел	Ib/I	Исследование по подбору дозы	5	-	-	-	-	Исследование неоадъювантной терапии; остановлено из-за недостаточной выборки пациентов и значительной токсичности
Пазопаниб	II	Параллельное, двухэтапное	Всего 142, приняли участие 138	Из 138 больных: • липосаркома – 19; • лейомиосаркома – 41; • синовиальная саркома – 37; • другие – 41	12/138=9% 3/19=16% 1/41=2% 5/37=14% 3/41=7%	2,9 3,2 5,7 3,2	7 12,6 11,1 10,7	Все пациенты ранее получали химиотерапию; ВБП и ОВ сообщались в днях, конвертация 1 мес=28 дней; во всех группах, кроме липосаркомы, терапия успешна
Пазопаниб в сравнении с плацебо	III	Рандомизированное, 2:1	369	Пазопаниб – 246; плацебо – 123	14/246=6% 0/123=0%	4,6 1,6 OP 0,3; p=0,0001	12,5 10,7 OP 0,86; p=0,25	Исследование PALETTE

Пазопаниб в лечении распространенной саркомы мягких тканей

Продолжение. Начало на стр. 3.

Таблица 2. Медиана ВБП у пациентов с СМТ, которые ранее получали химиотерапию (результаты независимого обзора)				
Все пациенты	Плацебо (n=123)	Пазопаниб (n=246)	Коэффициент риска (95% ДИ)	p
Медиана ВБП, недели (95% ДИ)	7 (4,4-8,1)	20 (17,9-21,3)	0,35 (0,26-0,48)	<0,001
Лейомиосаркома	n=49	n=109		
Медиана ВБП, недели (95% ДИ)	8,1 (7,6-9,3)	20,1 (13,3-23,1)	0,37 (0,23-0,6)	<0,001
Синовиальная саркома	n=13	n=25		
Медиана ВБП, недели (95% ДИ)	4,1 (3,7-8,9)	17,9 (8,9-27,1)	0,43 (0,19-0,98)	0,005
Другие варианты СМТ	n=61	n=112		
Медиана ВБП, недели (95% ДИ)	4,3 (4,0-7,9)	20,1 (13-27,1)	0,39 (0,25-0,6)	<0,001
Количество курсов системной терапии перед включением в исследование				
0-1 курс	n=52	n=110	–	–
Медиана ВБП, недели (95% ДИ)	7,6 (4,3-9,1)	24,7 (19,6-27,4)	0,31 (0,19-0,5)	<0,001
≥2 курсов	n=71	n=136		
Медиана ВБП, недели (95% ДИ)	6,1 (4,3-8,1)	18,9 (11,9-20,1)	0,39 (0,26-0,57)	<0,001

Анализ исследования PALETTE показал, что лучший функциональный статус, меньшая длительность системной терапии, более низкая степень злокачественности опухоли, а также нормальный исходный уровень гемоглобина являются предикторами достижения более длительной ВБП. Пол, возраст, гистологический тип саркомы, наличие метастазов в печени не влияло на результаты лечения. Во всех исследуемых группах (при лейомиосаркоме, синовиальной саркоме или других СМТ) пазопаниб показал преимущество в ВБП по сравнению с плацебо.

Наиболее частыми побочными эффектами в группе пазопаниба были: усталость (65%), диарея (58%), тошнота (54%), потеря массы тела (48%), АГ (41%), снижение аппетита. Самыми распространенными побочными эффектами 3-4 степени (≥5%) в группе пазопаниба были усталость, АГ, снижение аппетита, одышка и диарея. Наиболее частым изменением, выявляемым лабораторно, было увеличение концентрации ферментов печени: повышение уровня АЛТ и АСТ в 10 и 8% случаев соответственно.

Также отмечены побочные эффекты, ранее не наблюдавшиеся в клинических испытаниях у пациентов с распространенной ПКК: пневмоторакс, венозная тромбоэмболия, снижение фракции выброса левого желудочка. Венозная тромбоэмболия отмечалась у 3 (2%) пациентов в группе плацебо и 13 (5%) в группе пазопаниба. Пневмоторакс – у 8 пациентов (3%), принимавших пазопаниб, и у 1 (1%) в группе плацебо. Снижение фракции выброса левого желудочка наблюдалось у 3 (2%) пациентов, принимавших плацебо, и у 16 (7%) в группе пазопаниба. Снижение дозы потребовалось 5 (4%) пациентам в группе плацебо в сравнении с 92 (39%) пациентами в группе пазопаниба. В связи с побочными эффектами лечение прекратил 1 пациент (1%), принимавший плацебо, и 34 (14%) из группы пазопаниба.

Необходимо совершенствовать подход к отбору пациентов с СМТ, у которых пазопаниб может быть наиболее эффективен. Разнообразие СМТ препятствует систематической оценке эффективности новых препаратов. Часто предварительные данные по применению препарата поступают из медицинских отчетов и небольшой серии случаев: так, активность пазопаниба была отмечена при саркоме Юинга, эпителиоидной гемангиоэндотелиоме, синовиальной саркоме, солитарной фиброзной опухоли, рабдомиосаркоме, эпителиоидной саркоме, забрюшинной липосаркоме и гемангиоперицитоме. Этот список не является исчерпывающим и, несомненно, будет расширяться, так как большое количество исследований находятся на стадии разработки.

В исследовании PALETTE не показаны различия в чувствительности к пазопанибу в зависимости от гистологического типа опухоли: пациенты с лейомиосаркомой, синовиальной саркомой и другими видами

СМТ продемонстрировали эквивалентный ответ на терапию. Пациенты с некоторыми гистологическими подтипами (например, липосаркомой) были специально исключены из анализа, в том числе на основании результатов исследований II фазы.

Одним из перспективных направлений является комбинирование пазопаниба с другими препаратами. Результаты исследования I фазы по изучению неoadъювантной терапии пазопанибом в комбинации с гемцитабином и доцетакселом сообщают о значительной токсичности, но на данный момент проводится ряд исследований по изучению комбинаций пазопаниба с ХТ; вполне вероятно, что некоторые из них окажутся эффективными.

Проведено исследование I фазы с эскалацией доз по изучению комбинации пазопаниба и вориностата (схема «3+3») с генетическим анализом на предмет выявления пациентов со специфическими мутациями TP53 и дальнейшего изучения восприимчивости таких пациентов к терапии. Рекомендуются ежедневные дозы пазопаниба и вориностата, по результатам исследования, составили соответственно 600 и 300 мг. Клинический успех наблюдался у 19% пациентов. Медиана ВБП и ОВ среди всех 78 больных составила 2,2 и 8,9 мес соответственно. Предварительная анти-VEGF терапия не влияла на эффективность лечения. Гипоальбуминемия и отсутствие «горячей точки» мутации TP53 были связаны с более низким клиническим успехом. Из 23 пациентов с СМТ у 2 наблюдался ЧО, у 4 – стабилизация заболевания на протяжении 6 мес (то есть 26% клинической эффективности). Медиана ВБП и ОВ составила 2 и 8,3 мес соответственно. При объединенном анализе 23 больных с СМТ и 14 с колоректальным раком увеличение ВБП и ОВ наблюдалось у пациентов с «горячей точкой» мутации TP53, но необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

В настоящее время пазопаниб одобрен для применения у пациентов с распространенной СМТ, ранее получавших ХТ. Приоритет отдается поиску новых комбинаций пазопаниба с другими препаратами, что, предположительно, позволит повысить эффективность терапии. К примеру, интересным является изучение комбинации с трабектедином, который показал свою активность в отношении лейомиосаркомы. Установление клинико-патологических и биологических маркеров поможет определить пациентов, у которых применение пазопаниба будет наиболее успешным. В целом использование антиангиогенного эффекта – верное направление в лечении пациентов с СМТ, а выявление роли пазопаниба в таргетной терапии данной категории пациентов представляет собой важный шаг вперед.

L.D. Cranmer, E.T. Loggers, S.M. Pollack. Pazopanib in the management of advanced soft tissue sarcomas. Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management, 2016.

Перевела с англ. и адаптировала Екатерина Марушко



От редакции

В любые времена, что бы ни происходило, в жизни должно быть место празднику. Настоящие праздники не похожи на повседневность. Они позволяют вырваться из рутины, сделать что-то необычное, запоминающееся. Отметить значимые вехи, осознать изменения, дать место новому, со смирением отпустить старое. Каждый праздник объединяет людей, открывает сердца – и одновременно помогает справиться с потерями, неизбежностями, дает силы жить дальше, верить в мудрость изменяющейся жизни. Праздник – это своего рода наследство, передающееся из поколения в поколение, от души к душе, связывающее человека с настоящим, прошлым и будущим. Магия зимних праздников – Нового года и Рождества – еще и в том, что все вокруг меняется, загорается огнями и яркими красками, создает особую атмосферу. Но все же наш собственный внутренний праздник зависит только от нас, от решения каждого по-своему наслаждаться жизнью, ощущать ее течение. И вот этой готовности радоваться, по-новому взглянуть на привычные вещи очень хочется вам пожелать, уважаемые читатели! От имени всего коллектива редакции примите пожелания здоровья, изобилия, больших творческих успехов и новых свершений в профессии. И конечно, любви – к своим близким, своему делу, своей стране! Онкология – путь, который вы однажды выбрали, и он же – путь избранных. Мы благодарны вам за признание, сотрудничество и высокий профессионализм, за самоотверженность и ежедневный благородный труд. Вдохновения вам каждый день – такого же, как вы неизменно дарите нам! Мы стараемся соответствовать потребностям момента, приносить новое на страницы каждого издания, быть максимально вам полезными. Отмечая очередной рубеж, подводя итоги года, насыщенного событиями и переменами, мы сегодня смотрим в будущее, стремимся к познанию новых горизонтов – ради того, чтобы вместе с вами сделать реальность светлее и лучше. Так пусть же все ваши планы реализуются, а мы будем тому свидетелями...

С Новым годом и Рождеством!
Катерина Котенко





Что мы возьмем с собой в 2017 год?

По традиции с завершением года наступает период подведения итогов и обсуждения перспектив. Если говорить об украинской онкологии, то в связи с непростым, переходным периодом в ее развитии наше внимание неизбежно приковано к будущему, и перспективы вызывают больше интереса, чем итоги, которые во многом являются промежуточными. О будущем в контексте прошлого нам рассказал главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев.

Что ожидает государственную программу «Онкология», какие у нее перспективы в 2017 году?

— К сожалению, следует признать, что Государственная программа «Онкология 2017–2022» в этом году не была утверждена. Это не значит, что широкое обсуждение концепции Программы в профессиональных и общественных коллективах, а также на XIII Съезде онкологов Украины в мае 2016 года было напрасным. Важно, что в результате активных дискуссий мы сформулировали общую, консолидированную точку зрения онкологов и широкой общественности: целью развития онкологии в нашей стране должно стать здоровье нации.

Мы продолжаем считать, что борьба с онкологическими заболеваниями — это не только медицинская, но и серьезная социальная проблема, которая требует межотраслевого и межрегионального взаимодействия на уровне государственных структур, координации деятельности центральных и местных органов исполнительной власти.

Не побоюсь преувеличить, говоря о том, что рост онкологической заболеваемости может представлять угрозу государственной безопасности Украины. Правильная организация противораковой борьбы в нашей стране очень важна, она действительно помогла бы улучшить контроль над этой сложной медицинской, биологической, социальной проблемой.

Сегодня все понимают, что поражение в борьбе с раком ляжет тяжелым бременем не только на современное общество, но и на будущие поколения. Несмотря на экономические кризисы и ограниченные материальные ресурсы, многие страны активно разрабатывают собственные новые национальные онкологические программы, адаптированные к местным особенностям и реалиям. Как бы там ни было, украинская национальная программа «Онкология» должна быть принята, все мы ждем ее внедрения с большим нетерпением и работаем в этом направлении.

Расскажите об особенностях развития национальных онкологических программ. Какой опыт важно учесть Украине?

— Безусловно, специфические особенности развития национальных онкологических программ существуют и заслуживают тщательного рассмотрения и анализа.

Еще в 2008 г. в журнале Lancet была опубликована статья с характерным названием: «Лучшие места в мире, чтобы болеть раком». Действительно, показатели заболеваемости, а также результаты лечения онкологических заболеваний на пяти континентах существенно отличаются. На эти показатели влияет уровень экономического развития, экологическая обстановка, образ жизни, национальные привычки, уровень культуры. О каких достижениях в организации борьбы со злокачественными заболеваниями можно говорить в странах, где значительная часть населения активно курит табак, который является причиной развития рака большинства локализаций?

Естественно, приоритеты развития национальной онкологии будут отличаться, допустим, в странах Центральной Африки и Северной Америки. Кстати, для государств с разным уровнем развития экономики Всемирная организация здравоохранения предлагает различные сценарии противораковой борьбы. В каждом сценарии сформулированы проблемы организации службы здравоохранения, приведены особенности распределения медицинских ресурсов, определены приоритеты. Один из предложенных сценариев актуален для Украины, и мы можем на него ориентироваться.

Важным приоритетом в нашей стране должна стать профилактика рака, предусматривающая проведение реальных долгосрочных антитабачных кампаний, устранение профессиональных канцерогенов на производстве, создание графика вакцинаций от канцерогенных вирусов папилломы человека и вируса гепатита в соответствующих группах риска. Крайне актуальным для Украины является также принятие мер, направленных на своевременное выявление онкологических заболеваний, то есть ранняя диагностика и скрининг.

Наконец, нужно добиться от всех медицинских учреждений, занимающихся лечением онкологических пациентов, соблюдения национальных стандартов и протоколов (последние, кстати, приведены в соответствие с европейскими рекомендациями).

Какие события были наиболее запоминающимися и значимыми для онкологов в 2016 году?

— Как всегда, наиболее значимыми событиями стали международные онкологические конгрессы — Американского общества клинических онкологов (ASCO, г. Чикаго, США), Европейского общества медицинских онкологов (ESMO, г. Копенгаген, Дания), Breast Cancer 2016 (г. Сан-Антонио, США). Для украинской медицинской общественности ведущим событием стал XIII Съезд онкологов Украины, который блестяще прошел в г. Киеве под эгидой Национального института рака.

Очень интересными и перспективными мне кажутся онкологические инициативы, которые сегодня исходят из США — в первую очередь, программа администрации президента. В начале 2016 г. президент США Барак Обама и вице-президент Джо Байден выступили в поддержку новой онкологической программы развития, которую они назвали US Cancer Moonshot. За этим названием стоит длительная история и большие амбиции. Как известно, в 1961 г. Джон Кеннеди объявил, что пошлет человека на Луну, — и выполнил свое обещание. Через 10 лет его преемник, президент Джимми Картер, заверил, что совершит подобный прорыв, Moonshot, но уже в области биологии и медицины — найдя решение проблемы онкологических заболеваний. Как известно, у него это не получилось...

И вот, в уходящем году предложена новая уникальная программа, которая предусматривает как развитие высокотехнологических методов лечения (например, молекулярно-генетического профилирования тканей опухолей, позволяющего двигаться от эмпирической терапии рака к персонализированной), так и реализацию «низкотехнологических» направлений, которые уже хорошо зарекомендовали себя во многих странах мира (такие как профилактика рака и скрининг).

То есть такое направление, как персонализация лечения, уже будет реализовано на государственном уровне?

— Об этом постоянно говорят. Во многих странах уже осознали, что нужно кардинально изменить существующие в онкологии лечебные парадигмы. Потенциал для персонализированной терапии рака велик и продолжает расти. Функциональная геномика, транскриптомика, протеомика, иммуномика, метаболомика, комбинаторная химия, биоинформатика, выявление предиктивных молекулярных маркеров и идентификация индивидуальных драйверных мутаций в обозримом будущем позволят сделать терапию онкологических заболеваний по-настоящему персонализированной.

Сегодня как никогда мы осознаем, что эмпирический подход в онкологии устарел — в скором будущем он будет считаться анахронизмом. Нам нужны новые парадигмы, новая стратегия лечения. Эта стратегия должна быть основана как на современных знаниях в области молекулярной биологии, так и на основании колоссального коллективного опыта, частью которого является каждый из нас.

Как говорил сэр Уильям Ослер, преимущество опыта состоит не в том, чтобы лечить как все, а в том, чтобы лечить мудро...

Все ли специалисты готовы к таким фундаментальным изменениям?

— Новые технологии постгеномной эры требуют от нас кардинальным образом изменить образование онкологов — как преддипломную, так и последипломную подготовку врачей.

Мы нуждаемся в инновационных решениях в области генерации знаний. В эпоху, требующую глубокого понимания молекулярной биологии и иммунных механизмов, лежащих в основе развития рака, крайне важно, чтобы практические врачи и исследователи могли говорить на одном языке. Нужно преодолеть разрыв между теорией и практикой, между исследовательской работой, лабораторной практикой и клинической медициной.

Программы подготовки врачей по вопросам онкологии должны быть более эффективными. Еще Парацельс говорил о том, что болезнь не может приспособиваться к знаниям врача. Украинское онкологическое сообщество очень неоднородно, и это разнообразие требует от нас различных подходов к составлению и реализации обучающих программ. Так, для некоторых врачей потребуются суперспециализация, овладение самыми новыми онкологическими профессиями для достижения очень высоких стандартов лечения (особенно это важно в таких направлениях, как медицинская радиология и молекулярная патология). Для других онкологов, и особенно для врачей неонкологических специальностей, работающих в небольших больницах, сохраняется высокая актуальность обучения основам паллиативной онкологии и терапии end of life.

Сегодня необходимо активно внедрять образовательные программы, посвященные обучению методам современной онкологии, не только среди онкологов, но и среди врачей других специальностей, в первую очередь семейных врачей.

Почему все усилия «победить» рак приводят к тому, что перед онкологами возникают все новые вызовы?

— Биология рака сложна. За этим словом скрывается сложная группа заболеваний, причины развития которых все еще до конца не изучены. Считается, что рак — это древний инструмент выживания многоклеточных организмов. Занимаясь лечением онкологических заболеваний, мы пытаемся изменить чрезвычайно сложный эволюционный процесс, который

происходил в течение как минимум 1 миллиарда лет, с начала периода Metazoa.

Еще один важный аспект этой проблемы касается самих принципов научного познания. Развитие рака не подчиняется линейным законам. Опухолевые клетки живут по законам хаоса, и наш привычный научный подход — подход редукционизма — не позволяет сегодня до конца узнать природу этого заболевания и особенности его развития или исчезновения.

Сегодня при изучении опухолей мы должны использовать новые междисциплинарные подходы, в том числе методы системной биологии.

Не «потеряется» ли пациент в лабиринтах системной молекулярной биологии?

— Такая потенциальная опасность существует. И все же, перешагнув рубежи постгеномной эры, мы осознаем, что наши пациенты — это нечто большее, чем набор оцифрованных баз молекулярных данных; это не механический набор генов, белков и онкомаркеров. Каждый наш пациент — это личность, которая заслуживает не только высокопрофессионального лечения, но уважения и сострадания. Индивидуализированный подход в онкологии должен реализовываться на уровне не только клетки, но и личности пациента.

Мы рады сознавать, что гуманистические основы нашей профессии в век молекулярной онкологии сохраняются и укрепляются. Сегодня о пациенте говорят, как о полноправном участнике терапевтического процесса, который имеет право знать все подробности о своем заболевании, берет на себя часть ответственности и совместно с врачом принимает ключевые решения. Мы приложим все усилия, чтобы сохранить моральные принципы, на которых была построена отечественная онкология — и по возможности развивать их. Обращаясь к пациентам, могу повторить девиз одного онкологического госпиталя Чикаго: «Если вам сказали, что вы неизлечимы, узнайте мнение другого врача».

Отмечу, что укрепление позиций паллиативной медицины, а также реабилитация пациентов, завершивших онкологическое лечение, будут важным приоритетом будущей программы развития украинской онкологии.

В преддверии Нового года что бы Вы хотели сказать своим коллегам?

— Мы живем в очень интересное время — в эпоху биологической революции, в самом начале постгеномной эры, когда достигнут огромный прогресс как в области фундаментальных исследований, так и в создании новых методов лечения рака. Это особый период в истории всего человечества.

Нельзя не заметить тех тектонических изменений, которые произошли в онкологии на протяжении последних лет. Мы столкнулись с цунами, наше информационное пространство затоплено обилием научных знаний, которые постоянно увеличиваются в объеме, скорости появления и разнообразии. Очень скоро силы новых технологий и новых идей изменят наше общество навсегда.

Уже сегодня мы не можем точно определить, каким будет мир через 20 или 30 лет. Несомненно, по дороге к будущему мы столкнемся со многими неожиданностями. Очевидно только одно: следующие десятилетия не будут похожи на предыдущие.

То, как быстро и адекватно мы сможем реагировать на изменения в окружающем нас научном пространстве, определит не только будущее нашей профессии, но и здоровье, жизнь сотен тысяч людей в нашей стране. Нам обязательно нужно приспособиться к быстроменяющемуся миру, а если хватит сил и воли — то и изменить его к лучшему.

Конечно, украинская онкология переживает непростой период, каждый из нас тоже сталкивается со сложностями. И все же есть все основания для оптимизма: у нас никогда ранее не было более благоприятной ситуации в изучении и лечении рака. Поэтому мы обязаны принять вызовы современности, не упустить существующие шансы, сохранять решимость в достижении успеха.

Последние годы были болезненными для нашей страны, но в этих сложных условиях мы не разучились творчески мыслить, видеть широкую перспективу, верить в прогресс. Мы сохранили преданность профессии, еще больше сплотились. И в преддверии Нового года важно помнить: несмотря ни на что, наша профессия и наше общество развиваются. Да, мы осознаем все сложности и препятствия на этом пути, но видим одновременно и способы преодоления этих препятствий, а значит, можем смотреть вперед с чувством волнения и оптимизма.

Невзирая на все вызовы, которые бросает нам жизнь, мы понимаем, что будущего не избежать. С Новым годом!

Подготовила Катерина Котенко



ЗЕЛБОРАФ + КОТЕЛЛИК:

первая и единственная* комбинация таргетных препаратов для лечения неоперабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF-V600^{1, 2, 3}

медiana ВБП - 13,8 мес.²

медiana ОВ - 28,5 мес.²

61%
пациентов

были живы через
2 года после
начала терапии²



Суточная доза¹



КОТЕЛЛИК (COTELLIC®)

Склад: діюча речовина: cobimetinib; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кобіметинібу 20 мг у формі кобіметинібу геміфумарату 22,20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрите плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Кобіметиніб є зворотним, селективним, алостеричним, пероральним інгібітором, який блокує шлях, опосередкований мітогенактивованою протеїнкіназою (МАРК), вибірково впливаючи на мітоген-активовану кіназу, регульовану позаклітинними сигналами MEK 1 і MEK 2, що призводить до пригнічення фосфорилювання кінази, регульованої позаклітинними сигналами ERK 1 і ERK 2. Таким чином, кобіметиніб блокує проліферацію клітин, індуковану шляхом, опосередкованим МАРК, через пригнічення сигнального вузла MEK1/2. **Показання.** Препарат Котеллік показаний для застосування у комбінації з вемурафенібом для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою з мутацією BRAF V600. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до кобіметинібу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Невідомо чи екскретується кобіметиніб у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення терапії препаратом Котеллік слід приймати, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки. **Жінки репродуктивного віку** Жінкам дітородного віку слід поради застосовувати два ефективні методи контрацепції, наприклад, презервативи або інші бар'єрні методи (із сперміцидом, при наявності) під час лікування препаратом Котеллік і протягом щонайменше трьох місяців після припинення лікування. **Вагітність** Немає даних щодо застосування препарату Котеллік вагітним жінкам. Дослідження на тваринах продемонстрували ембріотальність і вроджені вади великих судин і черепа. Препарат Котеллік не слід застосовувати під час вагітності, якщо це не є вкрай необхідним, лише після ретельної оцінки користі для матері і ризику для плода. **Годування груддю.** Невідомо чи екскретується кобіметиніб у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення терапії препаратом Котеллік слід приймати, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки. **Фертильність** Немає даних щодо впливу кобіметинібу на фертильність людини. У тварин дослідження фертильності не проводилися, однак спостерігався небажаний вплив на репродуктивні органи самиць. Клінічне значення цього впливу невідоме. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Котеллік у комбінації з вемурафенібом слід розпочинати і проводити під наглядом кваліфікованого лікаря, досвідченого у сфері призначення протипухлинних лікарських засобів. Перед початком цього лікування у пацієнтів слід підтвердити позитивний статус мутацій BRAF V600 меланоми за допомогою валідованого тесту. **Дози.** Рекомендована доза препарату Котеллік становить 60 мг (3 таблетки по 20 мг) один раз на добу. Препарат Котеллік приймають протягом 28-денного курсу (від 22-го дня до 28-го дня - перерва у лікуванні). Кожен наступний курс лікування препаратом Котеллік слід розпочинати протягом 7 днів після перерви у лікуванні. **Побічні реакції.** У дослідженні G028141, найбільш поширеними побічними реакціями (>20%), які спостерігалися з більшою частотою в групі застосування препарату Котеллік у комбінації з вемурафенібом, були діарея, висипання, нудота, підвищення температури, реакція фоточутливості, підвищення рівня АЛТ, АСТ, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові і блювання. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Дата останнього перегляду: 21.06.2016р.

Інформація приведена в скороченому виді. Більш детальна інформація касательно препарату КОТЕЛЛИК (COTELLIC®) приведена в інструкції по використанню медичного (утверджена приказом МЗ України № 610 от 21.06.2016). Перед використанням уважно ознайомтеся з інструкцією по використанню медичного імунобіологічного препарату. Сертифікат о державній реєстрації МЗ України № UA/15199/01/01. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів.

* - первый зарегистрированный в Украине

1 - инструкция по медицинскому применению препарата Котеллик утверждена приказом МЗ Украины № 610 от 21.06.2016

2 - Paolo A Ascierto et al "Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma

(coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial" Lancet Oncol 2016; 17: 1248-60

3 - www.drz.com.ua

ВБП - выживаемость без прогрессии

ОВ - общая выживаемость

ТОВ «Рош Україна»

Київ, 04070 Україна, вул. Сагайдачного, 33 3-4 поверх,

тел.: +38 (044) 354 30 40, факс: +38 (044) 354 30 41

www.roche.ua

ukraine.medinfo@roche.com



З М І С Т	
РЕКОМЕНДАЦІЇ	
Меланома кожи	
Клинические рекомендации ESMO 2015 года по диагностике, лечению и дальнейшему ведению пациентов.....	28-29
Рак мочевого пузыря	
Руководство Национальной онкологической сети США (NCCN), 2016 г. (аспекты терапии инвазивного заболевания).....	33-35
ОНКОЛОГІЯ	
Пазопаниб в лечении распространенной саркомы мягких тканей.....	3-4
Что мы возьмем с собой в 2017 год?	
А.А. Ковалев.....	5
IV Съезд колопроктологов Украины: обсуждение наиболее актуальных вопросов отрасли	
М.П. Захараш, В.И. Цимбалюк, А.Ю. Усенко и др.	10-11
Иммуноонкология: будущее наступает сегодня	
А. Ковалев, С. Коровин, Р. Lorigan и др.	12-13
Неoadъювантная терапия рака молочной железы: преимущества, показания и влияние на прогноз	16-18
Женщины-лидеры в онкологии: возможности и препятствия для карьерного роста	
S. Peters, E. Felip.....	20-22
Неoadъювантная терапия при раке молочной железы: мнение специалиста	
О.В. Пономарева	22
Клінічний випадок колоректального раку на тлі дифузного сімейного поліпозу	
І.В. Мацішевська, Т.В. Ткачук, О.В. Жураківська та ін.....	23
Заслуженому діячу науки й техніки України	
Калерії Павлівні Ганіній відкрили меморіальну дошку	27
Метастатическая меланома с мутацией BRAF V600: возможности комбинированной терапии.....	30-31
Неoadъювантная терапия при раке молочной железы: мнение специалиста	
Н.Ф. Аникусько	31
Атезолизумаб продемонстрировал значимое преимущество в выживаемости по сравнению с доцетакселом при немелкоклеточном раке легкого независимо от статуса PD-L1.	32
Торемифен в терапии рака молочной железы: 20 лет исследований.	38-39
Ингибирование PD-1 в иммунотерапии рака.....	41-42
Прорыв в иммунотерапии опухолей: возможности пембролизумаба	43-46
Оценка эффективности метода гипертермической химиоперфузии в лечении больных с колоректальным раком, осложненным перитонеальным канцероматозом.....	47
Проблема лучевого проктита и современные возможности ее решения.....	52-53
Місце мультимодальної аналгезії в програмі ERAS в онкохірургії	
І.І. Лісний	55
Лечение опухолей головного мозга в мировой практике: последние опубликованные данные	56
Библиотека онколога	59
ОНКОХІРУРГІЯ	
Диагностика и лечение опухолей головного мозга в Украине: основные направления, ресурсы и возможности	
В.Д. Розуменко.	57-58
Хірургічна тактика у хворих на гострокровоточивий колоректальний рак	
П.Д. Фомін, П.В. Іванчов, О.М. Андрусенко	60-62
ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ	
Эльтромбопаг – новая опция терапии для пациентов с тяжелой апластической анемией	24-25
Особенности терапии рефрактерных форм лимфомы Ходжкина	
И.С. Коренькова.....	48-51
ОНКОГІНЕКОЛОГІЯ	
Рак шейки матки: эволюция терапии	
А.А. Ковалев, В.С. Свиницкий, А. Б. Винницкая и др.	19
ОНКОУРОЛОГІЯ	
Рак сечового міхура в Україні: стан проблеми та перспективи її вирішення	
О.Е. Стаховський.	36-37
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Проблема тромбоцитопении в онкологической практике.....	8
Применение эритропоэтина альфа у паллиативных пациентов в онкологической практике	
В.Г. Косинова	26-27
СОЦІАЛЬНА ІНІЦІАТИВА	
Украинская федерация борьбы против рака: вместе до победы	
Т. Леман	63-64
ЮВІЛЕЙ	
Академік НАН України Василь Чехун: двадцять і шістьдесят	
Нариси до ювілею.....	14-15
ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА	
Сучасний стан діагностики та лікування медулярного раку щитоподібної залози	
А.М. Кваченюк, Д.В. Рейзін.....	65-66

Мілановні колеги,
Сердечно вітаємо вас
зі святом Нового Року!

Дякуючи вам за вагомий особистий внесок
у зміцнення здоров'я наших співвітчизників,
сподіваємося на продовження
плідної співпраці і у майбутньому!

Зичимо міцного здоров'я, щасливої долі
та всіляких гараздів!

З повагою,
Генеральний директор ТОВ «Рош Україна»
Деян Нешич

Roche

ТОВ «Рош Україна» м. Київ, 04070, вул. П.Сагайдачного, 33, тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41, www.roche.ua, ukraine.medinfo@roche.com, PID # 255

Проблема тромбоцитопении в онкологической практике

Тромбоцитопения – распространенное явление у онкологических больных, связанное с повышенным риском развития массивных кровотечений и кровоизлияний в жизненно важные органы и затрудняющее проведение лучевой и полихимиотерапии. Ранняя диагностика и коррекция этого состояния являются важными аспектами лечения онкологических пациентов прежде всего потому, что позволяют продолжать основную терапию в полном объеме. В настоящее время в Украине для лечения тромбоцитопении, помимо трансфузий донорских тромбоцитов, может применяться рекомбинантный человеческий тромбопоэтин (рч-ТПО).

Основные функции тромбоцита – обеспечение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (формирование тромбоцитарного агрегата при повреждении сосуда), питание эндотелия кровеносных сосудов, заживление и регенерация поврежденных тканей. Тромбоцитопоэз (процесс образования и появления в периферической крови тромбоцитов) контролируется прежде всего тромбопоэтином (ТПО) – цитокином, который синтезируется в основном клетками печени. ТПО связывается со своим рецептором на мембране клеток – предшественников мегакариоцитов, активирует рост этих клеток, созревание и дифференцировку. Затем образуются тромбоцитарные гранулы и происходит демаркация цитоплазмы на области, которые фрагментируются в зрелые тромбоциты, отделяясь от родительской клетки-мегакариоцита. Начальные этапы дифференцирования тромбоцитов поддерживают интерлейкины IL-3 и IL-5, а отделение тромбоцитов от мегакариоцитов ускоряют IL-6 и IL-11, кроме того, IL-6 приводит к увеличению продукции ТПО. Стареющие тромбоциты связываются с рецептором, это стимулирует экспрессию матричной РНК ТПО и образование новых тромбоцитов.

Период пребывания тромбоцитов в кровотоке составляет 5-11 дней. Утилизация тромбоцитов происходит в печени и селезенке.

Под тромбоцитопенией подразумевается группа заболеваний, характеризующихся снижением уровня тромбоцитов ниже нормальных показателей ($150 \times 10^9/\text{л}$).

В зависимости от причин возникновения тромбоцитопении подразделяются на связанные с:

- недостаточным образованием тромбоцитов в костном мозге вследствие наследственных заболеваний (апластическая анемия Фанкони) или приобретенной патологии (апластическая анемия, метастазы, лейкоз, химио- и лучевая терапия, вирусные инфекции);
- уменьшением количества тромбоцитов (лучевая и химиотерапия, заболевания почек, прием тиазидных диуретиков);
- повышенным разрушением кровяных пластинок – иммунные (образование аутоантител, лекарственный генез, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) и неиммунные (инфекции, гемолитико-уремический синдром, ДВС-синдром);
- нарушением распределения пулов тромбоцитов с избыточным их накоплением в селезенке (выраженная спленомегалия при инфекционных, миело- и лимфолифферативных заболеваниях, амилоидозе);
- потреблением (гиперкоагуляция, применение гепарина, кровопотеря, посттрансфузионные осложнения).

Тромбоцитопения у онкологических больных встречается довольно часто и может быть вызвана целым рядом причин, связанных как с самим заболеванием, так и с получаемой терапией. Лучевая (ЛТ) и химиотерапия (ХТ) индуцируют апоптоз мегакариоцитов, а также их предшественников. Если говорить о воздействии на мегакариопоэз, химиотерапевтические препараты более цитотоксичны в отношении ранних клеток-предшественников, чем для клеток CD34 и полиплоидных мегакариоцитов (Cancer Res, 2007). Кроме того, у пациентов с лейкозом или метастатическим поражением костного мозга вытесняется нормальный росток кроветворения.

Ретроспективный анализ различных режимов ХТ у пациентов с солидными опухолями (n=614) показал, что тромбоцитопения наблюдалась в 21,8% случаев (изолированно – 6,2%). Клинически значимая тромбоцитопения (II-IV степени) диагностировалась в 54% случаев, III степени – 3,6%, а IV степени – 3,3%. Тромбоцитопения диагностировалась у 82% пациентов при монотерапии карбоплатином, при комбинированной ХТ на фоне прима карбоплатина, гемцитабина или паклитаксела – у 58, 64 и 59% соответственно (M.J. Ten Berg et al., 2011).

Тромбоцитопения также может иметь иммунный механизм развития. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся повышенным разрушением и нарушением продукции тромбоцитов. У 50-60% пациентов с ИТП тромбоциты связаны с антителами – иммуноглобулинами класса G.

Основная опасность, связанная с тромбоцитопенией, заключается в повышенном риске развития массивных кровотечений и кровоизлияний в жизненно важные органы. На фоне кровотечения усугубляется интоксикация и панцитопения, прогноз резко ухудшается. Кроме того, тромбоцитопения требует reductions доз ЛТ и ХТ, а в некоторых случаях приводит к их отмене, что влияет на общую и безрецидивную выживаемость (Mojibade N. Hassan et al., 2015).

Коррекция тромбоцитопении в первую очередь направлена на устранение ее причин с возможной модификацией доз ЛТ и ХТ. Доступными методами лечения являются: трансфузия



тромбоцитов и применение рч-ТПО. Антифибринолитические препараты применяют для купирования тяжелых последствий критической тромбоцитопении. Их следует назначать с большой осторожностью, учитывая возможные риски возникновения тромбоза.

У пациентов с уровнем тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ проведение ХТ и ЛТ может усугубить тромбоцитопению и, как следствие, увеличить риск кровотечений. Уровень тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ обычно достаточен для гемостаза даже при выполнении полостных хирургических вмешательств и не требует проведения трансфузий. При уровне тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ хирургические вмешательства у онкологических больных часто осложняются кровотечением, поэтому при достижении этого уровня рекомендована терапия рч-ТПО, который стимулирует пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов и увеличивает количество тромбоцитов до более безопасных уровней. Экстренной мерой при снижении уровня тромбоцитов до критической отметки $<10 \times 10^9/\text{л}$ является переливание тромбоконцентрата, что позволяет поддержать функции гемостаза и тем самым сохранить жизнь пациента.

При уровне тромбоцитов $20-50 \times 10^9/\text{л}$ решение принимается в зависимости от ситуации (риск профузного кровотечения и т.д.).

Переливание донорских тромбоцитов необходимо при уровне тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ с проявлениями геморрагического синдрома (петехии, геморрагии на коже и слизистых, носовые кровотечения). Снижение уровня тромбоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$ требует обязательного переливания тромбоконцентрата независимо от клинической картины (D.J. Kuter, 2015).

Экстренное переливание тромбоцитов необходимо при мелкоочечных геморрагиях на верхней половине туловища, кровоизлияниях в конъюнктиву и глазное дно (предвестники кровоизлияния в головной мозг) или при клинически значимом локальном кровотечении (маточное, желудочно-кишечное, почечное). Переливание тромбоконцентрата при тромбоцитопении иммунного генеза неэффективно, так как циркулирующие антитела быстро разрушают донорские тромбоциты.

Эффективным переливание считается, если после его проведения кровотечение прекратилось, а также не появляются свежие геморрагии на коже и слизистых. К лабораторным признакам эффективности относятся: увеличение количества циркулирующих тромбоцитов через сутки (выше критического уровня – $20 \times 10^9/\text{л}$ – или выше исходного количества).

Трансфузия необходима при критическом уровне тромбоцитов, она поддерживает гемостаз и дает время для восстановления компенсаторных способностей мегакариоцитов, однако сопровождается повышенным риском побочных эффектов, среди которых индивидуальные аллергические реакции, аллоиммунизация, инфицирование (ВИЧ, гепатит С).

Поскольку ЛТ и ХТ индуцируют апоптоз мегакариоцитов и их предшественников, назначение рч-ТПО патогенетически обосновано при лечении тромбоцитопении у онкологических пациентов, но невозможно реализовать такой подход в Украине до недавнего времени не было по причине отсутствия зарегистрированных тромбопоэтинов.

Рч-ТПО – гликопротеин, который специфически стимулирует пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов, способствует образованию и высвобождению тромбоцитов,

а также восстановлению тромбоцитов периферической крови и общего содержания лейкоцитов. Рч-ТПО показан в случае тромбоцитопении, индуцированной ХТ, у пациентов с солидной опухолью и хронической ИТП.

С изобретением рч-ТПО расширился диапазон терапевтических возможностей, ряд исследований продемонстрировал эффективность рч-ТПО в отношении тромбоцитопений, вызванных онкологическими заболеваниями, а также получаемой терапией. Согласно результатам исследований, на фоне приема рч-ТПО потребность в переливании тромбоцитов после ХТ снижается на 60%, соответственно, снижается риск развития осложнений, связанных с трансфузией. Рч-ТПО повышает критично сниженный уровень тромбоцитов после ХТ на 34%, не индуцирует тромбообразование при соблюдении инструкций.

При возникновении анемии или лейкопении, связанных с ХТ, рч-ТПО применяют в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином или рекомбинантным человеческим гранулоцитарным колониестимулирующим фактором соответственно. В исследовании по определению значения рч-ТПО в лечении тромбоцитопении, индуцированной химиотерапией у пациентов с солидными опухолями, среднее минимальное количество тромбоцитов после лечения рч-ТПО составило $46,2 \pm 20,3 \times 10^9/\text{л}$, в контрольной группе (IL-11a) – $37,2 \pm 16,7 \times 10^9/\text{л}$, в то время как среднее максимальное количество тромбоцитов – $250,2 \pm 159 \times 10^9/\text{л}$ и $160,5 \pm 96,4 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. На фоне приема рч-ТПО возникало практически в семь раз меньше осложнений, чем при приеме IL-11 ($10,2$ и 72% соответственно), а частота тяжелой тромбоцитопении III степени составляла $28,6$ и $51,4\%$ соответственно (D. Xiao-fang et al., 2008).

Тромбопоэтин характеризуется антиапоптозным воздействием на мегакариоцит: при введении рч-ТПО уровень мегакариоцитов прогрессивно увеличивается уже на 3-й день, в то время как количество апоптозных клеток в течение всей продолжительности ХТ остается практически неизменным (Stem Cells, 1996). Показано, что тромбопоэтин эффективно снижает потребность в трансфузии тромбоконцентрата при критическом падении уровня тромбоцитов на поздних этапах терапии карбоплатином (Seminars in Hematology, 2009).

Эмаплаг – первый в Украине рекомбинантный тромбопоэтин человека. Этот препарат специфически стимулирует пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов, способствует образованию и высвобождению тромбоцитов, а также восстановлению тромбоцитов периферической крови и общего содержания лейкоцитов. Эмаплаг показан в случае тромбоцитопении, индуцированной ХТ, у пациентов с солидной опухолью; его применение рекомендовано пациентам с уровнем тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ или выше, если есть необходимость в увеличении количества тромбоцитов. Данный препарат обладает хорошим профилем безопасности, побочные реакции обычно носят легкий характер.

Эмаплаг (Emaplug) вводится взрослым пациентам подкожно через 6-24 ч после ХТ (300 ЕД/кг массы тела 1 р/день), длительность терапии составляет 14 дней. Возможна более ранняя отмена препарата, если количество тромбоцитов восстанавливается до $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ в процессе лечения или если абсолютный прирост тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

При возникновении анемии или лейкопении, связанных с ХТ, возможно применение рч-ТПО препарата Эмаплаг в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином или рекомбинантным человеческим гранулоцитарным колониестимулирующим фактором.

Таким образом, доступными в настоящее время методами коррекции тромбоцитопении являются рч-ТПО, переливание тромбоконцентрата. Внедрение в клиническую практику рч-ТПО обладает рядом преимуществ, среди которых сокращение количества трансфузий и связанных с ними осложнений, снижение риска массивных кровотечений, а также уменьшение потребности в модификации режима основной терапии онкологических больных.

Подготовила **Екатерина Марушко**

Информация для профессиональной деятельности специалистов медицины и фармации. Для распространения на семинарах, конференциях на медицинскую тематику.

Краткая инструкция по применению лекарственного средства ЭМАПЛАГ® (EMAPLUG®).

Состав. 1 мл раствора содержит 15 000 МЕ рекомбинантного тромбопоэтина человека. **Фармакологическая группа.** Антигеморрагические препараты. Другие системные гемостатики. Код АТХ. B02B X. **Фармакологические свойства.** Тромбопоэтин – это гликопротеин, который специфически стимулирует пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов, способствует образованию и высвобождению тромбоцитов и восстановлению тромбоцитов периферической крови, а также восстановлению общего содержания лейкоцитов. **Показания.** Лечение тромбоцитопении, вызванной химиотерапией у пациентов с солидной опухолью. Терапия с применением лекарственного средства Эмаплаг рекомендована пациентам с уровнем тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ в случаях, когда врач считает необходимым увеличить количество тромбоцитов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Тяжелая форма ангиопатии сердца и мозга. Агглютинация крови или недавно перенесенный тромбоз. **Применение.** У пациентов с тяжелыми формами инфекционных заболеваний допустимо только после установления контроля над инфекцией. **Упаковка.** По 1 мл во флаконе; по 1 флакону в пачке. **Категория отпуска.** По рецепту. РП МЗ Украины № UA/15181/01/01 до 21.06.2021 г.

Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения.

Медична газета «Здоров’я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Редакційна колегія

- К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, 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. Горпинченко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Сексопатологія», директор Українського інституту сексології та андрології
- 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. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Дитяча нефрологія», завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- 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. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
- О.О. Колесник, д. мед. н., директор Національного інституту раку
- В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
- В.Г. Майданик, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Ендокринологія», член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- 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. акад. 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 ДУ «Інститут 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, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Гастроентерологія», 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. акад. 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 KB №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:
	Наталія Дехтяр	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
	Олександр Воробйов	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Контактні телефони:
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Редакція 521-86-98, 521-86-97
	Інна Головка	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
МЕНЕДЖЕРИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Зоя Маймескул	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
	Мирослава Табачук	Газету віддруковано в ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Ганна Дребот	Підписано до друку 26.12.2016 р.
	Леся Іванченко	Замовлення № Наклад 12 000 прим.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Юридично підтверджений наклад.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	



БІНОКРИТ®
епоетин альфа

ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИСОКОЇ ЯКОСТІ
ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ,
ЩО СПРИЧИНЕНА ХІМІОТЕРАПІЄЮ

- «САНДОЗ» — фармацевтичний підрозділ компанії «Новартіс» — є беззаперечним піонером та визнаним світовим лідером на ринку біоаналогів¹
- БІНОКРИТ® — перший біоаналог епоетину-альфа, що був затверджений Європейським Медичним Агентством (ЕМА)¹,²
- БІНОКРИТ® — рівень безпеки та ефективності доведені в клінічних дослідженнях у більш ніж 5000 пацієнтів³-⁶



Бінокрит® РП МОЗ України UA/12383/01/01, UA/12383/01/02, UA/12383/01/03. Препарат може викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш докладної інформації див. Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску: за рецептом. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.pv@sandoz.com, www.sandoz.ua. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

1. <https://www.sandoz.com/about-us/who-we-are> 2. <http://www.sandoz-biosimilars.com/en/aboutus/index.shtml> 3. Roth K, et al. J Am Soc Nephrol. 2010;21:432A-433A. [F-PO1408]. 4. Turner M, et al. BANTAO Journal. 2009;7(Suppl 1):32. [PP-029]. 5. Piepenstock M, et al. Poster presented at the WCN Congress, 22-26 May 2009, Milan. 6. London G, et al. Poster presented at 47th ERA-EDTA Congress, 25-28 June 2010, Munich. 3-16-БІН-ОНК-10-16

SANDOZ
A Novartis
Division

Н О В И Н И



Підписано розширену угоду з Crown Agents щодо додаткових програм за кошти держбюджету-2016

Після успішного укладення 27 жовтня угоди між Міністерством охорони здоров’я (МОЗ) України та Crown Agents, яка охоплює дві нові програми закупівель, 1 грудня підписано розширену угоду щодо ще 8 додаткових програм. Вони також фінансуватимуться з державного бюджету України 2016 р. та охоплюватимуть закупівлі необхідних ліків і медичних засобів протягом 2017 р. Доктор Уляна Супрун, в.о. міністра охорони здоров’я України, зазначила: «Ми залучали Crown Agents до закупівель ліків за кошти держбюджету 2015 р., і ця організація допомогла нашим пацієнтам отримати якісні препарати. Ми переконані, що цього року наша співпраця також буде корисною для всіх українців».

Крістін Джексон, головний консультант із закупівель, підкреслила: «Ми доклали всіх зусиль, щоб організувати та забезпечити повне покриття закупівель засобів медичного призначення для онкологічних програм. У рамках нового проєкту з МОЗ України ми отримали великий обсяг програм, що свідчить про довіру компанії щодо прозорості та чесності її роботи. Продовження нашого високоефективного довгострокового партнерства — це ще один крок на шляху трансформації системи охорони здоров’я в Україні».

Незабаром, у середині грудня, планується підписання розширеної угоди щодо ще однієї додаткової програми.

Компанія вже розпочала активну роботу над завданням і сподівається застосувати весь досвід, накопичений раніше в Україні в рамках проєкту закупівель для онкологічних програм, для забезпечення найкращих результатів. 29 листопада Crown Agents провело робочу зустріч «Робота Crown Agents для МОЗ України: початок нових програм 2016 р. і закриття закупівельного циклу 2015 р.», використавши її як платформу для дискусії з потенційними постачальниками для нових програм.

В Україні понад 100 тисяч пацієнтів з ВІЛ наступного року забезпечать лікуванням

Цього року держава вперше збільшила бюджет на охорону здоров’я на 2 млрд грн. Після схвалення головного кошторису країни Верховною Радою фінансування програми з протидії епідемії ВІЛ зросте на 132%.

«Ми говоримо і згадуємо про це для того, щоб вберегти інших. І дуже важливо зупинити поширення хвороби. Я вірю, що настане день, коли людство переможе в цій війні зі СНІДом», — відзначила Оксана Сивак, заступник міністра охорони здоров’я з питань євроінтеграції, під час акції «Абонемент на життя» біля меморіалу «Червона стрічка».

Фінансування відбувається в межах Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2014-2018 рр., затвердженої Законом України від 20 жовтня 2014 р.

На виконання програми з державного бюджету України у 2016 р. виділено понад 360 млн грн, у тому числі 252 млн грн — на закупівлю антиретровірусних препаратів (АРП) та, уперше в історії держави, 13 млн грн — на закупівлю препаратів для замісної підтримувальної терапії (ЗПТ).

Станом на 1 листопада в закладах охорони здоров’я під медичним наглядом перебувало 132 714 ВІЛ-інфікованих громадян України. Найбільш поширеною ВІЛ-інфекція є в Одеській, Дніпропетровській, Миколаївській, Херсонській областях та м. Києві.

Упродовж 2015 р. у країні щодня фіксувалося 43 випадки захворювання на ВІЛ-інфекцію, 23 захворювання на СНІД та 8 випадків смерті від СНІДу.

За даними ВООЗ та ЮНЕЙДС, у світі з ВІЛ-інфекцією живе близько 37 млн людей. Україна залишається регіоном з високим рівнем поширення ВІЛ. За оновленими оцінками щодо ВІЛ/СНІДу, на початок 2016 р. в Україні мешкало 220 тис. людей із ВІЛ.

За інформацією прес-служби МОЗ України

IV Съезд колопроктологов Украины: обсуждение наиболее актуальных вопросов отрасли

26-28 октября в г. Киеве прошел IV Съезд колопроктологов с международным участием, организатором которого выступила ВОО «Ассоциация колопроктологов Украины». В работе съезда приняли участие около 500 специалистов, среди которых колопроктологи, хирурги, гастроэнтерологи, анестезиологи, представители диагностических служб не только Украины, но и стран ближнего и дальнего зарубежья. Функционально съезд – это школа передового опыта, современных идей и научных разработок.



Открытие съезда. Президиум



Со вступительной речью на церемонии открытия выступил председатель съезда, президент Ассоциации колопроктологов Украины, член-корреспондент Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, генерал-майор медицинской службы, доктор медицинских наук, профессор Михаил Петрович Захараш, который поздравил всех с открытием форума

и подчеркнул значимость этого мероприятия не только для колопроктологов, но и для всего медицинского сообщества. По его словам, история проктологии еще не столь длительна, но уже был пройден серьезный путь, и этот съезд – прекрасный повод в очередной раз встретиться, обсудить актуальные проблемы и определить способы их решения. Он отметил, что наиболее значимыми направлениями для изучения на сегодняшний день остаются колоректальный рак (КРР) и хронические неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Кроме того, этот съезд отличается от других тем, что впервые ввиду сложившихся в нашей стране обстоятельств обсуждаются вопросы боевой травмы живота. М.П. Захараш выразил искреннюю благодарность всем специалистам не только в сфере проктологии, но и онкологам, гастроэнтерологам, эндоскопистам, детским проктологам, хирургам, которые откликнулись на приглашение, что дает возможность общими усилиями решить актуальные вопросы отрасли. Он пожелал всем гражданам Украины мира, благополучия и тепло поблагодарил коллег за выполняемую работу, направленную на сохранение жизни и здоровья пациентов.



Президент НАМН Украины, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Виталий Иванович Цимбалюк поприветствовал коллег от имени Президиума и всего коллектива НАМН. Он отметил, что съезд – очень важное событие, такие встречи необходимы, чтобы на высоком научном уровне обсуждать существующие проблемы и пути их решения,

а также показывать, что украинская медицинская наука процветает и имеет большие перспективы. В структуре заболеваемости патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимает одно из ведущих мест как по причине распространенности, так и потому, что это проблема не только медицинского, но и социального характера. Отмечается повышение распространенности онкологических заболеваний, не до конца решены вопросы, связанные с воспалительными процессами в органах ЖКТ, пороками развития. Ситуация в нашей стране привела к увеличению количества боевых травм – во все медицинские учреждения Украины поступает большое количество раненых.

Самыми теплыми словами В.И. Цимбалюк вспомнил основоположников проктологической службы, среди которых – профессора В.М. Масляк, И.М. Матяшин,

Ю.В. Балтайтис, академик Г.В. Бондарь. Он отметил, что за последние годы много сделано в плане перехода от обширных оперативных вмешательств к эндоскопическим и органосохраняющим операциям, достигнут прогресс и в разработке реконструктивных вмешательств.



Президент Ассоциации хирургов Украины, директор Национального института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Юрьевич Усенко поприветствовал присутствующих от имени всего коллектива института и поблагодарил за участие в работе съезда – ведь это прекрасная возможность услышать друг друга и повысить качество работы на местах.



Доклад «Современная боевая хирургическая травма – уроки гибридной войны» представил полковник медицинской службы, начальник кафедры военной хирургии Украинской военно-медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Ярослав Леонидович Заруцкий. Он отметил, что, по официальным данным, за 2013-2016 гг. вследствие

боевых действий погибло почти 10 тыс. человек и более 25 тыс. ранено; соотношение погибших и раненых составляет 1 к 4.

Ситуация с медицинским обеспечением на востоке Украины следующая: в интересах Вооруженных сил Украины (ВСУ) и других силовых ведомств развернуто 4 мобильных госпиталя на севере, в центре и на юге, на территории 12 центральных районных больниц (ЦРБ) находятся группы медицинского усиления, что позволяет быстро оказывать медицинскую помощь. Также работают 3 эвакуационных направления: северное – Харьков, центральное – Днепр и южное – Запорожье.

Существует четкая этапность эвакуации раненых с поля боя, но территориальная госпитальная база не функционирует надлежащим образом. Не хватает санитарных инструкторов: как правило, на их должность назначают средний медицинский персонал. Подготовка по тактической медицине недостаточна у всех военнослужащих. Необходима стандартизация индивидуальных средств медицинской помощи и доукомплектация средствами медицинской эвакуации. До сих пор не решен вопрос лечения легких ранений, большое количество раненых находятся в состоянии комбат-стресса, что требует особого внимания.

Что касается медицинской эвакуации, на данный момент работает как наземная, так и аэромедицинская эвакуация. В ходе боевых действий самолетами было эвакуировано 4500 раненых, в тактической зоне – почти 3500. За последний год решены проблемы, связанные с организацией срочной транспортировки раненых.

В 2014 г. основными причинами смерти на догоспитальном этапе были ранения в голову (17%), факторы взрыва и комбинированная травма (25%); на госпитальном этапе также лидировали ранения в голову (46%) и торако-абдоминальные травмы (41%).

В структуре боевой хирургической травмы ранения головы составляют 31%, конечностей – 61% и комбинированная травма – 22,7%, по большей части это осколочные ранения и взрывная травма. Почти треть из них – это множественные и комбинированные травмы, 14% – тяжелая и крайне тяжелая травмы. На травмы головы и позвоночника приходится 31,9%, основную роль в этом случае играет высокоспециализированная медицинская помощь.

Ранения живота составляют 7,3%, среди них проникающих – 32,8%, в 61,8% наблюдается множественная травма живота, преобладает повреждение полых органов – 36,4%, особенно толстой кишки – 33,6%. Основными заданиями 2-го этапа оказания медицинской помощи являются быстрая лапаротомия и damage control подход, на следующих этапах проводятся операции second look и лечение осложнений. Основные проблемы, которые возникают при лечении травм живота, – неполная ревизия живота, необдуманное расширение объема операции, наложение первичных анастомозов на 2-м этапе.

Коллективом авторов был издан учебник по военно-полевой хирургии, вышла монография «Хирургия боевой травмы живота», начата работа над созданием специализированного руководства по военно-полевой хирургии.

Система эвакуационно-медицинского обеспечения ВСУ зависит от политического, экономического, военного, военно-медицинского потенциала нашей страны. Единое медицинское пространство с определенным бюджетным финансированием является необходимым шагом государства по решению проблем медицинского обеспечения в зоне АТО. Слаженная система лечебно-эвакуационного обеспечения зоны АТО представляет собой основу для дальнейшего развития медицинской службы ВСУ и других силовых ведомств Украины.

О состоянии проктологической службы Украины, проблемах и перспективах развития рассказал в своем докладе профессор Михаил Петрович Захараш. Он отметил, что в Украине и во всем мире возрастает распространенность таких заболеваний, как КРР, диффузный семейный полипоз и хронические воспалительные заболевания кишечника. Основной причиной увеличения распространенности этих заболеваний служит экологическая ситуация, в том числе и технологии производства пищевых продуктов, что вызывает немалую обеспокоенность. Не менее значимой является и экологическая ситуация, сложившаяся вследствие аварии на ЧАЭС: в послеаварийный период количество больных, у которых диагностируется КРР и полипы толстой кишки, увеличилось в 2 раза. Медико-социальное значение этой проблемы обусловлено тем, что большинство (практически 70%) пациентов находятся в работоспособном возрасте, кроме того, значительная их часть становится инвалидами.

Одним из весомых факторов, отражающих состояние проктологической службы и уровень оказываемых медицинских услуг, является организация проктологической



Открытие съезда. Выступает В.И. Цимбалюк



Доклады сопровождались оживленными дискуссиями



Я.Л. Заруцкий, Е.А. Колесник в президиуме секции

помощи. Служба проктологической помощи создавалась в начале 80-90-х годов прошлого столетия, когда появилась сеть стационарных лечебных учреждений, отделений, центров: было открыто более 100 проктологических кабинетов, на высоком уровне велась профилактическая работа, диспансеризация, профессиональная подготовка специалистов. Важным этапом развития считается создание украинского проктологического центра, первым руководителем которого стал всемирно известный ученый, профессор И.М. Матяшин.

В последние годы были открыты проктологические центры во Львове, Харькове, Запорожье, внедряются реконструктивно-восстановительные операции, технологии электросварки мягких тканей, эндоскопические, лапароскопические технологии в хирургии. Важным достижением является развитие эндоскопической службы, что способствует своевременной диагностике заболеваний толстой кишки. В нашей стране успешно внедряются высокоэффективные методы эндоскопической диагностики и хирургии. Активно ведется работа над созданием и внедрением клинических протоколов, на сегодняшний день разработаны протоколы по лечению неспецифического язвенного колита, болезни Крона, КРР и др. В следующем году будут утверждены протоколы по всем основным заболеваниям. Знаменательно, что в 2012 г. Украина стала членом Европейского комитета по изучению проблем неспецифического язвенного колита и болезни Крона (ЕССО).

В то же время существует ряд тревожных тенденций. Так, в сети проктологических отделений количество койко-мест сократилось до 1120; только в 12 регионах мощность проктологических отделений превышает 30 коек. По данным за 2015 г., в Украине наблюдается существенная нехватка проктологических кабинетов — в 20 областях страны в ЦРБ они попросту отсутствуют. Вызывает обеспокоенность кадровый потенциал: при норме 0,15 врача на 10 тыс. населения на сегодняшний день обеспеченность хирургами-проктологами составляет 37,1%. Более чем в 300 ЦРБ проктологическую помощь оказывают хирурги, не имеющие для этого достаточной подготовки.

Одной из основных проблем современной колопроктологии является КРР. Он занимает 2-е место в структуре смертности населения от онкологических заболеваний (17%); показатель выживаемости до 1 года при КРР не превышает 50%. Согласно данным Национального канцер-регистра Украины за 2014 г., на учете по поводу КРР состоит около 70 тыс. пациентов; ежегодно в Украине впервые диагностируется 20-21 тыс. случаев КРР, из них только 10-12% при проведении профилактических осмотров. Большая часть пациентов поступают в лечебные учреждения уже с поздними стадиями заболевания и нередко с осложненными формами, что значительно ухудшает результаты хирургического лечения, функциональные результаты и качество жизни пациентов.

Еще в 2010 г. были изданы методические рекомендации по скринингу КРР, которые, к сожалению, должным образом не выполняются. Докладчик подчеркнул, что проведение проктологического осмотра на надлежащем уровне позволит сократить количество пациентов с запущенными формами рака на 25-30%. Очень важным является своевременное выявление предраковых состояний. Согласно американским рекомендациям, для выявления бессимптомного заболевания всем лицам после 50 лет показано ежегодное проведение теста на скрытую кровь (cito test FOB), каждые 2 года — сигмоскопия и каждые 3 года — фиброколоноскопия.

Необходимо, чтобы пациенты с КРР лечились в онкологических центрах, где есть возможность получить не только хирургическое, но и другие виды лечения. Тем не менее большая часть таких больных сегодня получают терапию в учреждениях общей лечебной сети, и в первую очередь — пациенты с осложнениями, а при отсутствии должной квалификации хирурга это имеет серьезные последствия. Важно уделять особое внимание подготовке хирургов общей лечебной сети и активизировать междисциплинарное взаимодействие.

Актуальной проблемой является организация помощи пациентам с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, которые вынуждены получать дорогостоящее лечение без компенсации со стороны государства. До сих пор не решен вопрос на государственном уровне относительно медико-социальной реабилитации пациентов со стомой.

Важна разработка и реализация Государственной программы развития и усовершенствования проктологической службы, продолжение работы по разработке унифицированных протоколов, внедрение скрининга КРР, дальнейшее внедрение малоинвазивных трансанальных эндоскопических и лапароскопических методов диагностики и лечения проктологических заболеваний и создание регистра пациентов со стомами, болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом.



На выставке специализированной медицинской литературы, новых технологий и оборудования



Директор Национального института рака, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник представила доклад «Колоректальный рак, заболеваемость в Украине. Проблемы комплексного лечения». Она напомнила, что в последние годы заболеваемость КРР увеличивается как в Украине, так и во всем мире; наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются

в США, Австралии и Европе. Сегодня по распространенности КРР находится на 2-м месте среди онкологических заболеваний, уступая только раку молочной железы у женщин и раку легкого у мужчин.

Более чем у половины пациентов есть шансы на полное выздоровление, поскольку на I-II стадии рак ободочной кишки диагностируется в 53% случаев, а рак прямой кишки — в 63,7%. Смертность до года при раке ободочной кишки достигает 36,9%, а при раке прямой кишки — 31,1%, причем специализированное лечение получают 69,7 пациентов соответственно.

По результатам аудита, проведенного в разных регионах Украины в 2008-2011 гг., около 35% оперативных вмешательств производятся в учреждениях общей лечебной сети, что существенно влияет на результаты лечения — летальность до года в таком случае составляет 43,9%; лечение в онкологических учреждениях получают 65-68% пациентов, из них 40% — хирургическое, при этом летальность до года — 31,7%.

Среди других общих проблем — неполное обследование пациентов, отсутствие стандартизированного подхода к хирургическому лечению, отсутствие комбинированной терапии, особенно у пациентов, находящихся на лечении в учреждениях общего профиля.

Стандартом лечения при раке ободочной кишки является полная мезокOLONэктомия с центральной перевязкой сосудов, которая обеспечивает больший радикализм с онкологической точки зрения по сравнению с обычной хирургической тактикой. Согласно проведенному немецкими учеными исследованию, при таком подходе достигается 100% 5-летняя выживаемость при проведении операции на I стадии, на II — 90%, а на III — 70% (W. Hohenberger et al., 2009). Многие исследователи указывают на то, что проведение тотальной мезокOLONэктомии способствует увеличению 5-летней выживаемости и уменьшению частоты возникновения локальных рецидивов (E.L. Vokey et al., 2003; K.E. Stori, 2014). При удалении апикальных лимфатических узлов (ЛУ), содержащих skip-метастазы, выживаемость увеличивается в 3 раза (K. Sondenaa et al., 2014). На показатель выживаемости влияет и количество удаленных ЛУ: при удалении более 40 ЛУ общая выживаемость достигает 93%, а показатель безрецидивной выживаемости составляет 90%, в то время как при удалении менее 10 ЛУ показатель общей выживаемости — 67%, а безрецидивной выживаемости — 60% (Le Voyer et al., 2013).

На сегодняшний день при поражении средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки обязательно тотальная мезоректумэктомия, в то время как верхнеампулярная локализация не требует ее проведения. Стандартом лимфодиссекции при раке прямой кишки является перевязка нижней брыжеечной артерии, а на стадиях рака *in situ* pT1 выполняется локальное иссечение.



По данным большого рандомизированного исследования COLOR, за последние 14 лет не выявлено разницы показателей выживаемости при проведении операций с открытым или лапароскопическим доступом. По данным исследования CLASSIC, нет достоверных различий по уровню общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от доступа; в группе лапароскопии было достоверно больше CRM+ опухолей (без влияния на количество локальных рецидивов), то есть достигалась лучшая локализация опухоли. Поэтому при достаточном опыте хирурга проведение лапароскопических операций является столь же эффективным, как и проведение открытых операций (D.G. Jayne et al., 2007).

Согласно европейским рекомендациям, показанием к лапароскопической операции (трансанальной эндоскопической микрохирургии) является рак прямой кишки на ранних стадиях хорошего или среднего прогноза (ESMO, 2013). Согласно рекомендациям NCCN 2016 г. по ведению пациентов с раком прямой кишки, противопоказанием к лапароскопической операции является местнораспространенный КРР с высокой вероятностью CRM+, а также наличие осложненных форм.

По итогам консенсусной конференции (2013 г.) с участием 79 экспертов с 5 континентов был обозначен критерий, согласно которому определяется местнораспространенный рак прямой кишки: это первичный рак, при котором, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), для достижения R₀-резекции необходимо проводить диссекцию за пределами мезоректальной плоскости. Лечение должно проводиться в высокоспециализированных учреждениях, все пациенты с этим диагнозом должны получить химиолучевую терапию, если до этого ее не получали. Е.А. Колесник подчеркнула: наилучшим методом диагностики местного распространения КРР является МРТ с высоким разрешением.

Один из последних конгрессов, посвященный этой проблеме, состоялся в г. Риме в октябре 2016 г. На нем обсуждался один основной вопрос: что делать с теми больными КРР, у которых после проведенной неоадьювантной терапии произошел полный регресс заболевания? Было показано, что если грамотно на хорошем оборудовании проводить лучевую терапию, то можно из T3-T4 стадий перевести пациента в T0-T1, то есть добиться полной регрессии со значительным увеличением выживаемости. В итоге у пациентов с полной регрессией может применяться программа Watch and wait. То есть, если опухоль уменьшилась или исчезла полностью, не стоит оперировать таких пациентов, тогда как при частичной регрессии рекомендуют применять локальное иссечение. На данный момент проводится рандомизированное исследование EURECCA W&W Database, посвященное изучению этой тактики, в котором принимает участие 775 пациентов из 35 центров. Согласно первым неопубликованным результатам, частота «рецидивов» после полного клинического регресса опухоли составляет 39%, из них 64% происходят в первый год после завершения неоадьювантной терапии; общая 3-летняя выживаемость составляет 90%, общая выживаемость после рецидива — 88%.

В завершение Е.А. Колесник отметила, что только коллегиальный выбор тактики и мультидисциплинарный подход могут привести к хорошим результатам, а успешное лечение больных КРР является общей задачей врачей разных специальностей.

Подготовила **Екатерина Марушко**



Иммуноонкология: будущее наступает сегодня

19 ноября в г. Киеве при поддержке компании MSD состоялся Научно-практический симпозиум «Иммуноонкология: будущее уже сегодня», в ходе которого освещались современные тенденции этого нового перспективного направления в онкологии. В работе симпозиума приняли участие украинские специалисты и зарубежные эксперты с мировым именем – каждый из них возглавляет целый ряд трансляционных и клинических исследований в своей области знаний.



Приветствуя коллег, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения (МЗ) Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последиplomного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Ковалев подчеркнул, что открывать симпозиум, посвященный иммунотерапии (ИТ), о которой сегодня

говорит весь мир, — это большая честь и радость. XX век был веком химиотерапии (ХТ), позволившим осознать необходимость коренного изменения подходов к лечению онкологических больных. Пластичную опухолевую клетку не победить цитостатиками, но можно и нужно создать такие условия, чтобы иммунная система организма нацелилась на борьбу с ней.

Он также отметил, что наука развивается все быстрее: если до 1960 г. термин «Т-лимфоцит» еще не упоминался в научной литературе, то сегодня активно используются методы лечения, направленные на иммунное микроокружение опухоли. В последние годы существенно изменились взгляды на иммунобиологию, пришло понимание, что иммунная система может как стимулировать, так и тормозить пролиферацию клеток рака. Появилась новая концепция «иммуноредактирования», отображающая все компоненты взаимодействия между опухолевыми и иммунными клетками (elimination, equilibrium, escape) и известная как концепция «три Е». В фокусе современной иммунотерапии онкологических больных — воздействие на Т-лимфоциты. Одной из важных задач является четкое определение показаний к назначению ИТ, выявление групп пациентов, у которых она обеспечит максимальные преимущества. Сегодня ИТ пембролизумабом одобрена к применению при раке легкого (РЛ) и меланоме кожи, возможности ее применения также исследуются при более чем 30 других онкологических заболеваниях.



Заместитель директора по научной работе Национального института рака (НИР), заведующий отделением опухолей кожи и мягких тканей, доктор медицинских наук Сергей Коровин напомнил, что в 2012 г. Украина занимала 34-ю позицию в рейтинге европейских стран по уровню заболеваемости меланомой кожи. На учете в Украине в 2014 г. находился 21961 пациент с этим диагнозом, средний ежегодный прирост заболеваемости составляет 5,4%. Главной проблемой является отсутствие ранней диагностики. По данным за 2008 г., на I стадии, когда хирургическое лечение может привести к выздоровлению, меланома диагностировалась только в 41,8% случаев, но в 6,5% случаев впервые выявлялась лишь на IV стадии заболевания. В результате 5-летняя выживаемость больных меланомой в Украине не превышала 50%. В данном контексте важна просветительская деятельность онкологов, семейных врачей. Начиная с 2009 г. в Украине ежегодно проходит акция «Месяц меланомы», в рамках которой по всей стране проводятся диагностические мероприятия. За период с 2000 по 2013 г. при росте заболеваемости меланомой достигнут определенный прогресс в снижении показателя летальности (case fatality ratio — CFR) с 45,8 до 34% соответственно.

Заместитель директора по научной работе Национального института рака (НИР), заведующий отделением опухолей кожи и мягких тканей, доктор медицинских наук Сергей Коровин напомнил, что в 2012 г. Украина занимала 34-ю позицию в рейтинге европейских стран по уровню заболеваемости меланомой кожи. На учете в Украине в 2014 г. находился 21961 пациент с этим диагнозом, средний ежегодный прирост заболеваемости составляет 5,4%. Главной проблемой является отсутствие ранней диагностики. По данным за 2008 г., на I стадии, когда хирургическое лечение может привести к выздоровлению, меланома диагностировалась только в 41,8% случаев, но в 6,5% случаев впервые выявлялась лишь на IV стадии заболевания. В результате 5-летняя выживаемость больных меланомой в Украине не превышала 50%. В данном контексте важна просветительская деятельность онкологов, семейных врачей. Начиная с 2009 г. в Украине ежегодно проходит акция «Месяц меланомы», в рамках которой по всей стране проводятся диагностические мероприятия. За период с 2000 по 2013 г. при росте заболеваемости меланомой достигнут определенный прогресс в снижении показателя летальности (case fatality ratio — CFR) с 45,8 до 34% соответственно.



Рассмотрению ингибиторов иммунных контрольных точек и их роли в смене парадигмы онкологического лечения посвятил свое выступление председатель общественной организации Melanoma Focus, профессор клинической онкологии Университета Манчестера Paul Lorigan (Великобритания). Современные иммунопрепараты воздействуют на разные контрольные точки (PD-1, PD-L1

и CTLA-4), участвующие в регуляции Т-клеточного иммунного ответа. Биологическая роль рецептора PD-1 состоит в ограничении активности Т-лимфоцитов при воспалении, а также предотвращении аутоиммунных процессов. Связывание PD-1 с лигандом PD-L1, который экспрессируется на поверхности опухолевой клетки, ингибирует активацию Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли и лежит в основе механизма иммунной резистентности. Блокада сигнального пути PD-1/PD-L1 позволяет повысить противоопухолевый иммунный ответ, в итоге активированные лимфоциты инфильтрируют опухоль, распознают опухолевые клетки и связываются с ними, а также обеспечивают высвобождение цитокинов, индуцирующих апоптоз.

В целом ответ на ИТ зависит от целого ряда факторов: иммунного пейзажа опухоли, включая инфильтрацию разного рода иммунными клетками и экспрессию иммунных биомаркеров, а также генетического и опухоль-специфического бэкграунда, анамнеза и коморбидности, и даже особенностей микробиома кишечника и кожи, поскольку бактерии-комменсалы способны влиять на эффективность противоопухолевого лечения.

Профессор P. Lorigan также рассказал о новых научных данных, касающихся терапии больных с генерализованной меланомой, напомнив, что ИТ является важной опцией лечения пациентов при отсутствии BRAF-мутации, а также после прогрессирования на фоне терапии BRAF-ингибиторами, и позволяет достичь продолжительного ответа.

Обобщая результаты современных исследований в области ИТ, он отметил, что ингибитор PD-1 пембролизумаб обеспечивает преимущества у пациентов с меланомой по сравнению с ингибитором CTLA-4 ипилимумабом. В исследовании KEYNOTE-006 медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута в группе пембролизумаба при среднем периоде наблюдения 23 мес. Через 2 года наблюдения около 30% пациентов в группе пембролизумаба оставались живы при отсутствии прогрессирования заболевания. Частота объективного ответа (ЧОО), включая полный ответ (ПО), продолжала увеличиваться со временем, а устойчивость ответа соответствовала таковой для ипилимумаба при благоприятном профиле безопасности. Одобрение пембролизумаба для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, а также при прогрессировании этого заболевания после терапии 1-й линии основано на впечатляющих результатах исследования KEYNOTE-001. При медиане наблюдения 14,8 мес частота общего ответа составила 34% с достижением ПО у 6% пациентов. Медиана продолжительности ответа не была достигнута, у 80% больных ответ продолжается до сих пор. Показатели 1- и 2-летней ОВ составили 67 и 50% соответственно.

Комбинация ниволумаб+ипилимумаб и монотерапия ниволумабом обеспечивали улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ЧОО по сравнению с монотерапией ипилимумабом у пациентов с ранее не леченной меланомой.

Важно, что эта же комбинация, по сравнению с монотерапией ниволумабом, обеспечивала количественно более высокие показатели ВБП и ЧОО у всех пациентов с генерализованной меланомой, в том числе при наличии факторов плохого прогноза. В подгруппе пациентов с низкой степенью экспрессии PD-L1 комбинированная терапия обеспечивала более высокую ВБП, чем монотерапия ниволумабом. При среднем периоде наблюдения 20,7 мес и минимальном 18 мес в группе больных, получавших ниволумаб и ипилимумаб, медиана продолжительности ответа не была достигнута. Большинство возникавших побочных эффектов исчезало при применении иммуномодулирующих препаратов (Wolchok et al., 2013; Postow et al., 2015; Larkin et al., 2015).

В целом за последние годы достигнут впечатляющий прогресс в лечении больных с генерализованной меланомой, позволяющий добиться продолжительного контроля заболевания, в том числе благодаря ИТ. Существуют дополнительные возможности повышения эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек: механизмы функционирования иммунной системы становятся все более понятными, позволяя с оптимизмом ожидать новых достижений.



Об интеграции иммуноонкологии в клиническую практику рассказал руководитель исследовательской группы в области изучения меланомы Comprehensive Cancer Centre в госпитале Шарите, доктор Alberto Fusi (г. Берлин, Германия). Он отметил, что блокирование иммунных контрольных точек с помощью антител к PD-1, PD-L1 и CTLA-4 стало прорывом в онкологии, поставив перед

учеными целый ряд новых задач. Необходимы новые критерии для оценки эффективности иммунопрепаратов, новые способы управления иммуноопосредованной токсичностью, поиск предиктивных и прогностических факторов, связанных с иммунным ответом, а также тщательное изучение возможностей комбинирования ИТ с другими методами лечения.

Потребность в разработке новых критериев оценки ответа опухоли на иммунопрепарат (irRC) возникла благодаря особенностям воздействия ИТ. Согласно критериям RECIST, раннее увеличение опухолевой нагрузки или размера опухоли означает прогрессирование заболевания и резистентность к лечению. Однако ИТ часто провоцирует усиленную инфильтрацию опухоли иммунными клетками, что вначале приводит к увеличению общего ее объема (псевдопрогрессии), причем интенсивность этого увеличения взаимосвязана с последующим ответом. Кроме того, на фоне ИТ может происходить снижение общей опухолевой нагрузки после появления новых очагов поражения, что, согласно критериям irRC, еще не указывает на прогрессию (Wolchok et al., 2009). Критерии irRC учитывают опухолевую нагрузку (сумма произведений диаметров показателных опухолевых очагов + сумма диаметров новых измеряемых очагов); связанный с иммунной системой ПО (irCR) проявляется как полное исчезновение на фоне лечения всех опухолевых очагов и отсутствие новых; частичный ответ (irPR) предполагает снижение опухолевой нагрузки на >50% относительно исходного; под прогрессированием (irPD) понимают увеличение опухолевой нагрузки на >25% по сравнению с документированной минимальной опухолевой нагрузкой. Эти данные должны быть подтверждены при повторной оценке не менее чем через 4 нед после даты первого документированного ответа. Стабилизация заболевания (irSD) оценивается как реакция на терапию, не соответствующая критериям irCR или irPR при отсутствии прогрессирования заболевания. Показательно, что в исследовании KEYNOTE-001 через 12 нед терапии пембролизумабом у 14% пациентов отмечено прогрессирование меланомы в соответствии с критериями RECIST, но не в соответствии с критериями



irRC. Двухлетняя выживаемость этих пациентов достигла 37,5% (против 17,3% у пациентов с прогрессированием метастазов и по RECIST, и по irRC).

Применение ИТ сопровождается специфическими побочными эффектами, важно обеспечить своевременное их выявление и адекватный контроль. При любых проявлениях токсичности 1-й степени ИТ продолжают в обычном режиме, назначают симптоматическое лечение и тщательно контролируют состояние пациента. При побочных эффектах 2-й степени рекомендуется приостановка ИТ и симптоматическое лечение с возобновлением ИТ после снижения проявлений токсичности. Возможно введение кортикостероидов (0,5-1 мг/кг/сут), если симптомы продолжают в течение 5-7 дней. При токсичности 3-й и 4-й степени (за исключением кожной и эндокринной) необходимо прекращение ИТ и немедленное лечение высокими дозами кортикостероидов (1-2 мг/кг/сут); при устойчивости симптомов или ухудшении назначают другое иммуносупрессивное лечение.

Диарея 3-й и 4-й степени возникала у 7% пациентов на фоне ипилимумаба и у 2% больных при применении антител к PD-1. В этом случае назначают метилпреднизолон или его эквивалент внутривенно в высокой дозе. При подозрении на перфорацию кишечника терапия стероидами противопоказана, проводят колоноскопию. Для ИТ характерна эндокринная токсичность, рекомендуются тесты для оценки функции щитовидной железы. При гипертиреозе назначают симптоматическое лечение β-блокаторами и анксиолитиками; впоследствии развивается гипотиреоз, который требует назначения заместительной гормональной терапии, после чего ИТ может быть возобновлена. Явления гепатотоксичности отмечались у 3-9% пациентов, получавших ипилимумаб, и у 4-10%, получавших антитела к PD-1, из них у 1% развивалась токсичность 3-й или 4-й степени. На фоне ИТ требуется тщательный контроль функций печени; если проявления токсичности 2-й степени сохраняются 5-7 дней, назначают стероиды в средних дозах и проводят биопсию печени. Пневмонит на фоне антител к PD-1 развивается у 9% пациентов, но токсичность 3-й и 4-й степени встречается у 3% больных, чаще всего у лиц, ранее перенесших облучение легких или ХТ.

Важен тщательный отбор пациентов для ИТ. В качестве многофакторных маркеров клинической реакции на блокаду PD-1 рассматриваются: экспрессия PD-L1 клетками опухоли, анализ проникающих в опухоль лимфоцитов, иммунной сигнатуры, повышенная мутационная нагрузка. Активно исследуются варианты повышения эффективности ИТ благодаря сочетанию с лучевой и ХТ, хирургическим лечением, а также другими препаратами биологической терапии. Докладчик подчеркнул, что в области ИТ остается много вопросов, связанных с недостаточной информацией о конкретных препаратах, достижением оптимального контроля побочных эффектов.



Рассмотрению современных стандартов терапии пациентов с РЛ посвятила свое выступление кандидат медицинских наук Дина Рыспаева (НИР). Она отметила, что изменения в подходах к терапии пациентов с РЛ в последние годы позволили увеличить выживаемость больных с распространенным РЛ с 2-4 до 10 мес благодаря использованию схем на основе препаратов платины, а индивидуализация лечения с учетом гистологического подтипа, выделение молекулярных и генетических характеристик позволили увеличить продолжительность жизни до 18 мес.

Долгое время к немелкоклеточному раку легкого (НМРЛ) относились как к единому заболеванию, сегодня известен ряд его подтипов, которые требуют разных подходов к лечению. На решение о выборе препаратов 1-й линии терапии влияют: функциональный статус пациента, количество предшествующих режимов ХТ, наличие метастазов, жалобы, гистологический (неплоскоклеточный или плоскоклеточный) и молекулярный подтипы (*EGFR*-мутации, *ALK*, *ROS1* транслокации).

Согласно обновленному руководству Национальной онкологической сети США (NCCN 2017), при плоскоклеточном РЛ тактика лечения зависит от генотипа: при мутациях *EGFR*, *ALK* назначают таргетные препараты (афатиниб, эрлотиниб, gefitinib, кризотиниб), при отсутствии мутаций — цитостатики 3-го поколения в комбинации с пеметрекседом или бевацизумабом, а пациентам с неудовлетворительным функциональным статусом рекомендована монотерапия. При плоскоклеточном РЛ назначают цитостатики 3-го поколения. Примечательно, что наб-паклитаксел в составе схем лечения оказался эффективнее при плоскоклеточном раке, чем при плоскоклеточном (M. Socinski et al., 2012).

Стандартом лечения при прогрессировании НМРЛ после 1-й линии терапии был доцетаксел; пеметрексед в сравнении



с доцетакселом продемонстрировал более длительную выживаемость (9,3 мес против 8) и ассоциировался с меньшей токсичностью (G. Scagliotti et al., 2009).

Сегодня не существует четко разработанной 2-й линии терапии больных с НМРЛ, осуществляется поиск новых вариантов лечения. Большинство пациентов будут нуждаться в ХТ, рациональное использование новых препаратов с учетом характеристик опухоли повлияет на клинические исходы. Для аденокарциномы наиболее изучены мутации *EGFR*, *ALK* и *ROS1*, также изучаются мутации *BRAF*, *RET*, *MET*. Считается, что еще около 36% мутаций остаются неизвестными (M. Sholl et al., 2015).

Транслокация *ALK* встречается в 2-7% случаев РЛ, но у никогда не куривших пациентов с *EGFR*-негативным НМРЛ частота выявления этой транслокации достигает 33%.

В последних исследованиях ИТ позволила достичь впечатляющей выживаемости больных с НМРЛ по сравнению с другими методами лечения. В связи с этим были внесены соответствующие изменения в руководство NCCN: сегодня тестирование PD-L1 проводится при любом гистологическом типе РЛ, а назначение пембролизумаба одобрено в 1-й линии.



Иммунотерапии при НМРЛ посвятила свое выступление руководитель отделения онкологической патологии легких медицинского центра «Меир» (г. Кфар-Саба, Израиль) Мауа Готфрид. Она отметила, что в последние годы наметился определенный прогресс в лечении этого заболевания. Результаты исследования KEYNOTE-010 показали преимущество пембролизумаба по сравнению

с доцетакселом при PD-L1-положительном НМРЛ после предшествующей терапии препаратами платины. В исследовании KEYNOTE-24 установлена высокая эффективность пембролизумаба по сравнению с ХТ-препаратами платины в 1-й линии терапии пациентов с распространенным НМРЛ. В этом исследовании участвовали 142 медицинских центра 16 стран, для определения статуса PD-L1 проводился централизованный анализ образцов, полученных при толстоигольной эксцизионной биопсии или резекции. Снимки опухоли делались каждые 9 недель. Ответ на терапию оценивался по критериям RECIST, но пациенты с рентгенологическими признаками прогрессии заболевания продолжали лечение пембролизумабом при условии стабильного состояния. При применении пембролизумаба была достигнута более высокая ВВП по сравнению с ХТ на основе препаратов платины у пациентов, опухоли которых отличались высоким уровнем экспрессии PD-L1. Существенное преимущество в ОВ было достигнуто даже при 50% переходе с ХТ на пембролизумаб. Кроме того, пембролизумаб обеспечил повышение ЧОО по сравнению с ХТ (45 и 28% соответственно); на фоне пембролизумаба наблюдалось 6 случаев ПО на лечение. Частота побочных эффектов была ниже, чем при ХТ. При распространенном НМРЛ пембролизумаб применяется в дозе 200 мг через каждые 3 недели. Результаты исследований свидетельствуют, что пембролизумаб должен стать стандартом 1-й линии терапии больных с распространенным НМРЛ с высоким уровнем



экспрессии PD-L1. Доказано прогностическое значение экспрессии PD-L1 при рассмотрении вопроса об ИТ. Высокая мутационная нагрузка при НМРЛ также позволяет предсказать эффективность терапии пембролизумабом (мутации действуют как антигены, усиливая иммунный ответ).

Текущие исследования комбинированной с другими препаратами ИТ должны пролить свет на дополнительные возможности лечения больных с НМРЛ. Так, в исследовании KEYNOTE-021 (когорта G) добавление пембролизумаба к сочетанию карбоплатина и пеметрекседа позволило увеличить ЧОО с 29 до 55%, при этом риск прогрессирования и смерти снижается почти в 2 раза. Эта перспективная комбинация может стать новым стандартом терапии пациентов с распространенным неплазмоклеточным НМРЛ, ранее не получавших ХТ.

Руководитель отдела доклинических исследований компании MSD Сергей Михайлов подчеркнул, что в Украине продолжается набор пациентов в международное исследование III фазы KEYNOTE-042, которое посвящено сравнению эффективности пембролизумаба и стандартной ХТ в 1-й линии терапии больных с распространенным и метастатическим НМРЛ. В это исследование уже включено 75 пациентов. Пембролизумаб стал первым препаратом в иммуноонкологии, который зарегистрирован в Украине. Сегодня проводится более 350 международных исследований, в которых пембролизумаб используется как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Символично, что путь пембролизумаба в украинскую онкологическую практику тоже связан с активным запуском клинических исследований. Помимо НМРЛ, в нашей стране пембролизумаб будет исследоваться при раке молочной железы (соответствующие документы находятся на научной экспертизе в Государственном экспертном центре МЗ Украины) и при почечноклеточном раке. В завершение С. Михайлов пригласил всех к сотрудничеству, которое не только важно для научного прогресса, но и открывает украинским пациентам доступ к инновационному лечению.

Заведующая отделом патоморфологии лаборатории CSD Health Care (г. Киев) Елена Кошик рассмотрела актуальность изучения биомаркеров при лечении больных с РЛ и роль маркера PD-L1. Она отметила, что специфические мутации ассоциированы с определенными гистологическими типами и подтипами РЛ, то есть морфология опухоли позволяет предполагать тип мутации. При гистологическом исследовании образцы тканей должны быть сохранены для последующих молекулярных тестов, поскольку идентификация биомаркеров необходима для определения круга пациентов, подлежащих последующей иммунотерапии.

Оценка экспрессии PD-L1 проводится при помощи сертифицированного набора для диагностики PD-L1 IHC22C3 pharmDx. Позитивным окрашиванием считается любое полное или частичное окрашивание клеточной мембраны только живых опухолевых клеток (некротизированные клетки должны быть исключены из подсчета). В минимальной биопсии для оценки PD-L1 должно присутствовать не менее 100 живых клеток. Далее определяется балл пропорции опухоли (TPS):

$TPS = \frac{\text{PD-L1 позитивных клеток}}{\text{общее число клеток}} \times 100\%$

Интерпретация результатов для аденокарциномы легкого:

- <1% — негативный;
- 1-49% — слабо позитивный;
- ≥50% — выраженный позитивный результат.

В исследовании KEYNOTE-001 в подгруппе пациентов с TPS ≥ 50% ответ на терапию пембролизумабом и показатель ОВ были достоверно выше, чем у пациентов с TPS < 1% (Ghandi et al., 2015, Herbst et al., 2014). Согласно обновленному руководству NCCN, определение PD-L1 входит в перечень обязательных исследований при метастатическом НМРЛ.

В рамках симпозиума зарубежные эксперты рассмотрели вместе с коллегами целый ряд конкретных клинических случаев применения пембролизумаба при НМРЛ и меланоме кожи, обсудили особенности ведения больных и специфику псевдопрогрессии.

Эксперты отметили, что иммунотерапия является тем ключом, которому под силу открыть дверь в новую эру лечения онкологических пациентов. Об актуальности темы говорил переполненный зал и активные дискуссии. Инновационная, насыщенная программа вызвала неподдельный интерес, оставила яркие впечатления и подтвердила стремление к будущему развитию.

Годы исследований во имя жизни пациентов увенчались истинно революционным открытием, имя которому — иммуноонкология. Мы будем продолжать следить за новыми достижениями в иммуноонкологии в целом и препарата пембролизумаб в частности.

Подготовили Катерина Котенко и Екатерина Марушко



Академік НАН України Василь Чехун: двадцять і шістьдесят

Нариси до ювілею

У листопаді 2016 р. директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького (ІЕПОР) НАН України академік НАН України Василь Федорович Чехун відсвяткував шістдесятиріччя. Все його професійне життя, від початку і до сьогодні, розвивалося в контексті Інституту, тож не дивно, що другий свій ювілей – двадцять років на посаді директора – він вважає найголовнішим.



У зеніті пошуків і передбачень

Вдивляючись у минуле, академік В. Чехун згадує: «Період, коли я очолював Інститут ім. Р.Є. Кавецького, був надзвичайно важким. На дворі стояли буремні 1990-ті. Країну буквально розривала на шматки економічна, соціально-духовна криза, яка не оминула й наукове середовище. На відстані років ця криза видається мені ненажерливим монстром, який постійно вимагав жертви».

Інститут на той час перебував більш ніж у складному становищі – йшлося про його закриття. Уже був створений проект постанови президії Академії наук про реорганізацію установи у зв'язку з ліквідацією. Це означало руйнацію потужної наукової школи, втрату багатьох перспективних напрямів досліджень, а в глобальному розумінні – декаданс української онкологічної науки. Серед співробітників домінували песимістичні настрої. Василь Федорович прийняв удар на себе – і одержав майже одностайну підтримку колективу на виборах директора Інституту. Саме реалії життя підштовхнули його до цього вчинку.

Звичайно, молодому директору довелося багато вчитися, переймати досвід провідних організаторів науки в Україні та за її межами, зустрічаючи на своєму шляху не лише підтримку, а й суворий опір. Йому пощастило мати справу з найкращими учителями – видатними представниками різних напрямів науки та медицини.

Минуло двадцять років, країна пережила ще багато потрясінь – але Інститут вистояв і продовжує розвиватися. Першою значною віхою для Василя Федоровича на посаді директора стало проведення у 2000 р. на базі ІЕПОР другого з'їзду онкологів країн СНД, в якому взяли участь понад тисячу делегатів з дев'яти країн світу. Останніми роками саме з ініціативи директора поглиблюється міжнародне співробітництво, розширюється його географія. Установа посідає провідні позиції в українському науковому світі, інтенсивно обмінюється досвідом та в умовах навколишньої економічної кризи шукає власний шлях до максимальної ефективності в допомозі онкологічним хворим. Невипадково сьогодні особливу увагу академік В. Чехун приділяє впровадженню трансляційних досліджень. Він переконаний: необхідно відпрацювати чіткий механізм, що дозволить успішно запроваджувати в клінічну практику вітчизняні наукові розробки та здійснювати клінічні випробування нових методів – як в онкології, так і в інших галузях медицини. Тож Василь Федорович докладає значних зусиль для подолання болісного розриву між двома, мабуть, штучно створеними світами – науковою лабораторією та медичною клінікою.

Наразі дослідження в Інституті розвиваються відповідно до найбільш перспективних векторів світової онкологічної науки: це розробка нанотехнологій, вивчення стовбурових клітин, вдосконалення шляхів ранньої діагностики, дослідження епігенетичних механізмів регуляції пухлинної клітини, впливу на неї мікрооточення і багато іншого. У своєму баченні розвитку установи академік В. Чехун знаходить підтримку й розуміння співробітників, більшість з яких – поважні вчені та унікальні особистості.

Попри значущі дати, він все ще залишається наймолодшим серед рівних: вітаючи ювіляра, поважні академіки підкреслювали, що він вступає у вік розквіту, коли творчі можливості врівноважені досвідом, а всі грані, з яких складається професіоналізм науковця і організатора, сяють особливо яскраво.

Від імені колективу редакції «Медицинської газети» «Здоров'я України» щиро вітаємо ювіляра, бажаємо успішної реалізації всіх поставлених цілей, наснаги для нових звершень, міцного здоров'я й особистого щастя!



Роки, коли все починалося

У межах часу та поза ним

Час – поняття відносне, квантові фізики навіть ставлять під сумнів його існування. З іншого боку, саме віхи, відміряні часом, дозволяють підбивати певні підсумки, оцінити минуле, планувати майбутні звершення. У цьому контексті час виступає як інструмент, яким бажано вміло користуватися.

Безперечно, обидві дати академіка В. Чехуна – і двадцять, і шістдесят – вражають об'ємом зробленого, прожитого, досягнутого. Та водночас, спілкуючись з ним, не відчуваєш ваги років – лише завзяття, азарт до життя з його новими викликами і перспективами. Невипадково святкування ювілею, на відміну від багатьох урочистих подій, які збирають в одному залі академіків, директорів інститутів, відомих вчених та громадських діячів, було відверто позбавлене офіціозу, але сповнене щирої людської теплоти, усмішок та жартів. Причиною тому – непересічна особистість ювіляра, живий відгук душі, який вона викликає.

«Митцю не треба нагород, його судьба нагородила» – мабуть, ці рядки можуть стати своєрідним девізом кожної творчої та цілісної натури. Василь Федорович цитує поетесу Ліну Костенко часто і натхненно, так само, як улюблених філософів та видатних науковців. Саме доля – не проста, але яскрава, саме якість насиченого життя і розкіш глибокого спілкування, можливість натхненно працювати, втілюючи мрії та допомагаючи їх втілювати іншим, перемагати, здобувати досвід, ділитися ним – саме це здатне стати найбільшою нагородою.

Звісно, з нагоди свята ювіляр і численні гості згадували минуле, адже звідти все починалося. В юності Василь Федорович мріяв стати лікарем, практикувався у хірургії, але після закінчення медичного інституту був направлений до ІЕПОР. Спочатку вважав наукову роботу занадто тихою для своєї дієвої натури, тож два роки паралельно працював ночами у швидкій допомозі. Час минав, довелося обирати. Врешті-решт майбутній академік обрав науку, залишився в Інституті і пройшов гідний шлях від старшого лаборанта до старшого наукового співробітника, а потім – від ученого секретаря, яким працював майже вісім років до директора Інституту. І мабуть, юнацька мрія про допомогу тяжкохворим сьогодні реалізується в несподіваному ракурсі та масштабі, через пошук новітніх методів лікування та вдосконалення наявних, через здатність впливати на розвиток української онкології, представляти та обстоювати її інтереси.



З академіком Б.Є. Патонем



Е. Алекнавичюс, В. Чехун, І. Залуський.
Зустріч представників Литви, України та Білорусі



На святкуванні ювілею. Погляд за обрій:
з авіаконструктором С.А. Бичковим

Від першої особи

- «Родина – те оточення, яке я назвав би особливим мікросвітом, яке дає мені можливість розвиватися, почувати себе впевнено».
- «Я б не сказав, що в мене обмежене дозвілля. Бо певен, що повинно вистачати часу на все. Все, що сприяє гармонізації життя людини, вважаю, неодмінно має бути присутнім».
- «У житті є багато незвіданих шляхів – легких, стрімких або крутих і тернистих, але серед їх безлічі є лише один – твій! Тільки від тебе залежить, куди він приведе, той шлях, який одного разу ти обрав для себе... Пройти його треба чесно й гідно».
- «Пізнаючи суть речей, ми тим самим формуємо самих себе, поступово стаючи тими, ким є насправді».

Романтик і прагматик сучасної онкології



Ю. Віленський презентує книгу ювіляру

Цієї осені побачила світ книга «Василь Чехун – пізнати світ у його проявах. Роздуми і сподівання», авторами якої стали наукові журналісти Юрій Віленський та Вікторія Яснопольська та редактори Поліна Шкатула і Наталія Лук'янова. В основу книги покладено інтерв'ю з ювіляром, результати його науково-організаційної та громадської діяльності. Надамо слово авторам.

Лікування пацієнта за суто індивідуалізованою, фізіологічно обумовленою терапевтичною програмою – ось фарватер успіху сучасної онкології. Адже людина – не лише неповторна особистість у плані біохімічних та фізіологічних констант на геномно-молекулярному рівні, але й має власні мінливі ознаки біологічної гравюри в межах течії свого часу.

Цей погляд на вирішення проблем постає харизматичною формулою наукових пошуків відомого українського вченого-патофізіолога й онколога, академіка НАН України, директора Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького Василя Федоровича Чехуна. Провідним напрямом діяльності вченого є розробка методів підвищення ефективності лікування онкологічних хворих з обов'язковим врахуванням діапазону можливостей захисних систем організму та засад системної біології як основи доцільних терапевтичних технологій у контексті персоналізованої медицини.

Молодий лікар, випускник лікувального факультету Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця, почав працювати в ІЕПОР у 1980 р., коли йому було 24. Це й досі єдине місце його роботи, що сьогодні, у спектрі принад часу, видається навіть дивним.

Тож як він став собою нинішнім? Певна річ, невимовно важливу роль для його дослідницької й життєвої ідентифікації, подальшого інтелектуального самовизначення відіграла дивовижно творча, академічна, інтелігентна атмосфера, створена не надто численною, але потужною командою дослідників, вихованою та загартованою академіком Ростиславом Євгеновичем Кавецьким. І хоча студенту В. Чехуну не довелося особисто спілкуватися з Учителем, Василь Федорович справедливо вважає його своїм наставником і натхненником в обраних вертикалях.

Сталося так, що Василь Чехун потрапив до закладу, співробітники якого найбільш потужно й заклично випромінювали прозорі ідеї Олександра Олександровича Богомольця та одного з його однодумців, щодо концепції антиканцерогенезу, Ростислава Євгеновича Кавецького. Ішлося про вивчення імунологічних механізмів, завдяки яким організм має подолати й часто переборює пухлину у контрнатурі на неї.

Ось уже 36 років Василь Федорович наполегливо працює у цій царині. Понад 20 років він очолює Інститут. Саме завдяки інтелектуальним та моральним якостям і дивовижним рисам наукового алтруїзму вченого, досвідчений та поважний колектив ІЕПОР довірив цю відповідальну посаду саме йому. На цій стаєрській дистанції Василь Федорович отримав беззастережну підтримку з боку президента НАН України Бориса Євгеновича Патона.

Лабіринти й перепони, які долаються шляхом проведення різноманітних, здебільшого унікальних досліджень, – ось узагальнена наукова панорама Інституту. Саме тут вперше у світі було застосовано лазерні технології в онкології й набули розвитку фотодинамічні методи впливу на неопластичні процеси. У цих лабораторіях створені унікальні гібридами для синтезу моноклональних антитіл, застосування яких значно оптимізує прицільність патогенетичного лікування. Тут народилися й вдосконалюються протипухлинні вакцини – вкрай перспективний інструмент, що сприяє фізіологічно обумовленому ренесансу імунних потенцій організму.

З позицій лідера, але рівного серед однодумців, Василь Чехун стимулює й підтримує всі ці роботи, усі прориви й осяяння співробітників Інституту. Слушно вважає кожен крок уперед колективним успіхом, результатом спільного, але не керованого завзяття. Під його ж керівництвом започатковані й активно провадяться наукові дослідження, спрямовані на вивчення ролі металовмісних білків у виникненні та розвитку пухлинної хвороби. Саме Василем Федоровичем вперше встановлено, що одним з важливих елементів формування

резистентності до протипухлинних препаратів є порушення регуляції металовмісних білків та обміну ендogenous заліза, і що корекція цих порушень за допомогою мікроРНК сприяє підвищенню чутливості пухлинних клітин до дії цитостатиків. Це свідчить про надзвичайно важливу роль ендogenous заліза в канцеро- та антиканцерогенезі.

За його безпосередньої участі було розроблено технології підвищення вибіркості дії цитостатиків як основних засобів хіміотерапії в онкології. Василь Федорович уперше довів, що протипухлинні засоби, крім генетичних феноменів, забезпечують запуск цілої низки епігеномних механізмів, які обумовлюють як лікувальний, так і токсичний ефекти. Ним були визначені та обґрунтовані фактори й механізми формування лікарської резистентності до хіміопрепаратів – цього троянського коня в терапевтичних ефектах. Запропоновано векторну систему регуляції стану організму хворого, яка дозволяє впливати на каскад відповідних процесів сигнальної трансдукції, керованого управління. А це, своєю чергою, сприяє збільшенню чутливості пухлинних тканин до дії цитостатиків.

Учений стає фундатором інноваційних досліджень, спрямованих на вивчення молекулярних механізмів взаємодії, транспорту і трансформації наночасточок у біологічних комплексах як основи створення засобів цільової протиракової терапії на нових засадах спрямованого транспорту цитотоксичних наноконструкцій, вивчення механізмів їхньої дії в подоланні лікарської резистентності. Отримані дані стали підґрунтям для розробки перспективного вітчизняного протипухлинного препарату Фероплат, який суттєво переважає за своїм ефектом стандартні препарати платини, особливо в разі виникнення лікарської резистентності. «Хочеться вірити, – зазначав В. Чехун у науковій доповіді на засіданні Президії НАН України 29 квітня 2015 року, – що нанотехнології розширять наші горизонти в сучасній молекулярній діагностиці й терапії. Адже наносвіт – це унікальна царина окремих атомів і молекул, які зумовлюють, за законами молекулярної та квантової біології, поведінку організму».

Перефразоване прислів'я «Скажи мені, хто твої учні, і я переконаюся, хто ти є насправді» додає нові риси до портрету вченого. Показово, що 2010 р. Василя Федоровича нагороджено відзнакою НАН України «За підготовку наукової зміни». У цьому контексті він постає як талановитий педагог. На початку нинішнього століття він створив першу в Україні кафедру фундаментальної медицини у складі Навчально-наукового центру «Інститут біології» Національного університету ім. Т.Г. Шевченка, де викладає цикл лекцій «Молекулярно-біологічні основи виникнення і прогресу пухлинного процесу». Розуміючи, що такий вибір, певною мірою, є своєрідним життєвим самозреченням і навіть свідомим аскетизмом на відміну від інших матеріально акцентованих кар'єрних і бізнесових інтересів, усвідомлюєш: сучасна наукова школа у вимірах ІЕПОР – це бездоганне коріння фундатора, обнадійлива крона його вихованців і послідовників, яким Василь Федорович прищеплює любов до науки, немов вакцину. Багато його учнів сьогодні – успішні вчені.

Знаменно, що інститут ім. Р.Є. Кавецького в особі його директора єдиний серед тотожних закладів СНД увійшов до Асоціації провідних онкологічних інституцій Європи, а міжнародний журнал «Experimental Oncology» з його головним редактором академіком В. Чехуном належить за рейтингом до визнаних авторитетних наукових видань світу.

Кожен день – немов окреме життя: напружене, змістовне, із безліччю проблем, завжди непростих. Так складається течія тижнів і років заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії України та премії ім. Р.Є. Кавецького НАН України Василя Чехуна. У цьому сенсі й баченні минуло шість десятиліть з 15 листопада 1956 р., коли у с. Тростинка на стародавній Васильківщині побачив світ цей романтик і прагматик в науці. Сьогодні Василь Федорович перебуває в зеніті своїх шукань, досягнень і передбачень, й ІЕПОР – у такому вимірі – вимальовується як своєрідний потужний корабель на чолі зі своїм капітаном.

Підготували **Юрій Віленський**
та **Катерина Котенко**

Власне, книга – це спроба представити очима академіка Василя Чехуна панорамне бачення провідних етапів розвитку експериментальної та клінічної онкології. Адже він – лише третій директор унікального науково-дослідного закладу після академіків Ростислава Кавецького і його наступника Вадима Пінчука.

Кожна масштабна особистість цікава своїм власним досвідом, баченням життя в різних його проявах, адже здатна служити для багатьох і натхненням, і прикладом. Інтерв'ю з ювіляром, наведене в книзі, стосується різних аспектів наукового, творчого, особистого життя, уподобань та поглядів. У результаті створюється жива, об'ємна панорама особистості та її соціальних ролей, де академік Василь Чехун постає як новатор і послідовник, педагог – але і учень, людина, глибоко віддана суспільним інтересам, але водночас – син, чоловік і батько великої, дружньої родини.

Та перш за все він – лідер, на всіх позиціях, у різних життєвих ситуаціях. Лідер у вищому розумінні цього слова, яке поєднує в собі відповідальність, високий рівень етики, готовність рухатись у майбутнє та вести за собою людей. Невипадково він завершує інтерв'ю словами про лідерство, цитуючи рядки улюбленої поетеси Ліни Костенко:

«Дозвольте висловити дуже важливу для мене сентенцію: коли мене іноді питають, які три домінуючі риси вченого-керівника, я відповідаю, що це – знання, інтуїція та наполегливість. А поза ними – праця, праця і ще раз праця...

...і якби на те моя воля,
написав би я скрізь курсивами:
– Так багато на світі горя,
люди, будьте взаємно красивими!»



Неоадьювантная терапия рака молочной железы: преимущества, показания и влияние на прогноз

Хирургическая резекция остается ведущим методом лечения пациенток с ранними стадиями рака молочной железы (РМЖ). Последние исследования показали, что системная противоопухолевая терапия, проводящаяся в адьювантном или неоадьювантном режиме, обеспечивает равные преимущества с точки зрения выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) для этой категории пациенток. У неоадьювантной терапии есть свои преимущества и недостатки, поэтому адекватный отбор пациенток имеет решающее значение для оптимизации онкологических и косметических результатов лечения.

Преимущества, показания, перспективы

Исходно основное показание к проведению неоадьювантной терапии было связано с преобразованием неоперабельных опухолей в операбельные, а также снижением объема хирургического вмешательства. Действительно, в определенных случаях неоадьювантная терапия может служить «мостом» к достижению операбельного состояния. Для пациенток с воспалительным РМЖ неоадьювантная терапия считается стандартом лечения (при отсутствии противопоказаний) и может обеспечить увеличение выживаемости. Кроме того, на такое лечение часто претендуют пациентки, стремящиеся получить органосохраняющее хирургическое лечение; доля органосохраняющих операций после неоадьювантной терапии достигает 72,3%.

Пациентки с химиочувствительным РМЖ могут получить существенные преимущества от проведения химиотерапии (ХТ) именно в неоадьювантном режиме. Из всех клинических подтипов РМЖ наиболее химиочувствительными являются HER2-позитивный (HER2+) и трижды негативный (ТНРМЖ) подтипы, которые рассматриваются как наиболее подходящие для проведения неоадьювантной ХТ. Действительно, у пациенток с HER2+ и ТНРМЖ наблюдаются самые высокие уровни достижения полного патологического ответа (пПО). Пациентки с агрессивными опухолями, экспрессирующими эстрогеновые рецепторы (ЭР+), либо люминальным-В подтипом, как правило, чаще демонстрируют пПО, чем больные с менее агрессивными ЭР+ подтипами (пПО 15% против 7,5% соответственно), и поэтому могут подходить для неоадьювантной терапии.

Пациентки с классическим инвазивным очаговым РМЖ обычно хуже отвечают на неоадьювантную ХТ, чем больные с инвазивной протоковой карциномой (уровни пПО составляют 11 и 25% соответственно, $p=0,01$), поэтому неоадьювантные режимы для них

обычно не рассматриваются. Для больных с поражением регионарных лимфоузлов (ЛУ) назначение ХТ является стандартом лечения независимо от последовательности ее введения, а ответ на неоадьювантный режим потенциально способен влиять на выбор локорегионарного лечения, включая степень аксиллярной лимфодиссекции и размер облучаемой области при проведении лучевой терапии (ЛТ).

Ограничения

Неоадьювантная ХТ обычно не рекомендуется пациенткам с I стадией РМЖ. Результаты патогистологического исследования хирургически удаленной опухоли зачастую имеют первостепенное значение для принятия решений о необходимости ХТ в принципе и определяют выбор цитостатиков.

Фокальность опухоли может влиять на перспективы проведения органосохраняющей операции после неоадьювантной ХТ, снижая шансы с 71,6% при монофокальном росте опухоли до 58,5% при мультифокальном и 30% при мультицентрическом. Уровень достижения пПО также может незначительно отличаться в зависимости от фокальности: 19,4% при монофокальном, 16,5% при мультифокальном и 14,4% при мультицентрическом РМЖ. Пациентки с мультицентрическими опухолями могут уступать больным с монофокальным РМЖ по уровню ВБП ($p<0,001$) и ОВ ($p<0,009$) после неоадьювантной ХТ — но не в тех случаях, когда был достигнут пПО.

В настоящее время недостаточно данных в поддержку органосохраняющего лечения после неоадьювантной ХТ при мультицентрическом и мультифокальном РМЖ, важен индивидуальный подход. Если для пациенток с мультицентрическим РМЖ и с очагами в разных квадрантах молочной железы стандартом лечения остается мастэктомия (независимо от степени ответа на неоадьювантную

терапию), то при мультифокальном росте РМЖ в пределах одного квадранта органосохраняющее лечение может быть рассмотрено. Важно учитывать: хотя отдельные очаги могут уменьшиться в размере под воздействием неоадьювантной терапии, расстояние между ними остается таким же.

Прогрессирование во время неоадьювантной ХТ наблюдается редко. Исследования показали, что до 12% пациенток, начавших неоадьювантную ХТ, впоследствии не смогли получить хирургическое лечение. Еще более редким феноменом является отдаленное метастазирование (до 4% пациенток, у которых РМЖ прогрессировал во время неоадьювантной терапии). Прогностическими факторами повышенного риска прогрессии опухоли во время неоадьювантной терапии являются принадлежность к негроидной расе, поздние стадии опухоли, высокая степень злокачественности, высокий уровень Ki-67, отсутствие экспрессии гормональных рецепторов.

У пациенток со слабо химиочувствительными подтипами РМЖ, такими как люминальный-А или классический инвазивный лобулярный РМЖ, преимущества от проведения неоадьювантной терапии маловероятны. Эти данные подчеркивают значимость тщательного отбора и наблюдения пациенток во время лечения.

Первоначальное обследование

Оценка размеров опухоли должна быть выполнена в соответствии с руководством Национальной онкологической сети США (NCCN). Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее чувствительным методом стадирования, допускает возможность оценки контралатеральной молочной железы на предмет синхронного РМЖ (который выявляется в 3-10% случаев), но может преувеличить размер опухоли. По результатам исследований, МРТ достоверно снижает вероятность повторной резекции. Выбор МРТ в качестве метода визуализации должен производиться с учетом конкретной клинической ситуации и особенно предпочтителен, когда рассматривается возможность органосохраняющего лечения.

В соответствии с рекомендациями NCCN, для верификации диагноза необходима трепанобиопсия под визуальным контролем; обязательна оценка патологических маркеров, включая ЭР, прогестероновые рецепторы (ПР) и статус HER2. Для планирования лечения после завершения неоадьювантной терапии важно четко определить ложе опухоли при первичном обследовании. Также может оцениваться степень дифференцировки опухоли и уровня Ki-67, что позволяет выявить агрессивный фенотип РМЖ и предсказать реакцию на ХТ.

Все кандидаты на неоадьювантную ХТ должны пройти тщательное обследование аксиллярной области, в том числе с использованием маммографии и ультразвукового исследования. При отсутствии клинических признаков поражения лимфатических узлов необходимость проведения биопсии сигнального ЛУ до или после неоадьювантной ХТ является спорной. В исследовании SENTINA в материалах биопсии, выполненной до неоадьювантной ХТ, признаки заболевания обнаруживались у 35% пациенток, у которых отсутствовали клинические признаки поражения ЛУ. Кроме того, при повторной биопсии после завершения неоадьювантной ХТ у 61% этих пациенток обнаруживались дополнительные сигнальные ЛУ, а также отмечалась высокая (51,6%) частота ложноотрицательных результатов. Напротив, биопсия сигнальных ЛУ, впервые проводимая после неоадьювантной ХТ, показала меньшую частоту их поражения и приводила к меньшей частоте подмышечных лимфодиссекций или облучения (45% против 33%; $p=0,006$).

Немаловажно, что удаление пораженных ЛУ до начала неоадьювантной терапии исключает возможность адекватной оценки ответа и уменьшает значение достижения пПО. Учитывая отсутствие убедительных данных в пользу рутинного взятия биопсии сигнального ЛУ до неоадьювантного лечения, даже у больных с клиническими признаками поражения аксиллярных ЛУ предпочтительно выполнять эту манипуляцию по окончании неоадьювантной терапии.

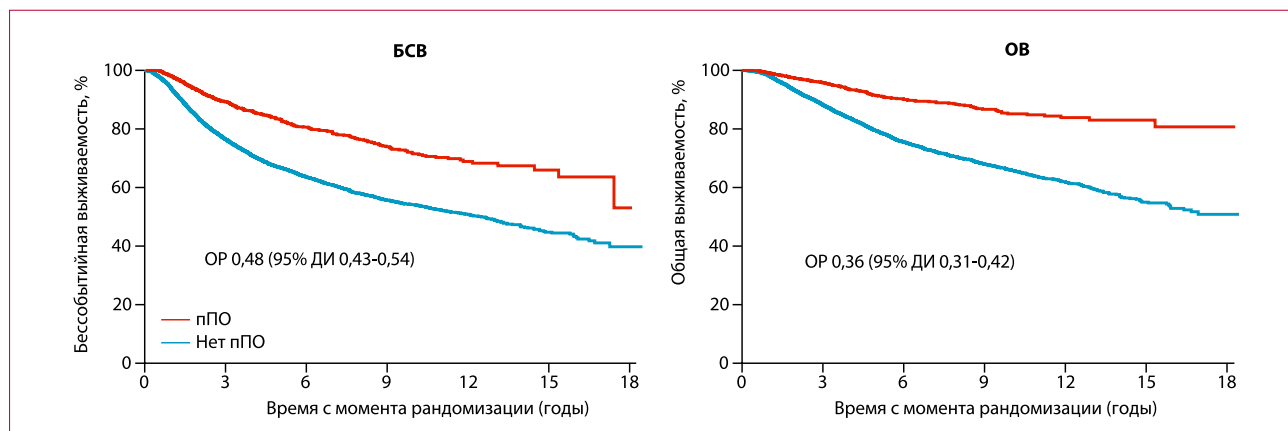


Рис. 1. Связь патологического полного ответа с БСВ и ОВ

ypT0/is ypN0 — определение пПО (то есть отсутствие инвазивного рака в молочной железе и подмышечных лимфоузлах, независимо от наличия протоковой карциномы *in situ*); ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; пПО — патологический полный ответ; БСВ — бессобытийная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

Адаптировано из источника Cortazar P, Zhang L., Untch M. et al. Lancet 2014

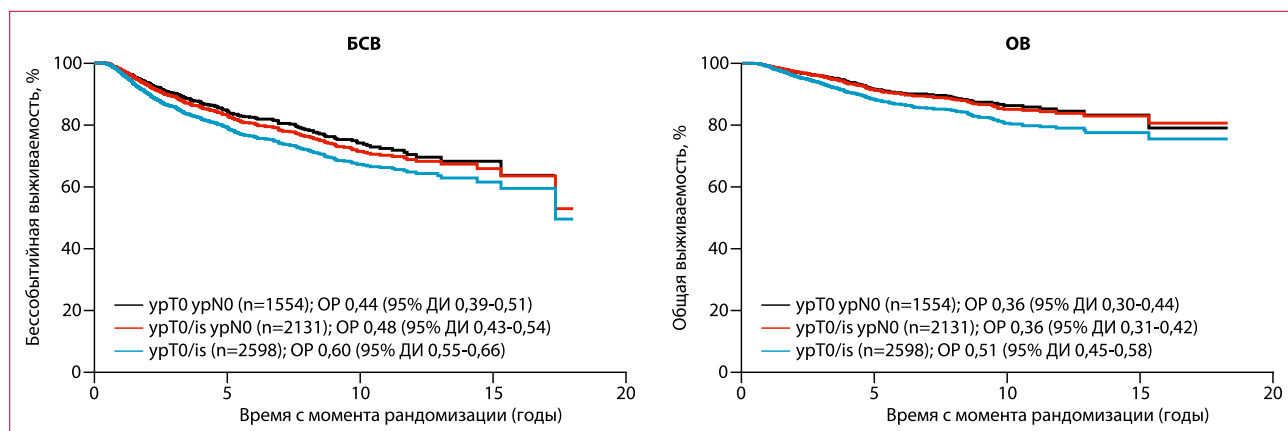


Рис. 2. Связь трех разных определений патологического полного ответа с БСВ и ОВ

Сравнивались показатели БСВ и ОВ у пациенток, которые достигли и не достигли пПО согласно одному из трех определений. Пациентки, не достигшие пПО, не показаны. Указано количество пациенток, которые достигли пПО согласно каждому определению (пациентки могли также достичь пПО в соответствии более чем с одним определением). ypT0 ypN0 — отсутствие инвазивного рака и протоковой карциномы *in situ*, отсутствие вовлечения подмышечных лимфоузлов; ypT0/is ypN0 — отсутствие инвазивного РМЖ и вовлечения подмышечных лимфоузлов, независимо от наличия протоковой карциномы *in situ*; ypT0/is — отсутствие инвазивного рака в молочной железе, независимо от наличия протоковой карциномы *in situ* или вовлечения лимфоузлов; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; БСВ — бессобытийная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

Адаптировано из источника Cortazar P, Zhang L., Untch M. et al. Lancet 2014

Пациентки с I и II стадиями РМЖ при отсутствии симптомов не требуют рутинного обследования на предмет отдаленных метастазов, однако для пациенток с III стадией следует рассматривать применение методов системной визуализации даже при отсутствии симптомов. Костная скintiграфия и компьютерная томография (КТ) с контрастированием области грудной клетки, малого таза и брюшной полости позволяют адекватно оценить системное поражение и рассматриваются в качестве первого выбора (при отсутствии противопоказаний). Дополнительные методы, в том числе позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и МРТ, могут потребоваться в конкретных случаях. Пациенткам с симптомами со стороны центральной нервной системы проводится МРТ головного мозга. Из всех участков, в которых подозревается метастатическое поражение, должна быть взята биопсия.

В сложных случаях оптимальному выбору стратегии лечения способствует привлечение междисциплинарной группы специалистов – патологов, онко- и пластических хирургов, медицинских и радиационных онкологов. Раннее обсуждение возможностей реконструкции важно при планировании хирургического лечения для достижения оптимальных косметических результатов. Генетическое консультирование также может влиять на подход к терапии: так, при наличии наследственных мутаций в генах *BRCA1* или *BRCA2* рассматривается вопрос о проведении мастэктомии и/или профилактической мастэктомии контралатеральной молочной железы.

Остаточная болезнь

Остаточная болезнь включает целый спектр ответов в диапазоне от превосходной реакции с минимальным

наличием заболевания до полного отсутствия ответа или даже прогрессирования на фоне неоадьювантной терапии.

Пациентки, у которых после неоадьювантной ХТ присутствует остаточная болезнь, впоследствии имеют повышенный риск рецидива. Этот риск особенно выражен у пациенток с ТНРМЖ и HER2+ РМЖ, а также люминальным-В подтипом. В связи со сложностью оценки патологических характеристик остаточной болезни при РМЖ международные рекомендации сосредотачивают внимание на междисциплинарном подходе, строгом отборе образцов, использовании диагностических клипов при биопсии, а также повторной оценке рецепторного статуса в случаях, когда это может повлиять на выбор лечения.

Изменение рецепторного статуса РМЖ после неоадьювантной ХТ может влиять на прогноз. В одном из исследований 10,3% опухолей, которые исходно имели статус ЭР+, после неоадьювантной ХТ приобрели статус ЭР-, в то время как у 34,5% пациенток с ТНРМЖ опухоль, наоборот, начала экспрессировать ЭР. Это исследование имеет ряд ограничений; тем не менее изменение рецепторного статуса было связано с результатами лечения. В частности, потеря рецепторов эстрогена приводила к ухудшению безрецидивной выживаемости (относительный риск – ОР – 3,54; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,60-7,85), в то время как среди пациенток, опухоли которых приобрели статус ЭР+, наблюдалась тенденция к улучшению данного показателя (ОР 1,32; 95% ДИ 0,64-2,74).

Кроме классификации TNM для определения риска рецидива у пациенток с остаточной болезнью может быть использована классификация RCB (Residual Cancer

Burden), которая учитывает как остаточный РМЖ, так и размер первичной опухоли и поражение ЛУ. На этапе исследования – прогностические биомаркеры для пациенток с остаточной болезнью после неоадьювантной терапии.

Анализ биомаркеров и мультигенных сигнатур может быть полезен при выборе таргетной терапии для пациенток с повышенным риском рецидива РМЖ. В настоящее время нет стандарта дополнительной терапии для пациенток, имеющих остаточную болезнь после неоадьювантной ХТ, продолжается изучение этой проблемы. Для преодоления механизмов устойчивости РМЖ к стандартной терапии требуется углубить понимание молекулярной биологии опухоли.

Патологический полный ответ и его интерпретация

Использование пПО как конечной точки в клинических испытаниях получило признание в качестве инструмента для начальной оценки эффективности новых лекарственных молекул. Однако сопоставить результаты этих исследований непросто, поскольку в них использовались разные определения пПО. Во многих ранних исследованиях проводилась оценка ответа на неоадьювантную терапию только в молочной железе. Соответственно, пПО определялся как отсутствие остаточного инвазивного рака в молочной железе, независимо от наличия протоковой карциномы *in situ* (DCIS) или вовлечения ЛУ (ypT0/is ypN0). В более поздних исследованиях использовали более жесткие требования: пПО

Продолжение на стр. 18.

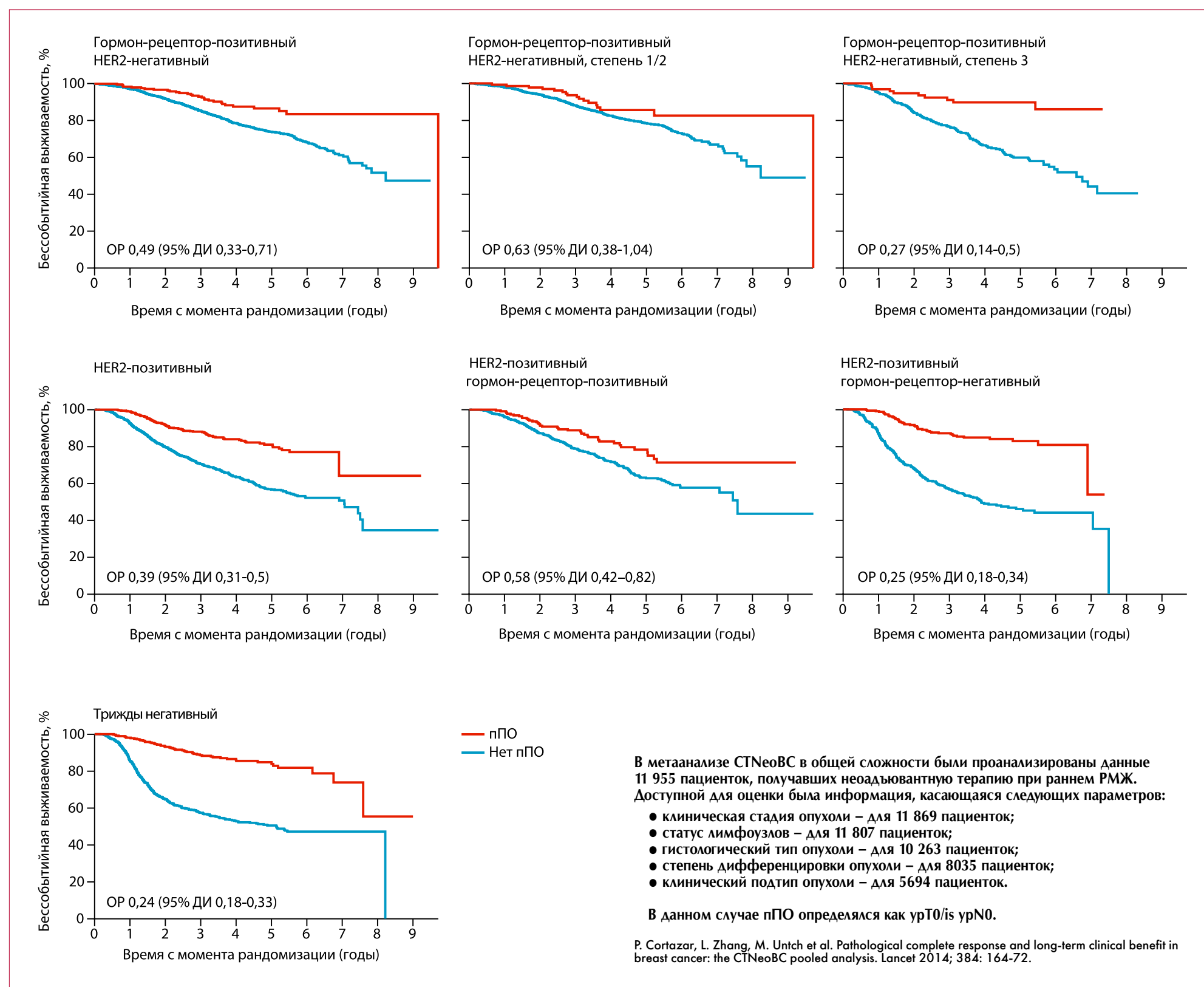


Рис. 3. Связь между патологическим полным ответом и БСВ в зависимости от подтипа рака молочной железы

ОР – относительный риск; БСВ – бессобытийная выживаемость; пПО – патологический полный ответ.

Адаптировано из источника Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Lancet 2014

Неоадьювантная терапия рака молочной железы: преимущества, показания и влияние на прогноз

Продолжение. Начало на стр. 16.

определялся как отсутствие остаточной инвазивной карциномы в молочной железе и подмышечных ЛУ (ypT0/is ypN0) либо как отсутствие признаков инвазивного рака и DCIS в молочной железе в сочетании с отсутствием вовлечения подмышечных ЛУ (ypT0 ypN0).

Исследовательской группой CTNeoBC (P. Cortazar et al., 2014) проведен метаанализ 12 основных рандомизированных исследований, посвященных неоадьювантной терапии, с целью изучения связи разных подходов к определению общего уровня пПО (всего 22% ypT0/is ypNx, 18% ypT0/is ypN0 и 13% ypT0 ypN0) с ОБ и ВБП. Метаанализ охватил результаты лечения 11955 пациенток. В целом у пациенток, которые достигли пПО, показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) и ОБ были достоверно выше, чем у тех, у кого после завершения неоадьювантной терапии в молочной железе выявлялась остаточная инвазивная карцинома (рис. 1 и 2). Показатели БСВ и ОБ были значительно хуже в группе Nx (возможное вовлечение ЛУ), но оставались аналогичными в остальных двух группах — то есть не зависели от наличия или отсутствия DCIS (рис. 2).

Также оценивалось влияние пПО на отдаленные результаты лечения в зависимости от молекулярного профиля опухоли. В популяции с гормон-рецептор-позитивным HER2-негативным РМЖ подтверждена положительная корреляция пПО с показателями БСВ (ОР 0,49; 95% ДИ 0,33-0,71) и ОБ (ОР 0,43; ДИ 0,23-0,71). Связь между пПО и отдаленными результатами лечения была сильнее всего при опухолях высокой степени злокачественности (рис. 3). Кроме того, достижение пПО было связано с отдаленными результатами лечения у пациенток с HER2+ РГЖ независимо от статуса ЭР и ПР (БСВ — ОР 0,39; 95% ДИ 0,31-0,50 и ОБ — ОР 0,34;

ДИ 0,24-0,47). Сила связи увеличивалась в подгруппе гормон-рецептор-негативных опухолей (БСВ — ОР 0,25; ДИ 0,18-0,34; ОБ — ОР 0,19; ДИ 0,12-0,31). Большинство благоприятных исходов после достижения пПО были отмечены в подгруппе больных с HER2+ гормон-рецептор-негативным РМЖ, которые получали трастузумаб (БСВ — ОР 0,15; ДИ 0,09-0,27 и ОБ — ОР 0,08; ДИ 0,03-0,22), и в подгруппы с ТНРМЖ (рис. 3).

По результатам данного метаанализа Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) предложило использовать для определения пПО ypT0 ypN0 либо ypT0/is ypN0. В руководстве FDA, регламентирующем процедуру ускоренного утверждения новых лекарственных препаратов на основании результатов неоадьювантной терапии раннего агрессивного РМЖ, пПО именно в таком понимании разрешен для использования в качестве конечной точки клинических исследований.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что у пациенток, достигающих ответа на неоадьювантную терапию, наблюдается увеличение выживаемости, если пПО определяется как ypT0/ypN0. Определение пПО должно быть четко указано в патогистологическом заключении. Вне зависимости от того, какое определение используется патологом, наличие остаточной DCIS и метастазов в ЛУ должно быть отмечено и учитываться при выборе адьювантного режима.

Согласно современным представлениям, определение пПО после проведения неоадьювантной терапии должно включать в себя оценку подмышечных ЛУ, поскольку несколько исследований показали, что наличие остаточного

их поражения указывает на худший прогноз даже при пПО в молочной железе. Вопрос о том, должна ли быть DCIS включена в определение пПО, является спорным; к настоящему времени метаанализ CTNeoBC и большинство других исследований не показали различий в выживаемости между пациентками с наличием остаточной DCIS и без нее. Тем не менее объединенный анализ семи проспективных неоадьювантных клинических испытаний, выполненный немецкой и австрийской исследовательскими группами (G. von Minckwitz et al., 2012), обнаружил достоверное увеличение БСВ у пациенток без остаточной DCIS (ОР 1,74; p<0,001), а также тенденцию к увеличению ОБ (ОР 1,41, p=0,166). Исследования продолжаются.

Проведение неоадьювантной терапии в тщательно отобранной группе больных обеспечивает улучшение хирургических и косметических результатов лечения, снабжает ценной прогностической информацией, а также может улучшить отдаленные результаты терапии. При выборе оптимальной стратегии ведения пациенток с РМЖ важен междисциплинарный подход.

Литература

1. Santa-Maria C. A., Camp M., Cimino-Mathews A. et al. Neoadjuvant Therapy for Early-Stage Breast Cancer: Current Practice, Controversies, and Future Directions. Cancer Network. November 15, 2015.
2. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384: 164-72.
3. Earl Helena, Provenzano Elena et al. Jean Abraham Neoadjuvant trials in early breast cancer: pathological response at surgery and correlation to longer term outcomes — what does it all mean? Earl et al. BMC Medicine (2015) 13:234.

Підготовлено по заказу ООО «Рош Україна»,
PID#248

Підготувала Катерина Котенко



НОВИНИ

Спільна заява від імені партнерів з розвитку щодня поточного стану реформ у сфері охорони здоров'я: ключові положення

Це спільна заява щодо поточного стану реформ системи охорони здоров'я від імені уряду Канади, Європейської комісії, Глобального фонду, Швейцарської агенції з розвитку, Дитячого фонду ООН, ВООЗ і Світового банку. Вона є результатом спільних обговорень протягом останнього тижня й базується на оцінках великої групи міжнародних експертів з безсезонних організацій.

Як партнери ми підтримуємо Україну в реформуванні системи охорони здоров'я і особливо вражені прищвидженням кроків у цьому напрямі впродовж останніх місяців. Із цього приводу ми відзначаємо лідерство вельмишановного прем'єр-міністра пана Володимира Гройсмана, виконувача обов'язків міністра охорони здоров'я доктора Уляни Супрун та всієї її команди вдатих професіоналів.

Наше спільне бачення полягає в тому, що реформування системи охорони здоров'я в Україні повинно базуватися на прозорому демократичному процесі. Ми мали за честь надати консультації з питань реформування національної системи охорони здоров'я та ключових регуляторних документів щодо її фінансування. Ми також були залучені до консультацій з питань громадського здоров'я, первинної медико-санітарної допомоги, розробки політики в галузі лікарських засобів та системи електронного здоров'я.

У багатьох країнах європейського регіону ми спостерігаємо, що зміни в моделі фінансування системи охорони здоров'я сприяють значному поліпшенню якості та ефективності наданих послуг. Створення Національної служби здоров'я є важливою передумовою для справедливого й ефективного розподілу ресурсів. Фінансування здійснюватиметься із загальних податків, що покривають гарантований соціальний пакет послуг. Саме такий механізм фінансування за принципом «єдиного платника» є найбільш прозорим та ефективним для універсального охоплення медичними послугами й досягнення цілей сталого розвитку в системі охорони здоров'я.

Структура Національної служби здоров'я відображає принципи належного врядування. Документи про створення Національної служби здоров'я, подані до Кабінету Міністрів, є якісними. Заснування Національної служби здоров'я є особливо вигідним у контексті стратегії та планів щодо децентралізації. Окрім того, нова система фінансування доповнюватиме реформу децентралізації. Ми віримо, що поетапна розбудова Національної служби здоров'я та запровадження договірних

відносин, що розпочнуться на рівні первинної медичної допомоги, є прикладом виваженої стратегії. Однак украй важливо, щоб реалізація реформи відбулась у повному обсязі, включаючи госпітальний сектор. Лише тоді, коли Національна служба здоров'я розпоряджатиметься всіма коштами для забезпечення всього спектра послуг, у тому числі й тих, що надають лікарні, ми зможемо побачити позитивні результати. Горизонтальна інтеграція так само є важливою, оскільки забезпечуватиме безперервну реалізацію програм з туберкульозу та ВІЛ/СНІДу, які на сьогодні фінансуються міжнародними донорами.

Ми схвалюємо вибір уряду розпочати реформу саме з первинної ланки. Створення та робота міждисциплінарних команд з надання первинної допомоги для потреб окремих осіб, сімей, а також громад є пріоритетом у багатьох країнах Європи. Міждисциплінарна команда, котра надаватиме послуги на первинному рівні, складається з відповідно підготовленого персоналу, а саме: лікарів, медичних сестер, дієтологів, фізіотерапевтів, психологів і соціальних працівників. Ці команди координуються з госпітальними, соціальними службами і співпрацюють з іншими сферами. Важливо, щоб з Національною службою здоров'я мали можливість підписувати контракти заклади різних форм власності, а саме: громадські, приватні, неприбуткові або «соціально прибуткові» організації. Розширення спектра послуг первинної допомоги є ключовим. На цьому рівні медична допомога відіграє роль початкового пункту надання послуг, пов'язаних з лікуванням та профілактикою гострих і хронічних хвороб. Послуги первинної допомоги є важливими для забезпечення здоров'я матері та дитини, а також для задоволення потреб груп ризику на захворювання ВІЛ або туберкульозом. Адаптування цих передових ідей до українських реалій може перетворити центри первинної допомоги на приємні, гостинні громадські простори, де громадяни, включаючи найбільш вразливі й ключові групи ризику, вперше контактують із системою якісного й безпечного надання послуг. Ми закликаємо МОЗ розробити концепцію розвитку первинної допомоги, а також скласти план дій з її реалізації. Це дозволить краще координувати технічну та фінансову підтримку від партнерів для цих надзвичайно важливих сфер реформи охорони здоров'я.

Ми вітаємо уряд України зі значним прогресом у посиленні системи громадського здоров'я. Зібравши ключові функції громадського здоров'я під парасолькою нещодавно створеного Центру громадського здоров'я, уряд України

продемонстрував свою готовність інвестувати у здоров'я людей та профілактику захворювань. Це також свідчить про провідну роль уряду щодо реалізації положень Угоди про асоціацію між Україною та Європейським Союзом, зокрема розділу 22 «Громадське здоров'я». Розуміння важливості цих послуг допоможе в боротьбі з ключовими викликами громадському здоров'ю, такими як епідемії мультирезистентної форми туберкульозу, ВІЛ, а також гепатити. Це також зміцнить системи медичних даних в охороні здоров'я і створить можливості для аналізу й використання інформації. Посилення системи громадського здоров'я забезпечить важливі інвестиції в кадрові ресурси та інші переваги.

Хочемо відзначити нещодавнє рішення Кабінету Міністрів збільшити витрати з держбюджету на програми з туберкульозу та ВІЛ на 140%. Важливим є запровадження підходу, орієнтованого на пацієнта, відповідно до якого лікування туберкульозу здійснюється амбулаторно, із залученням мережі Центрів громадського здоров'я.

Реформа охорони здоров'я не тільки потребує інвестицій, але є вигідною в економічному й соціальному плані. Разом державні та приватні витрати на охорону здоров'я в Україні становлять близько 7% від ВВП, проте результати для здоров'я громадян є посередніми. Запропонована реформа матиме багато переваг, вона спрямована на поліпшення здоров'я населення. Ми очікуємо зменшення показників ранньої смертності від інфарктів та інсультів і суттєвого поліпшення здоров'я матері та дитини, зниження поширеності туберкульозу й ВІЛ і пов'язаної з ними смертності. Реформи також сприятимуть зменшенню хвороб, пов'язаних з бідністю, а також забезпечать більшу фінансову захищеність пацієнтів. Можемо також очікувати підвищення продуктивності праці та задоволеності пацієнтів і медичних працівників послугами охорони здоров'я.

Запуск реформи охорони здоров'я подібний до будівництва будинку. Найважливішим конструктивним елементом є фундамент. Створення Національної служби здоров'я є основою (фундаментом) ефективною системою охорони здоров'я. Тож необхідно, щоб концепції та правові документи, подані до Кабміну, були ухвалені найближчим часом разом із чіткими й реалістичними планами впровадження. Ми з нетерпінням очікуємо початку співпраці над цим найцікавішим етапом реформи системи фінансування.

За інформацією прес-служби МОЗ України

Рак шейки матки: эволюция терапии

18 ноября в г. Киеве состоялся Научно-практический семинар «Рак шейки матки: прорыв в лечении». Мероприятие было посвящено обсуждению нового показания для бевацизумаба – сегодня этот препарат одобрен в Украине для применения при метастатическом и рецидивирующем раке шейки матки (РШМ). Ведущие украинские специалисты постарались обобщить украинский и мировой опыт профилактики и лечения этого распространенного заболевания.

Развитие подходов к лечению РШМ в исторической ретроспективе рассмотрел главный внештатный специалист Министрства здравоохранения Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии послепригодного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев. Он напомнил, что первым прорывом в диагностике РШМ можно назвать изобретение кольпоскопии в 1924 г. и теста с люголем для определения раннего РШМ, которые используются до сих пор. До конца XIX века препараты клеток не окрашивали, а доклады цитологов воспринимали как научные курьезы. В 1928 г. G. Paranicolau предложил цитологическое исследование мазков для диагностики цервикального рака (ПАП-тест). Введение цитологического скрининга позволило снизить заболеваемость инвазивным раком и обеспечить раннее выявление опухолей. По результатам опроса, проведенного в 2009 г., G. Paranicolau был назван вторым из величайших граждан Греции после Александра Македонского.

Значимым шагом стало выявление связи инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) с развитием РШМ, аногенитальной карциномы и рака полости рта. Идентифицированы онкогенные штаммы ВПЧ 16 и 18, изучен процесс вирусного канцерогенеза. Интересно, что используемая в экспериментах классическая линия клеток HeLa, полученная из опухоли американки Генриетты Лакс в 1951 г., ассоциирована с 18 штаммом ВПЧ. Именно клетки HeLa обусловили ускоренные темпы развития молекулярной биологии в последней трети XX века.

С внедрением вакцинации против ВПЧ связаны перспективы существенного снижения заболеваемости РШМ во всем мире. Несмотря на доказанную роль вируса в развитии РШМ, в большинстве случаев он элиминируется; остается неясным, какие кофакторы определяют дальнейшую судьбу инфицированной клетки. Вакцинация против ВПЧ сегодня показана девочкам в возрасте 9 лет (с согласия родителей) и женщинам до 29 лет.

Согласно последним Европейским рекомендациям, в скрининге РШМ должны принимать участие все женщины старше 25 лет. Исследования NTCC и POBASCAM показали, что скрининг на основе выявления ВПЧ обеспечивает на 60-70% лучшую защиту от инвазивной карциномы, чем ПАП-тест, в особенности у молодых женщин; в странах с низким доходом предпочтителен цитологический скрининг.

Химиотерапия (ХТ) и лучевая терапия (ЛТ) наряду с хирургическим вмешательством активно используются в лечении РШМ. Предложенная в 2006 г. комбинация цисплатина и топотекана впервые позволила заметно увеличить продолжительность жизни больных с распространенным РШМ. Дальнейшее улучшение результатов лечения связано с сочетанием цисплатина и паклитаксела (2009), а также внедрением таргетной терапии бевацизумабом (2013) в дополнение к ХТ. На основе результатов клинического исследования GOG240 бевацизумаб был утвержден для лечения пациенток с рецидивирующим, метастатическим и персистирующим РШМ. На фоне сочетания ХТ с бевацизумабом показано повышение частоты ответа, увеличение общей и беспрогрессивной выживаемости, что стало первым серьезным достижением в этой области за последние годы. В настоящее время изучается 3000 ингибиторов сигнальных путей, в связи с чем можно ожидать, что ближайшее будущее принесет онкогинекологии немало новых открытий.

Актуальным вопросам хирургического лечения РШМ посвятил свое выступление заведующий научно-исследовательским отделением онкогинекологии Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук Валентин Станиславович Свиницкий. Он напомнил, что, несмотря на введение скрининга, женщины все еще подвергаются высокому риску РШМ. Большинство (до 80%) смертельных исходов наблюдается в развивающихся странах, где РШМ является основной причиной онкологической смертности среди женщин. Согласно прогнозам, при сохранении текущих тенденций к 2050 г. количество новых случаев РШМ составит более 1 млн в год. Заболеваемость РШМ в Украине превышает средние мировые показатели, при этом смертность выше почти в 2 раза и 15% женщин не доживают до 1 года с момента постановки диагноза.

В.С. Свиницкий рассмотрел классические типы хирургических вмешательств, которые выполняются при РШМ, акцентировав внимание на рекомендациях Национальной онкологической сети США (NCCN). Он отметил тенденцию к снижению травматичности операций, что уменьшает риск послеоперационных и отдаленных осложнений, позволяет сохранить фертильность. Неслучайно в настоящее время большое внимание уделяется развитию органосохраняющего лечения при РШМ. Вагинальная либо абдоминальная трахелэктомия типа В с подвздошной лимфодиссекцией может применяться при РШМ стадий T1a1 и T1a2. Комбинированные



операции трахелэктомии А, В, С выполняются при поражении III зоны шейки матки и/или распространении на стенку влагалища (T0, D3). При этом удаляется верхняя треть влагалища, дистальная граница резекции определяется интраоперационно при помощи пробы Шиллера.

В НИР проведено органосохраняющее хирургическое лечение 82 пациенток с РШМ (в большинстве случаев – трахелэктомия типа С и подвздошная лимфодиссекция); у всех пациенток сохранена репродуктивная и восстановлена сексуальная функция, все прошли социальную адаптацию. Непосредственные результаты применения разработанных в НИР методик демонстрируют отсутствие рецидива заболевания у 100% больных на протяжении 12-36 мес и более. После трахелэктомии благополучно родились 8 детей (1 двойня и 1 ребенок суррогатно), 6 беременностей прервались на разных сроках. В настоящее время в содружестве с гинекологами осуществляется разработка и апробация превентивных мероприятий при планировании и ведении беременности у пациенток, перенесших трахелэктомию.

Докладчик отметил, что борьба с РШМ эффективна, если в государстве разработана соответствующая национальная политика, учитывающая природу и эпидемиологические особенности этого заболевания, выделены технические и финансовые средства, а также осуществляется программа санитарного просвещения и поддержки профилактических мероприятий.

Обсуждение современных принципов лечения РШМ продолжила главный врач онкологической клиники ЛИСОД, доктор медицинских наук, профессор Алла Борисовна Винницкая. Она подчеркнула, что вакцинация не заменяет активный скрининг и не предназначена для лечения. Согласно последним рекомендациям NCCN, определение ВПЧ важно только в возрасте от 30 до 45 лет, а у женщин до 30 нецелесообразно, поскольку более чем в 75% вирус элиминируется самостоятельно и без последствий. Вакцинация может проводиться при атипичном результате ПАП-теста, положительном тесте на ВПЧ, при наличии генитальных кондилом, а также у кормящих матерей.

При микроинвазивном РШМ адекватным методом лечения считается конизация или реконизация; при наличии лимфоваскулярной инфильтрации или стадии IA2 по FIGO дополнительно проводится лапароскопическая тазовая лимфодиссекция с биопсией сигнального лимфоузла. При стадии IA1-IA2 может проводиться радикальная трахелэктомия. При IB1 осуществляется радикальная трахелэктомия, тазовая лимфодиссекция и, возможно, биопсия сигнального лимфоузла. Вагинальная трахелэктомия рекомендуется для опухолей до 2 см, при большем размере опухоли проводится абдоминальная трахелэктомия. При условии проведения операции в адекватном объеме хирургический доступ (лапароскопия или лапаротомия) не влияет на онкологические результаты и 5-летнюю выживаемость больных. В то же время при лапароскопическом доступе улучшаются ранние послеоперационные результаты, включая снижение кровопотери и частоты послеоперационных осложнений, а также сокращается период восстановления (Y. Wang, 2015). В последние годы накоплен большой опыт сохранения и успешной реализации репродуктивной функции после лечения РШМ. Недавно опубликован анализ 21 случая успешного выполнения вагинальных



и абдоминальных трахелэктомий у женщин во время беременности (M. Capilna et al., 2016).

Показаниями к проведению послеоперационной ЛТ являются: близость опухоли от краев резекции либо их вовлечение (R1), поражение лимфоузлов (N1), опухоль размерами более 4 см, лимфоваскулярная инвазия, глубокая инфильтрация миометрия. А.Б. Винницкая подчеркнула, что ЛТ при РШМ должна проводиться непрерывным курсом. Это связано с тем, что на 2-4 неделе курса ЛТ ускоряется репопуляция опухолевых стволовых клеток – сублетальные дозы облучения активируют пути передачи сигнала, отвечающего за пролиферацию. Выявлено, что за каждый день перерыва в проведении ЛТ скорость пролиферации клеток опухоли возрастает более чем в 3 раза. Одно из исследований с участием 1227 пациенток показало, что перерыв в ЛТ на 5 дней и более приводил к достоверному повышению частоты местных рецидивов (с 7 до 16%) по сравнению с непрерывной терапией. По данным за 2016 г., любой перерыв в проведении ЛТ достоверно уменьшает безрецидивную выживаемость (на 1% за каждый день перерыва). Эти результаты – сигнал для врачей о критической значимости четкого соблюдения рекомендуемой схемы лечения.

Дефинитивная ЛТ осуществляется на фоне радиосенсилизации препаратом платины; ЛТ проводится непрерывным курсом и должна быть закончена в течение 6 недель. Важно, что прорастание опухоли в мочевой пузырь и толстую кишку не является противопоказанием – наоборот, адекватно проведенная ЛТ может обеспечить выживаемость таких больных. Высокодозовая брахитерапия проводится через 5-7 дней после окончания дистанционной ЛТ под внутривенным наркозом с обязательным контрастированием прямой кишки и мочевого пузыря. Разовая доза 5,5 Гр × 5 фракций. У пациенток до 40 лет перед ЛТ может выполняться транспозиция яичников из зоны облучения.

Только хирургическое стадирование (тазовая и парааортальная лимфодиссекция) позволяет точно оценить распространение РШМ и корректно планировать лечение. Удаление пораженных лимфоузлов значительно увеличивает общую выживаемость и должно проводиться перед химиолучевой терапией.

Неoadьювантная ХТ не является стандартом лечения РШМ: многочисленные исследования не показали достоверной разницы в достижении контроля заболевания, частоте отдаленного метастазирования или выживаемости пациенток, получавших неoadьювантную ХТ и ЛТ, по сравнению с пациентками, получавшими только ЛТ.

При рецидивирующем или метастатическом РШМ добавление бевацизумаба к ХТ стало новым стандартом лечения и позволяет увеличить медиану общей выживаемости больных до 17 мес (K. Tewari et al., 2014). Согласно руководству NCCN, в качестве режимов первой линии рекомендуется сочетание бевацизумаба с цисплатином и паклитакселем либо с топотеканом и паклитакселем (категория 1).

О современных исследованиях в патоморфологии рассказал главный врач патоморфологической лаборатории CSD Health Care, кандидат медицинских наук Алексей Александрович Селезнев. Он напомнил, что задачами патоморфологического исследования являются: оценка наличия диспластических изменений в эпителии, дифференциальная диагностика РШМ и незрелой плоскоклеточной метаплазии, оценка инвазивного роста при карциноме *in situ* и глубины инвазии при наличии карциномы, установление гистологического подтипа опухолевых клеток, чистоты краев резекции, а также стадирование по TNM. Для достоверного определения степени дисплазии экзоцервикса используют два маркера: Ki-67 и p16^{INK4}. В норме Ki-67 (маркер пролиферации) определяется только в клетках парабазальных слоев плоского эпителия экзоцервикса. При дисплазии клетки, экспрессирующие Ki-67, появляются в верхних слоях эпителия; данный маркер может экспрессироваться в значительной части клеток в очагах незрелой плоскоклеточной метаплазии. Маркер p16^{INK4} представляет собой белок супрессии опухолевого роста, избыточная его экспрессия происходит под воздействием высокоонкогенных штаммов ВПЧ. Избыточная экспрессия p16^{INK4} приводит к ускорению роста клеток эпителия, инактивации белка p53 и в итоге – к накоплению нарушений в ДНК. Дифференцировать РШМ и рак эндометрия позволяет использование диагностической панели, включающей рецепторы эстрогена, виментин, СЕА и p16^{INK4}. Дифференцировать микрогелезистую гиперплазию и карциному *in situ* цервикального канала позволяет панель, включающая определение Ki-67, bcl-2 и p16^{INK4}. В завершение А.А. Селезнев рассказал об особенностях стадирования РШМ в соответствии с классификацией TNM.

Все участники мероприятия высоко оценили насыщенную программу, приняли активное участие в дискуссиях. В завершение семинара В.С. Свиницкий представил вниманию коллег новое популярное руководство ESMO для помощи пациентам с РШМ, адаптированное при поддержке Национального института рака.

Подготовила Катерина Котенко



Профессор Solange Peters озвучивает результаты исследований

Стереотипные представления о личностных качествах мужчин и женщин (так называемые гендерные стереотипы) формировались на протяжении многих веков и продолжают оказывать влияние на профессиональную деятельность и карьеру, в том числе в сфере здравоохранения. Их существование способствует возникновению гендерного неравенства, с которым часто приходится сталкиваться женщинам. Насколько актуальной является эта проблема в современной онкологии? На ежегодном конгрессе Европейского общества медицинских онкологов (ESMO), который проходил 7-11 октября в г. Копенгагене (Дания), этот вопрос был освещен в рамках специальной сессии Women for Oncology – подразделения женщин-онкологов в ESMO.

Новые данные, озвученные на конгрессе ESMO

Идея создания Women for Oncology возникла в 2013 г. в связи с осознанием того факта, что женщины-онкологи недостаточно представлены на лидерских позициях в данной сфере, а также с целью продвижения их в управленческой иерархии.

В текущем году ESMO провела онлайн-опрос, чтобы исследовать гендерные проблемы, с которыми наиболее часто приходится сталкиваться специалистам-онкологам в их повседневной практике. Результаты исследования позволили понять ощущения тех, кто работает в онкологии на сегодняшний день.



На сессии Women for Oncology последнего конгресса ESMO председатель комитета Women for Oncology профессор университета Лозанны (Швейцария) **Solange Peters** представила основные результаты опроса. Среди 482 участников обоих полов большинство были женщинами (77%) и медицинскими онкологами (66%). В основном респонденты (60%)

работали в командах, состоящих преимущественно из женщин, однако руководителями в них в 64% случаев были мужчины.

Большее четверти (27%) женщин-респондентов отметили, что пол оказывает существенное влияние на их карьеру; подобного же мнения придерживаются 14% респондентов-мужчин.

Среди основных трудностей, с которыми столкнулись участники опроса при построении карьеры, видное место занимает поиск равновесия между профессиональной деятельностью и семейной жизнью (65%), а также представление об особенностях поведения мужчин и женщин. Суть его сводится к тому, что за представителями мужского пола в общественном мнении закрепились роль прирожденного лидера, а за женщинами – роль последователей и членов команд (40%). Главным барьером, который препятствует гендерному равноправию на рабочем месте, независимо от пола, респонденты назвали необходимость совмещать карьеру и личную жизнь (52%); немаловажную роль в этом играют и социальные притеснения. В итоге, чтобы быть принятыми в обществе, мужчины и женщины вынуждены соответствовать гендерным стереотипам, а поскольку роль лидера является априори мужской, женщины-лидеры могут подвергаться осуждению со стороны окружающих.

Профессор S. Peters отметила: «Недостаточное самовосприятие также оказалось значительной преградой для достижения профессионального успеха среди женщин.



Заседание сессии Women for Oncology. Выступает экс-президент ASCO (2012-2013) Sandra Swain

Это важное открытие, ведь самооценка является субъективным ощущением, над ней можно работать и ее можно изменить».

По окончании сессии профессор S. Peters упомянула, что некоторые дополнительные результаты опроса не были представлены в докладе, поскольку оказались не совсем уместными для публичного освещения. Поразительно, но 41% респондентов заявили, что столкнулись с сексуальными намеками, нежелательным вниманием или домогательствами со стороны высшего по званию коллеги, причем 69% из них – непосредственно на рабочем месте.

Как же устранить гендерный разрыв между профессионалами в онкологии? Половина респондентов считают, что лучшим решением для онкологического сообщества являются меры, способствующие совмещению профессиональной деятельности и личной жизни. Другие предлагают разработку и внедрение лидерских программ для женщин (поддерживают 28,7% мужчин и 44,2% женщин), а также предоставление гибкого рабочего графика (35,1% мужчин и 41,6% женщин). Полные результаты этого исследования будут доступны на веб-сайте www.esmo.org.

Значение сессии прокомментировала вице-президент и глава US Medical Affairs, Genentech/Roche BioOncology, профессор Клиники Мейо (США) **Edith Perez**. Она заявила, что гендерное неравенство является важной глобальной проблемой, и ей уделяют много внимания в современной науке. Она также выразила удовлетворенность соотношением мужчин и женщин – докладчиков на последнем конгрессе ESMO.

В последние несколько десятилетий активизировалось участие женщин в развитии онкологической науки и практики, в том числе в работе ESMO. В 2000 г. женщины составляли 20% членов ESMO, но с каждым годом этот показатель повышается. В настоящее время женщины составляют около 50% всех членов ESMO в возрасте до 40 лет.

Об инициативе Women for Oncology

Идея о создании инициативы Women for Oncology была выдвинута в 2013 г. Сегодня эта организация представляет собой динамичную сеть женщин – онкологов, объединенных общими проблемами и целями: продолжать успешную научную и профессиональную карьеру, достигать в ней лидерских позиций, помогая друг другу посредством обмена опытом и организации совместной работы над новыми проектами и идеями. Целевой группой инициативы Women for Oncology является команда профессионалов, которые отличаются приверженностью к медицине и науке, а также работают над повышением осведомленности медицинской общественности, содействуют обеспечению равных возможностей для женщин и мужчин в построении карьеры в сфере онкологии. Присоединиться к этой инициативе могут специалисты из любой страны, в том числе украинки.

Председателем комитета Women for Oncology с момента создания организации является профессор S. Peters. К основным функциям комитета относятся оказание помощи молодым женщинам-онкологам в обучении и вовлечение их в деятельность ESMO, продвижение национальных/региональных инициатив и программ в онкологии, привлечение к их поддержке



Председатель комитета по присуждению премий ESMO Christoph Zielinski вручает премию профессору Sumitra Thongprasert

ключевых лидеров общественного мнения, реализация программы наставничества.

Более пристальное внимание к роли женщин в онкологии связано с результатами исследования, проведенного ESMO в 2013 г., в рамках которого были опрошены почти 700 женщин-онкологов из разных стран. Фактически полученные в исследовании данные послужили основанием для инициативы Women for Oncology.

В этом исследовании было показано, что большинство женщин имеют четкое представление о том, что уникального они могут привнести в свою профессию. В первую очередь – это способность одновременно справляться с несколькими задачами, на чем настаивает почти половина опрошенных (рис. 1). Менее 2% респондентов говорили о том, что не видят гендерных различий между профессионалами. Ведущим стимулом и причиной профессиональной удовлетворенности женщины назвали общение с пациентами, а также интеллектуальные вызовы (рис. 2.). Качественный анализ всех комментариев показал, что только 14,4% из всех женщин-респондентов занимают руководящие должности высшего уровня (например, генеральный директор, председатель, руководитель отделом), в то время как 24,2% исполняют координирующие функции (например, менеджер команды, координатор стажеров). Еще 15,2% респондентов не уточнили, какую именно управляющую роль они играют (рис. 3). Примечательно, что более 70% женщин, принимавших участие в исследовании, работают в странах Европы (рис. 4). Был предложен целый ряд конкретных действий, направленных на развитие женского лидерства в онкологии (рис. 5).

Сегодня ESMO пристально следит за развитием профессиональных возможностей для всех своих членов путем проведения соответствующих исследований, помогающих своевременно выявить проблемы и работать над их решением. Руководство ESMO подчеркивает, что проблема женского лидерства заключается не в отсутствии квалифицированных динамичных женщин, подходящих для руководящей роли или роли спикера, а в том, что их не всегда замечают. «Мы должны бросить вызов самим себе, чтобы выявить собственные бессознательные предубеждения, активно стремиться к обеспечению гендерного равенства, когда речь идет о выборе кандидатов на лидерские позиции в онкологии», – заявил **Giuseppe Curigliano**, член комитета ESMO Women for Oncology и руководитель подразделения по разработке лекарственных средств Европейского института онкологии (г. Милан, Италия).

Не вызывает сомнений, что мужчинам и женщинам присущи разные способы мышления, подходы к работе и взгляд на проблемы. Важно признать и отметить эти различия. Эксперты ESMO подчеркивают: чем большее разнообразие взглядов и подходов будет включено в клиническую практику и исследовательскую работу, тем лучшими будут результаты для развития онкологической науки в целом и для пациентов в частности.

В связи с этим необходимо обеспечить расширение возможностей для подготовки к лидерству молодых женщин, начинающих профессиональную деятельность в онкологии, в том числе привлекая нынешних женщин-лидеров к роли наставников. Грамотное наставничество способно оказать значительную поддержку молодым специалистам на пути к успешной карьере.



Рис. 1.



Рис. 2.

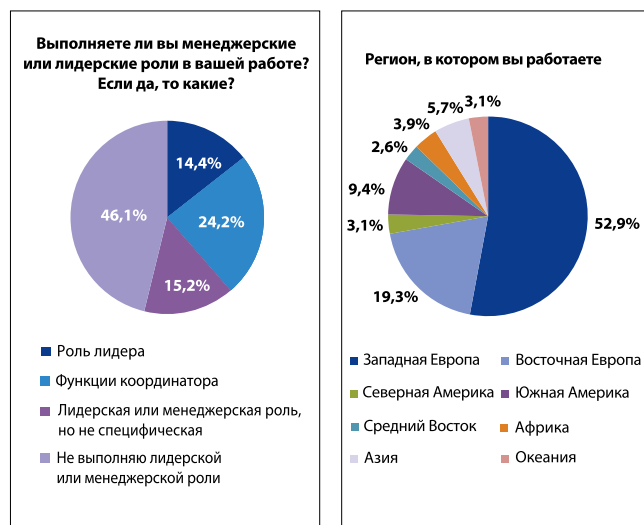


Рис. 3.

Рис. 4.



Рис. 5.

Премия женщинам-онкологам

Об учреждении специальной премии ESMO Women for Oncology Award как важного инструмента для признания и продвижения лидерства женщин в онкологии объявил в 2014 г. президент ESMO Rolf A. Stahel. Премия присуждается ежегодно женщинам — членам ESMO, которые внесли значительный вклад в поддержку развития карьеры женщин в онкологии. Помимо памятной награды, премия включает в себя бесплатную регистрацию, бесплатное проживание и полное возмещение путевых расходов на участие в ежегодном конгрессе ESMO.



Впервые премия была вручена 27 сентября 2015 г., ее лауреатом стала профессор **Enriqueta Felip**, автор инициативы Women for Oncology, которая занимала лидерские позиции в реализации нескольких инициатив ESMO. По мнению учредителей премии, она «сформировала атмосферу подлинной поддержки для женщин-онкологов во всех странах — участницах ESMO». Сегодня Е. Felip преподает в Независимом университете Барселоны (Испания), является координатором программы Европейской школы онкологии (ESO) в области рака легкого, членом Испанской группы по изучению рака легкого (GECRP), Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC) и исполнительного комитета National Lung Cancer Partnership. «Эта награда — способ подчеркнуть значимость роли женщин в академической онкологии», — отметила Е. Felip.

Показательно, что вторым лауреатом за период существования премии стала представительница стран Азии — региона, где доступ женщинам к профессиональной

деятельности традиционно ограничен. Премии ESMO Women for Oncology 2016 года удостоена профессор **Sumitra Thongprasert** за активное участие в поддержке лидерства женщин-онкологов, работающих в странах Азии. Будучи заслуженным профессором на факультете медицины Университета Чианг Май — одного из крупнейших высших учебных заведений Таиланда, она также возглавляет онкологический центр больницы Чианг Май в г. Бангкоке, входила в совет директоров Международной ассоциации по изучению рака легких (IASLC), была членом Целевой группы ESMO для развивающихся стран (2005-2010) и региональным представителем ESMO на Дальнем Востоке (2008-2014). В мае 2016 г. она исполняла роль председателя Asia Pacific Lung Cancer Conference.

«Награда является еще одним стимулом стремиться к тому, чтобы внести свой вклад в развитие ESMO и повышение роли женщин-онкологов в деятельности этой организации. Благодарю за возможность участвовать в работе ESMO и представлять страны Азии. Эта деятельность позволила мне узнать много нового», — заявила S. Thongprasert на церемонии награждения.

Женское лидерство: реальность или миф?

Итак, что же подразумевают сегодня под женским лидерством? Мы попытаемся рассмотреть этот вопрос более подробно.

Современные исследователи утверждают: исходно лидерский потенциал существует у каждого человека, независимо от пола. Процесс его раскрытия начинается с умения управлять собой, своим состоянием и мотивацией (так называемое внутреннее лидерство). Достижение внутреннего лидерства рассматривается как значимый этап личностного роста каждого человека. Оно предполагает взятие на себя ответственности за события собственной жизни и умение держать ситуацию под контролем с последующим проявлением инициативы в отдельных ситуациях.

Профессор кафедры лидерства им. Коносуке Мацуситы в Гарвардской школе бизнеса **John P. Kotter** утверждает: «Лидер определяет, как должно выглядеть будущее, доносит это видение до людей и вдохновляет их на работу, несмотря на препятствия». Ключевое качество каждого лидера — способность быть ответственным. Это предполагает умение ставить цели и идти к ним, несмотря на препятствия, проявлять настойчивость и быстро принимать решения. Лидер обладает способностью устанавливать стандарты и управлять творческим климатом в коллективе, участники которого сосредоточены на достижении долгосрочных и конструктивных целей, совместимых с их личными ценностями. Настоящее лидерство реализуется в атмосфере взаимного уважения (J.P. Kotter, 1999).

Далеко не каждый человек, обладающий внутренним лидерством и высоким профессионализмом, хочет стать руководителем. Потенциальный лидер, как и все члены группы, стремится к достижению общегрупповых целей, но одновременно имеет собственные дополнительные потребности. Лидера отличает то, что эти дополнительные потребности могут быть наилучшим образом удовлетворены путем принятия на себя руководящей роли (Ю.Н. Емельянов, 1991).

Для успешного осуществления руководства человек должен сочетать две функции: быть одновременно специалистом по заданию и регулированию отношений в группе. Неспособность руководителя к осуществлению хотя бы одной из них неизбежно подготавливает почву для появления неформального лидера, который принимает на себя одну из этих функций (Ю.Н. Емельянов, 1991).

Наиболее полный анализ женского лидерства проведен американскими психологами **Margaret Henning** и **Ann Jardine**. Они показали, что женский стиль управления имеет интересное отличие: женщины чаще, чем мужчины, демонстрируют смешанные стратегии в управлении. Женщины по природе более пластичны и применяют наиболее эффективные стили лидерства, а не придерживаются только одного стиля. Как показали исследования, у женщины есть ряд преимуществ, реализовав которые, она может стать успешным руководителем.

Женщина-лидер обладает более тонким социальным интеллектом, она лучше ощущает нюансы отношений, умеет оценивать и прогнозировать поведение других людей, обладает большей контактностью и практичностью мышления. Если мужчина склонен строить долгосрочные планы, рассчитывать на долгосрочную перспективу, то женщина предпочитает конкретно гарантированный результат и ориентирована на текущее положение дел.

Мужчины, в отличие от женщин, большое значение придают порядку взаимодействия в коллективе и качествам сотрудников, определяющим их эффективность в профессиональной деятельности. Для женщины-руководителя более важными являются морально-нравственные качества, а также свойства, которые определяют интерактивную функцию общения. Они заботятся



Профессор Sumitra Thongprasert с молодыми специалистами из Таиланда возле стенда Women for Oncology

о сохранении хороших отношений в коллективе, поскольку эти отношения являются для них самоцелью, причем в традиционном женском опыте вряд ли имеется что-то, что может противоречить этой самоцели. В итоге они часто оказываются в ловушке нетерпимости, которую можно определить следующим образом: «Он/она мне не нравится, я не могу с ним/ней работать», в то время как мужчины ради достижения цели могут легко сотрудничать с теми, кто им глубоко неприятен (M. Henning, A. Jardine, 2001).

Для женщины-лидера очень важно научиться сотрудничать (а не соперничать) с мужчинами. В целом исследователи пришли к выводу, что основная помеха в успешной реализации лидерства для многих руководителей-женщин — в их неумении работать в команде, одновременно защищать свои границы и проявлять снисходительность к недостаткам других.

Согласно опросу ERIQ, проведенному в 1998 г. с участием более 19000 сотрудников 100 больших и малых предприятий, женщины-руководители на 5% более склонны выслушивать мнение подчиненных по сравнению с лидерами-мужчинами. Женщины-руководители имеют более высокий рейтинг по 19 из 25 категорий по сравнению с исполнителями. Результаты этого исследования показали: 29% женщин и 22% мужчин считают, что женщины-начальники более лояльны к своим подчиненным. Кроме того, 60% женщин и 59% мужчин считают, что мужской стиль более эффективен либо в четко структурированных ситуациях и при решении простых задач, либо в ситуациях с высокой степенью неопределенности, а женский стиль обеспечивает наибольшую эффективность в рутинных условиях, а также в экстремальных ситуациях.

Последние исследования приводят нас к пониманию того, что наиболее эффективные руководители обладают двойным арсеналом управленческих технологий — и мужским и женским. Им присущ смешанный тип лидерства, не имеющий четких половых признаков, который формируется с опытом. При необходимости такие женщины могут демонстрировать жесткий и авторитарный стиль управления, чаще приписываемый мужчинам. Исследователи подчеркивают: процесс формирования лидера напрямую зависит от типа его личности — это гораздо более значимый фактор, чем пол. Эффективные менеджеры любого пола реализовывают смешанные стратегии лидерства, для них характерна гибкость, мобильность, быстрое принятие решений.

Путь женщины к лидерству: особенности, препятствия

Многочисленные исследования показали: женщины воспринимают карьеру как личностный рост и самореализацию, мужчины — как получение конкретных престижных и перспективных должностей, финансовый успех. В отличие от мужчин, женщины четко разделяют два понятия: выполняемую ими работу и карьеру. При этом карьера для женщины является исключительно личной целью, успешность которой может оценивать лишь она сама (M. Henning, A. Jardine, 2001).

Исследователи подтверждают, что на пути профессионального роста и достижения лидерства женщины,

Продолжение на стр. 22.

Женщины-лидеры в онкологии: возможности и препятствия для карьерного роста

Продолжение. Начало на стр. 20.

по сравнению с мужчинами, встречают большее количество препятствий. Причем основные из них коренятся в сознании — не только общества в целом, но и самой женщины. Препятствия, связанные с общественным сознанием, особенностями культуры и гендерными социальными ограничениями, широко известны. Но не менее, а нередко и более значимым фактором является сознание самой женщины, ее самооценка и представления о мире.

В противоположность мужчинам, большинство женщин в детстве не задумывались над вопросами карьерных достижений, чему способствуют предписанные обществом гендерные роли. Они сосредоточивались преимущественно на том, чтобы успешно выйти замуж, найти кого-то, кто будет их содержать. На пути к лидерству им приходится учиться глубокому осознанию равноправия полов, равенства возможностей и способностей мужчин и женщин к участию во всех сферах общественной жизни (М. Henning, A. Jardine, 2001).

Разница в настрое и направлении мышления, вытекающая из различия представлений о карьере и жизненном пути, которые складываются у мужчин и женщин еще в детстве, огромна. Гендерные стереотипы предписывают женщине роль жены, матери и хозяйки, и по этим критериям общество оценивает ее успешность. На пути карьерного роста она вынуждена постоянно доказывать себе и окружающим, что занимается именно своим делом. Примерно 1/3 всех нервных расстройств, возникающих у женщин-лидеров, обусловлены столкновением их основных ролей — руководителя на работе и исполнителя дома.

Выбор жизненного пути женщина делает в соответствии со своими личными качествами, предпочтениями, вкусами, обстоятельствами, но возможность такого выбора сильно зависит от того, какую экономическую и моральную поддержку окажет ей государство и общество. Но даже самая прогрессивная социальная практика не может отменить психологические трудности, которые

возникают при двойной нагрузке на работе и дома. Женщине, стремящейся стать лидером, приходится осознанно учиться совмещать обе роли, и в этом поможет пример и наставничество опытных руководителей.

К сожалению, до сих пор распространен миф, что сочетать карьеру и личную жизнь невозможно, и многие становятся его заложниками. Исследования показали: занимаясь карьерным ростом, женщины настаивают на четком разграничении личных и профессиональных проблем — в случае конфликта между карьерой и личной жизнью они склонны радикально выбирать один путь, жертвуя карьерой ради семьи или семьей ради карьеры (М. Henning, A. Jardine, 2001). В то же время все больше руководительниц успешно справляются с этой задачей, достигая одновременно карьерных высот и гармонии в личной жизни.

С целью выявить закономерности, способствующие формированию женщин-лидеров, М. Henning и A. Jardine провели опрос среди 25 преуспевающих руководительниц, которым удалось достичь должности вице-президентов больших корпораций. Было установлено, что в прошлом все респондентки имели хорошие отношения со своими отцами и вместе с ними принимали участие в традиционно мужской деятельности, причем начиная с раннего возраста. Все они были единственным или старшим ребенком в семье (либо заняли такое положение в силу жизненных обстоятельств), а также лучшими во время учебы. Они рано пришли к выводу, что женщина может достичь ответственной и высокой должности руководителя, только если с выполняемой работой она справляется лучше, чем любой сотрудник-мужчина. На пути к лидерству каждая из них имела наставника в профессиональной деятельности.

Все женщины-лидеры убеждены, что развитие хороших деловых отношений с мужчинами зависит от того, насколько им удастся «стереть» половые различия, концентрируясь на выполняемых функциях или задачах. На пути к лидерству женщинам приходится учиться дипломатично, но уверенно обозначать свои личные границы, настаивая на сугубо профессиональных взаимоотношениях

в атмосфере взаимного уважения. В любой рабочей ситуации женщина-лидер апеллирует к профессиональной идентичности коллег, сознательно нивелируя гендерные различия.

К сожалению, сегодня рано говорить о реальном социальном равенстве для мужчин и женщин, которое состоит в равном доступе к возможностям для реализации профессиональных интересов и творческого потенциала. В разных странах ситуация существенно различается.

Для женщины-руководителя успех определен двумя факторами — объективным и субъективным, причем наибольшее влияние оказывает последний. Эксперты ESMO отмечают: не каждая женщина стремится к лидерству; но во всех случаях, когда женщине-онкологу есть что предложить миру, она должна иметь возможность реализовать все свои стремления.

Современные эксперты в области лидерства сходятся на том, что и мужчина и женщина могут быть эффективным руководителем, но стили управления у них отличаются. В то же время, развиваясь профессионально и лично, и женщина и мужчина могут стать универсальным лидером, действующим гибко с учетом ситуации и выходящим далеко за пределы гендерной роли.

Так или иначе, все больше женщин-онкологов в разных странах мира принимают на себя руководство, сохраняя при этом гармонию с семьей. На собственном примере они показывают новым поколениям профессионалов, что семейное благополучие и успешная карьера не являются взаимоисключающими, а достижение баланса между социальной реализацией и личной жизнью — благородная и достойная цель. Как и другим профессиональным навыкам, эффективному лидерству можно научиться — подчеркивают эксперты ESMO.

Подготовили Катерина Котенко и Мария Стафейчук



Неоадьювантная терапия при раке молочной железы: мнение специалиста



Поиск и применение эффективных подходов к терапии рака молочной железы (РМЖ) входят в число наиболее актуальных задач. Одним из решений может стать неоадьювантная терапия, которая позволяет уменьшить объем хирургического вмешательства, улучшить отдаленный прогноз, а также оценить возможный ответ на препараты, применяющиеся в адьювантном режиме. Свое мнение о роли неоадьювантной терапии в лечении РМЖ высказала старший научный сотрудник Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, кандидат медицинских наук Ольга Владимировна Пономарева.

? Какие цели Вы преследуете при проведении неоадьювантной терапии?

— Мы довольно часто используем в своей практике неоадьювантную терапию. Благодаря этому решаются две основные задачи: во-первых, уменьшение объема опухоли дает возможность провести органосохраняющие операции с незначительным косметическим дефектом, а во-вторых, неоадьювантная химиотерапия позволяет добиться полного регресса при агрессивных формах РМЖ и улучшить прогноз заболевания.

? Существует мнение, что наиболее агрессивные опухоли молочной железы, например, трижды негативные или HER2-положительные, требуют обязательного проведения неоадьювантной терапии.

— При некоторых клеточных формах РМЖ неоадьювантная терапия имеет очень большое значение. Формы рака, характеризующиеся агрессивным течением, к примеру, трижды негативный и HER2-положительный РМЖ, требуют проведения неоадьювантной терапии, поскольку она улучшает прогноз заболевания. В настоящее время во всем мире акцент в лечении постепенно смещается именно на предоперационное химиотерапевтическое воздействие при агрессивных формах рака, а послеоперационное лечение планируется уже в зависимости от иммуногистохимических характеристик опухоли. В режимах терапии включаются препараты из группы тетрациклиновых антибиотиков, алкилирующие агенты, препараты

группы таксанов, а в определенных клинических случаях — препараты платины; если речь идет о лечении HER2-положительных опухолей, к цитотоксическим препаратам добавляется трастузумаб. Согласно европейским стандартам, неоадьювантный режим предполагает 8 курсов химиотерапии: 4 — антрациклинов и алкилирующих агентов и 4 курса таксанов в комбинации с трастузумабом (при необходимости). Это достаточно длительное лечение, которое может занять до полугода.

? Какие критерии оценки эффективности неоадьювантной терапии используются в настоящее время?

— Оценка эффективности проводится рентгенологическими методами в процессе лечения в соответствии с критериями RECIST. С помощью маммографии оценивают степень уменьшения опухоли. Патоморфологическое исследование удаленного материала позволяет определить особенности лекарственного патоморфоза в процессе неоадьювантной терапии. Оценка эффективности терапии проводится, как правило, каждые 3 курса с проведением маммографии и других дополнительных исследований.

? Считаете ли Вы, что преимущества неоадьювантной терапии в Украине сегодня недооценены?

— Да, это так. С точки зрения теории наши специалисты подготовлены по-разному и не все могут оценить значимость этого метода. Очень важно, чтобы вопросы, связанные с планированием лечения, решались коллегиально,

и в принятии решения принимали участие представители разных специальностей: радиологи, химиотерапевты, диетологи, морфологи, хирурги.

Последовательность действий во всем мире по большей части одинакова. При трижды негативном РМЖ используется агрессивная химиотерапия, для HER2-положительных опухолей к цитотоксическим препаратам добавляются антитела против HER2, позволяющие повысить эффективность терапии. Лечение требует определенного мониторинга, но сейчас существует большое количество препаратов сопроводительной терапии, способных предупредить развитие побочных эффектов или своевременно их компенсировать, поэтому риски минимальны. Мы способны справиться с любыми осложнениями после неоадьювантной терапии, которые в основном связаны со снижением отдельных показателей крови. Пациентам в обязательном порядке регулярно делают анализ крови, это позволяет на ранних этапах обнаруживать негативные тенденции и вводить препараты, способные их компенсировать.

? Стоит ли рассматривать неоадьювантную терапию как один из основных этапов лечения пациента с РМЖ?

— В настоящее время это очень важная составляющая терапевтического процесса, особенно для пациенток с агрессивными формами заболевания. В последние годы было доказано, что при помощи неоадьювантной химиотерапии у таких пациенток удается полностью ликвидировать опухоль. На этом этапе используются достаточно агрессивные химиотерапевтические режимы, направленные на ликвидацию опухоли до операции, и считается, что если в удаленном во время хирургического вмешательства препарате опухолевые клетки не обнаруживаются, то женщина имеет хороший прогноз. Сегодня существует большой выбор лекарственных препаратов, которые могут применяться в неоадьювантном режиме. Мы должны стремиться проводить неоадьювантную терапию в полном объеме — тогда женщины будут иметь гораздо больше шансов на выздоровление.

Подготовила Екатерина Марушко



І.В. Мацішевська, завідувач хіміотерапевтичним відділенням Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру (ВОКОД); **Т.В. Ткачук**, асистент кафедри онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; **О.В. Жураківська**, лікар-ординатор хіміотерапевтичного відділення ВОКОД; **А.В. Хмеляр**, лікар-статистик ВОКОД

Клінічний випадок колоректального раку на тлі дифузного сімейного поліпозу

Дифузний сімейний поліпоз – рідкісне важке системне захворювання, яке характеризується утворенням численних аденоматозних поліпів та мікроаденом у товстій кишці і є одним з найважливіших та найчастіших факторів ризику розвитку раку товстої кишки. Захворювання має спадковий характер і нерідко вражає декількох членів сім'ї.

Сімейний характер захворювання вперше був описаний В. Gripps у 1882 р. Детальна характеристика дифузного сімейного поліпозу була представлена Н. Bussey у 1990 р. Значно пізніше були чітко визначені ознаки захворювання, число й локалізація поліпів, їх морфологічна характеристика, сімейна і популяційна частота, ризик розвитку раку товстої кишки. Важливим матеріалом для клінічних та генетичних досліджень став реєстр сімей з дифузним сімейним поліпозом, заснований у госпіталі Св. Марка в Лондоні у 1925 р., який включив дані про 1238 родичів з множинним поліпозом з 510 сімей. У подальшому було доведено, що дифузний сімейний поліпоз є аутосомно-домінантним захворюванням, не пов'язаним зі статтю, обумовленим мутацією гена, відповідального за нормальну проліферацію слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Ген *Adenomatous polyposis coli (APC)* (ген) розташовується в довгому плечі 5-ї хромосоми в локусі 5q 21. Ген успадковується у 70% випадків та передається дітям у 50% випадків. Ризик розвитку дифузного сімейного поліпозу та раку товстої кишки у носіїв мутації гена *APC* близький до 100%.

Поліпи найчастіше починають рости і клінічно проявляються після 10-річного віку та можуть вражати не тільки ободову кишку, а й у 50% випадків поєднуватися з поліпами шлунку та тонкої кишки. Кількість поліпів в ободовій кишці при дифузному сімейному поліпозі може варіювати від декількох сотень до декількох тисяч.

За твердженням багатьох дослідників, дифузний сімейний поліпоз – це захворювання, яке невинно прогресує, і якщо його не лікувати, то воно стовідсотково призводить до розвитку раку. Малігнізація поліпів при дифузному сімейному поліпозі найчастіше спостерігається у віці від 20 до 40 років, тобто раніше, ніж розвиток раку *de novo* без попереднього поліпозу. У 5% пацієнтів поліпи стають злоякісними до 20-річного віку. Показники захворюваності складають 1 на 8,5-29 тис. новонароджених. У дитячому віці злоякісне перетворення поліпів практично не відбувається. Однак захворювання прогресує, несприятливий вплив частих рідких випорожнень, постійних кишкових кровотеч призводить до анемії, втрати електролітів, спостерігаються розлади обміну речовин, зокрема, білкового. Порушення всмоктувальної здатності товстої кишки, втрата білків через кишкову стінку обумовлюють гіпопротеїнемію. Водночас спостерігаються явища інтоксикації, схуднення, загальна слабкість. Як наслідок, неминуче виникають затримка фізичного і психічного розвитку, інфантілізм, інвалідизація. Часто захворювання поєднується з вадами розвитку. Крім того, зберігається загроза незворотних змін гомеостазу, а також малігнізація поліпів по досягненні хворим статевої зрілості.

Клінічний випадок колоректального раку на тлі дифузного сімейного поліпозу

Пацієнта Р., 22 роки, 21.11.16 було госпіталізовано в хіміотерапевтичне відділення ВОКОД з діагнозом: Са товстої кишки G2pT3(2) pN0M0 II ст. Prol. morbi mts у печінку IV кліні. гр.

Скарги на загальну слабкість, часті рідкі випорожнення.

Анамнез захворювання. Вважає себе хворим з 2007 р. (з 13 років), коли вперше з'явилися скарги на рідкі випорожнення до 4-5 разів на добу, домішки крові та слизу в калі, здуття живота, біль у животі, особливо після прийому їжі.

У 2008 р. хворий був госпіталізований у Вінницьку обласну клінічну дитячу лікарню, де йому проведено низку обстежень, у тому числі фіброколоноскопію (ФКС) з біопсією, і встановлено діагноз: дифузний сімейний поліпоз товстої кишки; затримка фізичного та статевих розвитку. Патогістологічний висновок (ПГВ) на підставі дослідження біопсійного матеріалу: папілярно-тубулярні аденоми з вогнищами вираженої дисплазії.

24.11.2008 пацієнт консультований у Національному інституті раку. Рекомендовано спостереження та лікування у хірурга – за відсутності можливості оперативного лікування обов'язкове динамічне спостереження (ФКС, біопсія), враховуючи обтяжений спадковий анамнез: мати пацієнта хворіла на дифузний сімейний поліпоз і у 35 років померла від раку ободової кишки.

Пацієнт перебував під наглядом хірурга та гастроентеролога за місцем проживання. Незважаючи на проведені консервативне лікування, самопочуття пацієнта погіршувалося. У 2012 р. він консультований у Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, Національному інституті раку, рекомендовано колопроктектомію, від якої пацієнт відмовився.

За даними результатів **ФКС від 19.09.2014**: апарат проведений у купол сліпої кишки. На всьому протязі ободової кишки і в прямій кишці поверхня слизової оболонки уся на поліпозними утвореннями на широкій основі з білого-рожевою слизовою. Розміри поліпів від 0,3 до 0,6 см. Виконана біопсія. У дистальних відділах сигмовидної та в прямій кишці на тлі множинних поліпів до 0,5 см простежуються поліпи до 1, 1,5 та 2 см. Взята біопсія. Висновок: дифузний поліпоз товстої кишки. **ПГВ № 2338-42 від 29.10.2014**: проліферуючі тубулярно-ворсинчасті аденоми із запаленням.

Пацієнт консультований у Військово-медичному центрі, далі – у ВОКОД, рекомендовано оперативне лікування, від якого пацієнт повторно відмовився.

За даними **ФКС від 12.11.2015**, спостерігається тенденція до прогресування захворювання, збільшення розмірів та кількості поліпів, особливо в лівій половині ободової та прямої кишки: апарат проведений у термінальний відділ здухвинної кишки. Слизова оболонка товстої кишки повністю вражена поліпами: від утворень без ніжок діаметром 0,6 см до тубулярних аденом 1,5-2 см у діаметрі з вогнищевим їх згущенням у лівій половині товстої кишки. Рухомість стінок збережена, прохідність по просвіту вільна. Висновок: дифузний поліпоз товстої кишки.

Однак пацієнт знову відмовився від хірургічного лікування.

Погіршення стану відзначив у червні 2016 р., коли рідкі випорожнення почастишали до 30-40 разів на добу, спостерігалися тенезми, домішки крові та слизу в калі, біль унизу живота, хронічне безсоння, виражена загальна слабкість, схуднення на 7 кг за останні 3 міс. У серпні 2016 р. хворий звернувся до Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова і був госпіталізований у гастроентерологічне відділення, де проведено симптоматичне лікування, 12.08.2016 виконано ФКС: просвіт прямої кишки повністю обтурований множинними поліморфними поліпами. У ділянці ректосигмоїдного відділу – виразковий інфільтрат, який займає 3/4 просвіту кишки і стенозує просвіт кишки до 1 см. Протяжність інфільтрату 3-4 см. Виконана біопсія. Висновок: ендоскопічні ознаки раку прямої кишки на тлі сімейного поліпозу товстої кишки. ПГВ на підставі дослідження біопсійного матеріалу від 16.08.2016 – аденокарцинома.

Хворого скеровано до ВОКОД. 22.08.2016 у хірургічному відділенні ВОКОД проведено **оперативне лікування**: колопроктектомія з формуванням ілеоректального анастомозу.

ПГВ № 46074-103 від 25.08.2016: аденокарцинома G2 з виразкуванням, проростанням усіх шарів стінки товстої кишки, вrostанням у жирову клітковину; у параколічних лімфовузлах – реактивна гіперплазія, хронічне запалення.

12.09.2016 пацієнт виписаний з хірургічного відділення, рекомендовано реабілітаційне лікування за місцем проживання. Від проведення ад'ювантної хіміотерапії тимчасово утримався.

Комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітини, черевної порожнини та малого тазу від 18.11.2016: КТ ознаки вроджених змін обох легень (відзначається олігемія та гіперпневматоз D2, D10, D9, D8, S10, S9, S8), помірна гепатомегалія, вторинне враження печінки (у S8, S4, S3 округлі гіподенсивні вогнища вторинного генезу максимальними розмірами 17×12 мм).

21.11.2016 пацієнт госпіталізований у хіміотерапевтичне відділення ВОКОД. Проведено 1-й цикл паліативної поліхіміотерапії за схемою XELOX: оксалиплатин 213 мг, капецитабін 1650 мг у 2 прийоми 14 днів. Ця схема хіміотерапії з використанням капецитабіну є однією з найбільш ефективних щодо показників виживаності без прогресування в пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, зручна та безпечна в застосуванні і дає змогу поліпшити якість життя хворих. Пацієнту рекомендовано подальше хіміотерапевтичне лікування. Спостереження за пацієнтом триває.



І.В. Мацішевська



Т.В. Ткачук

Висновки

1. Дифузний сімейний поліпоз товстої кишки є істинним передраком з високим індексом злоякісного перетворення поліпів.

2. Пацієнтам з важкою та класичною формою дифузного сімейного поліпозу, які є носіями *APC*, рекомендують проведення операції одразу після встановлення діагнозу. Наразі єдиним ефективним методом лікування цього захворювання є радикальне хірургічне втручання, спрямоване на видалення уражених відділів ободової кишки; за поширених форм поліпозу операцією вибору є тотальна колектомія з накладанням ілеоректального анастомозу з обов'язковим подальшим постійним ендоскопічним спостереженням за поліпами, які знову з'являються, та їх своєчасним видаленням. У разі тотального ураження товстої кишки включно з прямою, а також за неможливості постійного ендоскопічного контролю після колектомії операцією вибору є тотальна колопроктектомія з формуванням ілеостоми або з подальшим зберіганням сфінктера заднього проходу, виведенням, протягуванням клубової кишки й підшиття її до сфінктера.

3. Прямі родичі пацієнтів з дифузним сімейним поліпозом підлягають обов'язковому диспансерному нагляду та ретельному обстеженню з регулярним проведенням фіброколоноскопії з метою ранньої діагностики та своєчасного лікування передракових станів ободової кишки. Саме це дасть змогу запобігти розвитку злоякісних новоутворень.

Література

1. Євтушенко О.І. Онкологічна проктологія. Навчальний посібник / О.І. Євтушенко. – К.: Вістка, 2012. – 392 с.
2. Имянитов Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2005. – Т. 60, № 2. – С. 65-70.
3. Лозинська М.Р. Внесок молекулярно-генетичних досліджень у ранню діагностику, прогнозування перебігу аденоматозного поліпозу товстої кишки та планування лікувальної тактики / М.Р. Лозинська, А. Плавський, Ю.С. Лозинський // Онкологія. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 282-287.
4. Молекулярно-генетические аспекты наследственного неополитозного рака толстой кишки / А.В. Корнилов, И.В. Правосудов, А.В. Гуляев и др. // Материалы II Съезда колопроктологов стран СНГ, III Съезда колопроктологов Украины с участием стран Центральной и Восточной Европы. – Одесса. – 2011. – С. 135-136.
5. Наврузов С.Н. Методология скрининга колоректальных полипов / С.Н. Наврузов, Д.А. Сапаев // Материалы II Съезда колопроктологов стран СНГ, III Съезда колопроктологов Украины с участием стран Центральной и Восточной Европы. – Одесса. – 2011. – С. 168-169.
6. Щепотін І.Б. Бюлетень національного канцер-реєстру України. – К., 2014. – № 15. – 124 с.
7. Щепотін І.Б., Ганул В.Л., Кліменко І.О. та ін. Онкологія. – К.: Книга плюс, 2006. – 496 с.
8. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival / A. Phipps, P. Limburg, J. Baron et al. // Gastroenterology. – 2015. – № 148(1). – С. 77-87.
9. Baena R. Diet and colorectal cancer / R. Baena, P. Salinas // Maturitas. – 2015. – № 80(3). – С. 258-264.
10. Bertja F. Burden of diseases estimates associated to different red meat cooking practices / F. Bertja, M. Poulsen, M. Nauta // Food Chem Toxicol. – 2014. – № 66. – С. 237-244.
11. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study / K. Aleksandrova, T. Pischon, M. Jenab et al. // BMC Med. – 2014. – № 12(1). – С. 168.
12. Focus on genetic and epigenetic events of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis / F. Zoratto, L. Rossi, M. Verrico et al. // Tumour Biol. – 2014. – № 35(7). – С. 6195-6206.
13. Gao X. Genetic variation of ErbB4 confers risk of colorectal cancer in a Chinese Han population / X. Gao, S. Zhang, Z. Zhu // Cancer Biomark. – 2014. – № 14(6). – С. 435-439.
14. Sameer A. Colorectal cancer: molecular mutations and polymorphisms / A. Sameer // Front Oncol. – 2013. – № 3. – С. 114.
15. Smoking-associated risks of conventional adenomas and serrated polyps in the colorectum / J. Figueiredo, S. Crockett, D. Snover et al. // Cancer Causes Control. – 2014. – № 3. – С. 377-368.
16. The role of dietary and lifestyle factors in the development of colorectal cancer: case control study in Minia, Egypt / E. Mahfouz, R. Sadek, W. Abdel-Latif et al. // Cent Eur J Public Health. – 2014. – № 4. – С. 215-222.
17. Wardle R. Patient knowledge in inflammatory bowel disease: the Crohn's and Colitis Knowledge Score / R. Wardle, J. Mayberry // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2014. – № 1. – С. 1-5.

Эльтромбопаг — новая опция терапии для пациентов с тяжелой апластической анемией

Пероральный агонист рецептора тромбопоэтина эльтромбопаг недавно был одобрен FDA и EMA в США и Европе для применения у пациентов с тяжелой апластической анемией и недостаточной реакцией на иммуносупрессивную терапию. Эльтромбопаг не конкурирует с тромбопоэтином, поскольку связывается с другим сайтом на рецепторе, стимулирует гемопоэтические стволовые клетки и способствует восстановлению кроветворной функции. У 40% пациентов с тяжелой апластической анемией, рефрактерной к предшествующей иммуносупрессивной терапии, лечение эльтромбопагом в дозе ≤ 150 мг 1 р/день в течение 12-16 недель приводило к гематологическому ответу как минимум 1 клеточной линии. Реакции со стороны 3 линий гемопоэза (тромбоциты, эритроциты, нейтрофилы) были достигнуты почти у половины пациентов. При достижении устойчивого ответа стабилизация гематологических показателей сохранялась даже после прекращения терапии эльтромбопагом.

Апластическая анемия является редким заболеванием с неустановленной этиологией у 70-80% больных и характеризуется развитием пантоцитопении и выраженной гипоцеллюлярностью костного мозга с отсутствием абнормальной клеточной инфильтрации и развитием фиброза. В зависимости от возраста отмечается три пика увеличения заболеваемости апластической анемией — у детей 2-5 лет, взрослых пациентов 20-25 лет и пожилых людей старше 60 лет.

При диагностике апластической анемии необходимо исключить различные клональные нарушения, включая МДС, гипоцеллюлярный вариант миелоидной лейкемии или ночную пароксизмальную гемоглобинурию. При тяжелой апластической анемии отмечается снижение содержания клеток до $<25\%$ в двух из трех клеточных линий: нейтрофилы — $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $20 \times 10^9/\text{л}$, а число ретикулоцитов — $20 \times 10^9/\text{л}$.

В настоящее время апластическая анемия может быть разделена на наследственную и приобретенную, основываясь на вопросах этиопатогенеза при различных ее вариантах. Наследственная апластическая анемия встречается крайне редко и связана с рядом скелетных аномалий, с пигментными аномалиями кожи и дисплазией костного мозга. Четыре основные причины наследственной апластической анемии — анемия Фанкони, врожденный дискератоз, синдром Швахмана–Даймонда и врожденная амегакариотарная тромбоцитопения. Отсутствие этих генетических аномалий не исключает другого наследственного синдрома, такого как синдром недостаточности костного мозга. Исключение данного синдрома необходимо в тех случаях, когда планируется трансплантация костного мозга.

Приобретенная апластическая анемия встречается в 80-90% случаев недостаточности кроветворения. Причины приобретенной недостаточности стволовых клеток включают прямое разрушение стволовых клеток под действием лекарственных средств или химических веществ, воздействием ионизирующего излучения, а также влиянием ряда вирусов. В то же время данные этиологические агенты могут отсутствовать у большинства пациентов, поэтому этиология приобретенной апластической анемии остается невыясненной. При идиопатической апластической анемии наиболее убедительным аргументом в пользу иммунного механизма развития данного заболевания является наличие клинического эффекта от иммуносупрессивной терапии и возобновление процесса после отмены лечения.

Апластическая анемия характеризуется угнетением костного мозга, проявляющимся панцитопенией и прекращением роста и созревания всех клеточных линий в костном мозге. Характерным проявлением данного заболевания является тяжелая анемия, требующая частого переливания эритроцитарной массы и сопровождающаяся серьезными кровотечениями. Поэтому возникает необходимость трансфузии тромбоцитарной массы данной категории больных. Также жизнеугрожающим осложнением может быть развитие тяжелых бактериальных или грибковых инфекций как результат глубокой нейтропении.

Считается, что это заболевание имеет иммуноопосредованную патофизиологию. Предпочтительной терапевтической опцией при тяжелой апластической анемии, в частности, у молодых пациентов, является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от HLA-совместимого родственного донора. Такое лечение является результативным в плане достижения выздоровления. Тем не менее подходящий донор доступен лишь $<30\%$ пациентов.

Поэтому в качестве альтернативного метода лечения чаще всего используется иммуносупрессивная терапия (сочетание антиtimoцитарного глобулина лошади или кролика с циклоспорином). У 30% пациентов появляется резистентность к иммуносупрессивной терапии.

У больных с тяжелой апластической анемией наблюдаются аномально высокие уровни тромбопоэтина, поэтому применение экзогенного тромбопоэтина или других гемопоэтических факторов роста часто бывает неэффективным. В то же время эльтромбопаг — агонист рецептора тромбопоэтина, который увеличивает количество тромбоцитов у здоровых людей, — способен стимулировать повышение количества тромбоцитов и у пациентов с тяжелой апластической анемией, рефрактерной к иммунодепрессивной терапии, а также (хотя и в меньшей степени) может вызвать гематологические ответы со стороны эритроцитарного и миелоидного ряда гемопоэза. В результате эльтромбопаг был одобрен в США и странах ЕС для использования по этому показанию [1].

Терапевтическая эффективность

В пилотном исследовании II фазы, в ходе которого 25 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с тяжелой апластической анемией, резистентные к иммуносупрессивной терапии, принимали перорально эльтромбопаг в дозе ≤ 150 мг 1 р/день в течение 12 недель, были получены положительные результаты (1-й период). Исходя из полученных данных, исследование было расширено за счет включения еще 18 пациентов в возрасте ≥ 12 лет, получавших терапию в течение 16 недель (2-й период).

Пациенты из любой когорты, ответившие на лечение, были включены в дальнейшее продолжительное исследование (фаза расширения — до 37 мес). В ходе этого исследования терапия эльтромбопагом прекращалась у пациентов со стабильным ответом на лечение (то есть тромбоциты $>50\,000/\text{мкл}$, гемоглобин >100 г/л и абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $>1000/\text{мкл}$ на протяжении >8 недель без поддержки в виде трансфузий).

Таким образом, в исследовании NCT00922883 участвовали пациенты (средний возраст 44 года) с тяжелой апластической анемией и тромбоцитопенией (тромбоциты $\leq 30\,000/\text{мкл}$), перенесшие как минимум 1 курс иммуносупрессивной терапии на основе антиtimoцитарного глобулина, инициированной по крайней мере за 6 мес до включения в исследование. Данные пациенты получали эльтромбопаг на протяжении 3-4 мес, после чего оценивался гематологический ответ (первичная конечная точка). Доза эльтромбопага первоначально составляла 50 мг 1 р/день, а затем увеличивалась на 25 мг/день каждые 2 недели, если ответ со стороны тромбоцитов был недостаточным (увеличение $<20\,000/\text{мкл}$), до достижения максимальной дозы 150 мг 1 р/день. Важно отметить, что до включения в исследование 98% пациентов зависели от переливания тромбоцитов, 93% — от трансфузий эритроцитарной массы.

Участникам исследования было разрешено по мере необходимости продолжить трансфузии тромбоцитов и эритроцитов, а также терапию циклоспорином. Гематологический ответ на эльтромбопаг определялся, как наличие минимум 1 из следующих критериев:

- увеличение количества тромбоцитов на $>20\,000$ мкл выше исходного уровня или независимость от трансфузий на протяжении ≥ 8 недель у пациентов, которые первоначально от них зависели;
- повышение гемоглобина на ≥ 15 г/л без гемо-трансфузии у пациентов с начальным уровнем

гемоглобина <90 г/л либо снижение переливания эритроцитарной массы на ≥ 4 объемов в последующие 8 недель;

- увеличение количества нейтрофилов на $\geq 100\%$ при исходном уровне АКН $<500/\text{мкл}$, либо увеличение АКН на $>500/\text{мкл}$.

В ходе пилотного исследования 11 из 25 (44%) пациентов достигли гематологического ответа по крайней мере со стороны 1 из трех клеточных линий, 4 из них достигли ответа со стороны 2 клеточных линий (2 — со стороны тромбоцитов и эритроцитов, 2 — тромбоцитов и нейтрофилов). У 6 пациентов не отмечалось никакого ответа со стороны каждой клеточной линии в течение первых 12 недель терапии, однако при продолжении лечения тройной гематологический ответ был достигнут. Обращает на себя внимание клинический случай, когда у одного пациента, прекратившего терапию эльтромбопагом после 9 недель лечения из-за неподтвержденной катаракты, был достигнут ответ со стороны тромбоцитов через 12 недель, а затем тройной ответ, который сохранялся в течение >21 мес [1].

К концу 2-го периода исследования гематологический ответ был достигнут у 17 из 43 пациентов (40%), в том числе у 4 пациентов отмечался ответ со стороны 2 клеточных линий (у 3 пациентов — со стороны тромбоцитов и нейтрофилов, 1 — со стороны тромбоцитов и эритроцитов), а также у 1 — тройной ответ. Медиана времени до ответа составила 12 недель (диапазон 8-14 недель). Все ответившие на лечение пациенты получали эльтромбопаг в дозах >100 мг/сут (большинство — 150 мг/сут). Два пациента, исходно не ответивших на лечение, достигли устойчивого (>4 и >24 мес соответственно) гематологического ответа уже после прекращения терапии эльтромбопагом.

Впоследствии 14 из 17 пациентов продолжили принимать эльтромбопаг на протяжении всего периода расширения исследования, средняя продолжительность терапии составила 12 мес (диапазон 6-37 мес), причем у большинства из них ответ продолжал улучшаться. И 7 пациентов имели клинические результаты со стороны 3 клеточных линий. Три пациента, принимавших максимальную дозу эльтромбопага, перенесли рецидив во время фазы расширения. Пять пациентов со стабильным ответом на протяжении более 16 недель прекратили терапию; медиана продолжительности лечения составила 28,5 мес (диапазон 9-37 мес). Все 5 пациентов сохранили стабильный гематологический ответ на протяжении 1-15 мес (медиана 13 мес) после прекращения лечения.

Единственным выявленным прогностическим фактором ответа на эльтромбопаг был исходный уровень ретикулоцитов ($p=0,023$) [1].

Переносимость

Терапия эльтромбопагом в целом хорошо переносится. Единственным проявлением токсичности, ограничивающим дозу препарата, является повышение уровня печеночных трансаминаз, которое привело к прекращению лечения у 2 пациентов. Наиболее распространенными побочными эффектами были тошнота, усталость, кашель, диарея и головная боль. Тромбоэмболических событий во время терапии эльтромбопагом не наблюдалось, хотя у 1 пациента, ответившего на лечение, развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей спустя 14 мес после прекращения терапии.

Биопсии костного мозга, проводившиеся в течение 3 мес, а затем каждые 6 мес (до 51 мес), не показали признаков увеличения фиброза или ретикулина.

На фоне терапии у 8 пациентов (18,6%) развились клональные цитогенетические аномалии в клетках костного мозга: у 2 (4,7%) — диспластические изменения и у 5 — аномалии 7-й хромосомы. Исходный риск развития хромосомных аномалий у пациентов с тяжелой апластической анемией колеблется в диапазоне 10-15% в течение 10 лет после постановки диагноза.

По мнению ряда авторов [1], на сегодняшний день неизвестны причины описанных цитогенетических аномалий, связаны ли они с терапией или являются

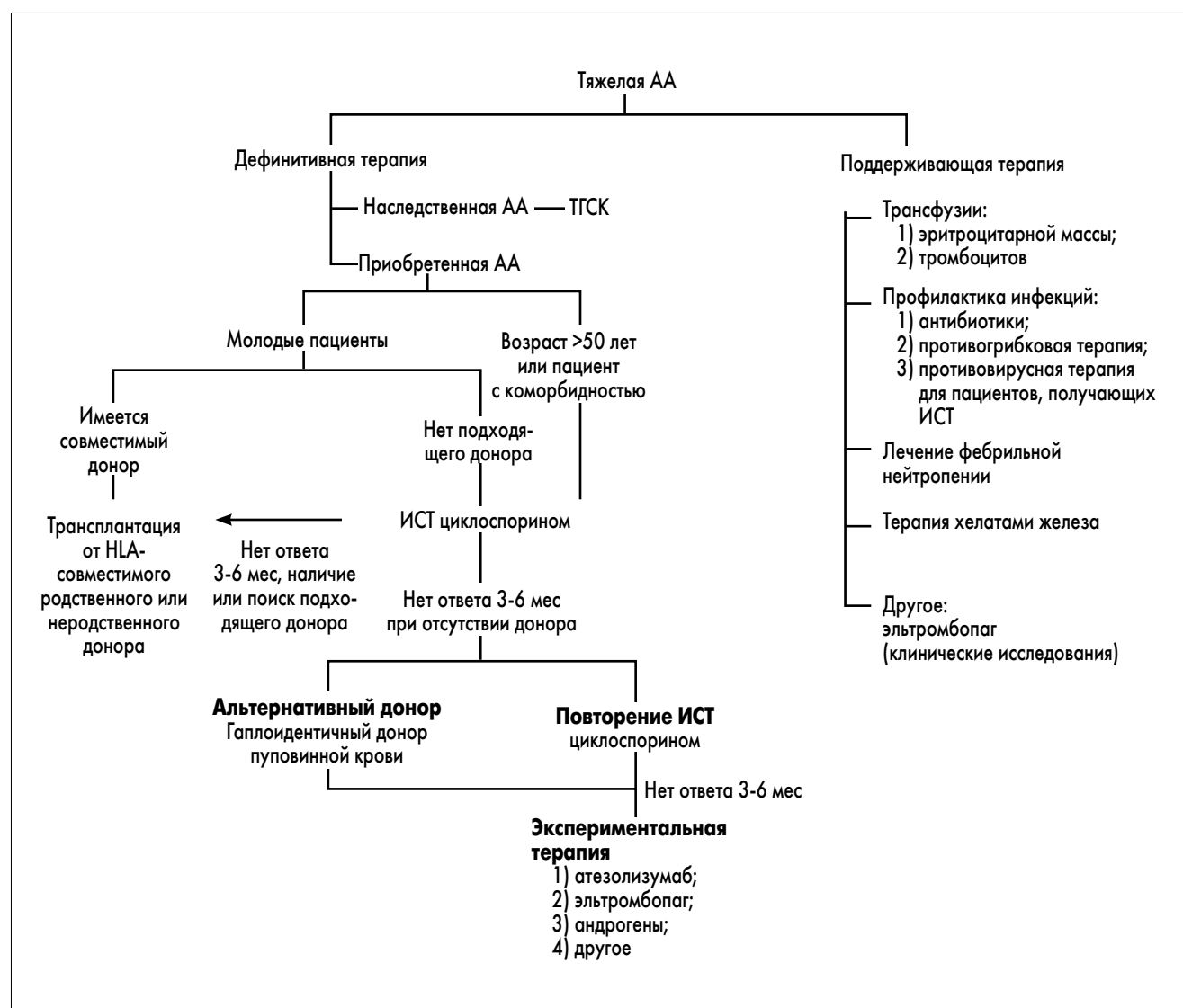


Рис. Современные рекомендации по лечению апластической анемии

Аббревиатуры: АА – апластическая анемия; АТГ – антилимфоцитарный глобулин; HLA – человеческий лейкоцитарный антиген; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ИСТ – иммуносупрессивная терапия. Адаптировано из источника: Killick S.B. et al., 2016.

естественным патогенетическим процессом, так как небольшое количество пациентов прошли лечение эльтромбопагом в рамках контролируемых исследований. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, существует ли повышенный риск развития данных цитогенетических аномалий на фоне лечения эльтромбопагом.

В дополнение к предупреждению о гепатотоксичности в инструкции по медицинскому применению препарата эльтромбопага, утвержденной в США, содержатся предупреждения или меры предосторожности, связанные с повышенным риском тромботических или тромбоэмболических событий, а также с развитием или прогрессированием катаракты у пациентов с хроническим гепатитом С и тромбоцитопенией или хронической иммунной тромбоцитопенией. В то же время ни одно из этих событий не наблюдалось у больных с тяжелой апластической анемией во время терапии эльтромбопагом.

Особенности введения и дозы

Рекомендуемая начальная доза эльтромбопага составляет 50 мг 1 р/день с увеличением на 50 мг каждые 2 недели по мере необходимости для достижения целевого количества тромбоцитов (50 000/мкл), что может занять до 16 недель. Максимальная доза составляет 150 мг/сут. Пациентам, которые начинают лечение с 25 мг/сут, вначале увеличивают дозу до 50 мг/сут, и уже затем повышают ее с шагом 50 мг.

Эльтромбопаг взаимодействует с поливалентными катионсодержащими антацидами и розувастатином. Кроме того, его усвоение снижается на фоне приема пищи с высоким содержанием жиров или кальция. Поэтому препарат необходимо принимать за 1 ч до или через 2 ч после еды; промежуток времени между приемом эльтромбопага и других препаратов, таких как антациды или пищевые добавки, содержащие поливалентные катионы, должен составлять не менее 4 ч. Уменьшенную начальную дозу 25 мг 1 р/день следует назначать пациентам восточноазиатского происхождения, а также лицам с ухудшением функции печени (класс Child-Pugh A, B или C). Нет необходимости в коррекции доз у больных с почечной недостаточностью. Снижение дозы до 50 мг/сут в течение 2 недель показано в любой период лечения, если количество тромбоцитов увеличивается в диапазоне между 200 000 и 400 000/мкл. Терапия должна быть приостановлена в течение 1 недели,

если количество тромбоцитов превышает 400 000/мкл, с дальнейшим продолжением лечения в дозе на 50 мг ниже, когда количество тромбоцитов снизится до <150 000/мкл. Если количество тромбоцитов остается выше 400 000/мкл после 2 недель лечения при самых низких дозах, терапия эльтромбопагом должна быть прекращена.

У пациентов, достигших стабильного (≥ 8 недель) гематологического ответа со стороны всех 3 клеточных линий, а также не зависящих от трансфузий, доза препарата может быть уменьшена наполовину. Если ответ остается стабильным при уменьшенной дозе на протяжении 8 недель, лечение может быть прекращено. При последующем рецидиве терапии эльтромбопагом может быть начата вновь в пониженных дозах [1].

Место эльтромбопага в лечении пациентов с тяжелой апластической анемией

Действующие рекомендации по лечению больных с приобретенной апластической анемией представлены на рисунке [2].

Пациенты с тяжелой апластической анемией требуют определенной терапии, направленной на компенсацию недостаточности костного мозга и контроль клинических проявлений и возможных осложнений, связанных с цитопенией. В комплекс терапии апластической анемии входят трансфузионная поддержка клеточными компонентами, лечение нейтропической лихорадки и назначение гемопоэтических факторов роста. Определенное место в терапии апластической анемии занимает ТГСК и иммуносупрессивная терапия. Оба метода являются эффективными и направлены на снижение или прекращение иммуноопосредованного истощения пула стволовых клеток костного мозга. ТГСК позволяет достичь более быстрого восстановления показателей крови, кроме того, снижается риск развития поздних клональных гематологических заболеваний. ТГСК остается терапией выбора для молодых пациентов с апластической анемией. По данным литературы, безрецидивная выживаемость у пациентов с алло-ТГСК достигает 75-90%, а риск отторжения трансплантата составляет 4-14% с использованием режима кондиционирования с циклофосфамидом и антилимфоцитарным глобулином [3-5]. В то же время эффективность ТГСК различается в зависимости от клинического центра, что связано с вариантом используемой

подборки донора, так как это существенно влияет на частоту развития реакции на трансплантат, а также методов профилактики и лечения инфекционных и других осложнений.

Что касается иммуносупрессивной терапии, стандартным режимом является комбинация антилимфоцитарного глобулина с циклоспорином. Клинический эффект сохраняется на протяжении 3-4 мес после прекращения лечения. На иммуносупрессивную терапию не отвечают 20-30% пациентов, еще у 10-30% в будущем может наблюдаться рецидив заболевания [6, 7].

В современных клинических рекомендациях (British Society of Hematology, 2015) как вариант возможного лечения больных с апластической анемией, резистентной к иммуносупрессивной терапии, может быть рассмотрен эльтромбопаг или алемтузумаб, а также высокие дозы циклофосфамида.

Наилучшей терапевтической опцией для больных с тяжелой апластической анемией является ТГСК, однако она ограничена наличием совместимого донора. Пациенты, не ответившие адекватно на иммуносупрессивную терапию или рецидивирующие после нее, могут ответить на 2-й курс иммуносупрессивной терапии с использованием альтернативного антилимфоцитарного глобулина, проведенный через ≥ 3 мес после 1-го курса. Однако частота ответа на 2-й курс колеблется в диапазоне 30-60%, что говорит об острой потребности в эффективной альтернативе [1].

Пероральный прием эльтромбопага в дозе ≤ 150 мг/сут в течение 12-16 недель приводил к гематологическому ответу по крайней мере со стороны одного из трех клеточных линий у 40% больных с тяжелой апластической анемией, не восприимчивых к предшествующей иммуносупрессивной терапии. При длительном лечении почти 50% пациентов, исходно ответивших на эльтромбопаг, достигли реакции со стороны всех 3 клеточных линий. Стабильные гематологические ответы сохранялись после того, как терапия была прекращена у пациентов, достигших надежного гематологического ответа.

Дальнейшие исследования

В настоящее время в мире проводится ряд клинических исследований, направленных на изучение эльтромбопага при лечении больных с тяжелой апластической анемией [8].

Таблица. Клинические исследования

NCT01703169	Эффективность и безопасность эльтромбопага у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой апластической анемией
NCT01328587	Пилотное исследование ТРО-R агониста эльтромбопага у больных с умеренной апластической анемией
NCT01891994	Продление приема эльтромбопага у пациентов с рефрактерной тяжелой апластической анемией
NCT01623167	Добавление эльтромбопага к стандартной иммуносупрессии у пациентов с тяжелой апластической анемией, ранее не получавших лечения
NCT02099747	Проспективное рандомизированное многоцентровое исследование по сравнению hATG + CsA с эльтромбопагом и без него в первой линии терапии тяжелой апластической анемии

<https://clinicaltrials.gov>

Таким образом, эльтромбопаг является уникальной опцией лечения для пациентов с апластической анемией, резистентной к иммуносупрессивной терапии или рецидивирующей после нее. Даже у этой тяжелой категории пациентов на фоне длительной терапии эльтромбопагом удавалось достичь устойчивого ответа со стороны всех 3 клеточных линий.

Литература

- McCormack P.L. Eltrombopag: A Review of Its Use in Patients with Severe Aplastic Anaemia. *Drugs* (2015) 75: 525-531.
- Killick S.B. et al. *Br J Haematol*. 2016; 172(2): 187-207.
- Myers K.C., *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(3): 279-292.
- Champlin R.E. et al. *Blood*. 2007; 109(10): 4582-4585.
- Kahl C. et al. *Br J Haematol*. 2005; 130(5): 747-751.
- Schrezenmeier H. et al. *Br J Haematol*. 1993; 85(2): 371-377.
- Bacigalupo A. et al. *Blood*. 2000; 95(6): 1931-1934.
- <https://clinicaltrials.gov>

Подготовила Катерина Котенко

Применение эритропоэтина альфа у паллиативных пациентов в онкологической практике

Анемия является одним из наиболее распространенных осложнений у пациентов, получающих химиотерапию (ХТ) по поводу рака, вследствие миелосупрессивного эффекта цитотоксических препаратов [1]. Кроме того, химиотерапевтические препараты на основе соединений платины, такие как цисплатин и карбоплатин, могут непосредственно воздействовать на клетки почек, отвечающих за выработку эритропоэтина [2, 3].

Симптомы анемии, вызванной ХТ, такие как повышенная усталость и снижение физической работоспособности, оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов [4-6].

Коррекция анемии может быть осуществлена путем устранения возможных причин данного состояния (коррекция дефицита цианокобаламина, железа, фолатов, витаминов, уменьшение кровопотери), переливания донорской эритроцитарной массы либо применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина.

Использование эритропоэтинов в клинической практике дало возможность достичь стабильного повышения уровня гемоглобина (Hb) при уменьшении потребности в гемотрансфузиях, а также улучшить общее качество жизни онкологических пациентов [7-9].

Согласно обновленным рекомендациям NCCN Guidelines (Version 2.2016), необходимость назначения эритропоэтинов рассматривается в случае наличия анемии, индуцированной ХТ, при уровне Hb ≤ 110 г/л или снижении >20 г/л от исходного значения. Кроме того, необходимо тщательное клинико-лабораторное обследование больного, позволяющее выявить или исключить причину анемии, лечение которой не требует назначения эритропоэтинов. Также важно при решении вопроса о применении эритропоэтинов оценить потенциальные риски (развитие тромбоза) и преимущества для конкретного пациента [10].

Использование эритропоэтинов лишено большинства недостатков, существенных гемотрансфузий, но существуют некоторые нюансы. Было показано влияние эритропоэтинов на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, а также некоторое увеличение риска развития тромбозов [11].

Ранее по итогам метаанализов сообщалось о выявлении тромбоэмболических событий примерно у 4% пациентов, получавших эритропоэтины [12, 13]. Однако эти анализы включали данные, которые сегодня могут рассматриваться как следствие применения не по утвержденным показаниям (например, у больных, не получающих ХТ, начало лечения эритропоэтинами при уровне Hb >12 г/дл) [14].

В настоящее время продолжают исследоваться, целью которых является получение ответа на эти вопросы. Учитывая отсутствие окончательных результатов исследований, в рекомендациях Национальной онкологической сети США (NCCN) выделены категории пациентов, для которых необходимо рассматривать вопрос о назначении эритропоэтинов: это онкологические пациенты с сопутствующей хронической болезнью почек; больные, получающие паллиативную ХТ; часть пациентов с анемией, находящихся на миелосупрессивной терапии, без другой идентифицируемой причины анемии. Больным, для которых проводится миелосупрессивная терапия с лечебной целью, эритропоэтины не рекомендованы [10].

В условиях LISOD в течение 6 мес эпоэтином альфа было пролечено 18 пациентов с различными нозологиями,

нуждающихся в коррекции анемии, вызванной самой солидной опухолью, а также анемии, возникшей на фоне химиотерапевтического лечения.

Пациенты распределились следующим образом: рак мочевого пузыря — 4 (22%), рак яичника — 2 (11%), рак молочной железы — 2 (11%), колоректальный рак — 2 (11%), рак легкого — 2 (11%), саркома матки — 1 (6%), почечноклеточная карцинома — 5 (28%). Пациенты в основном (61%) имели паллиативный характер лечения и наблюдались в клинике в связи

с распространенными формами заболевания. Наличие хронической почечной недостаточности, обусловленной осложнениями солидной опухоли, было диагностировано у 27% пациентов. Данное осложнение возникло у 2 (12%) больных, имеющих почечноклеточную карциному, у 1 (5%) пациентки, страдающей метастатической карциномой яичника, у 1 (5%) больной с диагностированной метастатической саркомой матки и у 1 (5%) пациента с метастатической карциномой мочевого пузыря. Лечение данного осложнения

проводилось согласно рекомендациям нефролога, курирующего больного, совместно с лечащим врачом — клиническим онкологом или химиотерапевтом.

Химиотерапевтическое лечение пациентов осуществлялось в условиях отделения химиотерапии специально обученным медицинским персоналом в соответствии с протоколами лечения, рекомендованными NCCN, Американским обществом клинической онкологии (ASCO), Европейским обществом медицинских онкологов (ESMO).



В.Г. Косинова

Клинический случай 1

По нашему мнению, показательным является использование эпоэтина альфа у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение по поводу рака мочевого пузыря. Представляем клинический случай лечения с применением эпоэтина альфа у пациента С. 1954 г.р., получающего ХТ по поводу низкодифференцированной уротелиальной карциномы мочевого пузыря T3N1M1 G3. Перитонеальный карциноматоз, тазовая, ретроперитонеальная, надключичная и аксиллярная левосторонняя лимфаденопатия (позитронно-эмиссионная компьютерная томография — ПЭТ-КТ от 26.01.2016). Состояние после цистоскопии и биопсии (12.01.2016). Гистологическое исследование биопсированного материала — Gemeinschaftspraxis Pathologie Frankfurt, F.R.G. Состояние после трех циклов ХТ по протоколу гемцитабин + карбоплатин 5AUC, с выраженной положительной рентгенологической динамикой: полная регрессия подмышечной, ретроперитонеальной и тазовой лимфаденопатии, значительное уменьшение опухоли мочевого пузыря (КТ от 15.04.2016). Продолжение ХТ по протоколу гемцитабин + карбоплатин 5AUC до июля 2016 г. с положительной рентгенологической и клинической динамикой. В настоящее время — перерыв в ХТ.

Пациент поступил в отделение химиотерапии LISOD в январе 2016 г. в тяжелом состоянии. При поступлении — жалобы на длительную макрогематурию, дизурические расстройства, повышение температуры тела до 38°C, одышку при минимальной физической нагрузке. При осмотре — ECOG 2-3. Кожные покровы бледные, без геморрагических проявлений. Видимые слизистые оболочки чистые, розовые. Периферические лимфоузлы в левой надключичной и подмышечной областях размерами до 2,5 см. Над легкими — везикулярное дыхание, масса сухих хрипов. Тоны сердца ритмичны, шумов нет, тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) — 108 уд./мин. Отеки голеней. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка достоверно не пальпируются. Макрогематурия, никтурия.

В анализах крови: анемия с количеством эритроцитов $2,21 \times 10^{12}$ /л и снижением уровня Hb до 63 г/л, тромбоцитопения — 92×10^9 /л, повышение уровня креатинина до 159 мкмоль/л, мочевой кислоты — до 463 мкмоль/л. Остальные параметры не выходили за рамки референтных значений.

На фоне химиотерапевтического лечения по протоколу гемцитабин + карбоплатин 5AUC пациенту проводилась

симптоматическая терапия, включающая эпоэтин альфа в дозе 40 000 ЕД 1 р/нед. Проведение трансфузионной терапии с использованием одноклассной эритроцитарной массы было ограничено наличием тяжелой сопутствующей патологии, а именно артериальной гипертензии (II стадия, 2 степень, средний риск). Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ). Ишемическая болезнь сердца: диффузный кардиосклероз. Персистирующая форма суправентрикулярной тахикардии (возможно, трепетание предсердий с правильным проведением), сердечная недостаточность I-IIA стадии с сохраненной систолической функцией ЛЖ, а также гиперкреатининемией, делающей проведение гемотрансфузии небезопасной для пациента процедурой.

Поддерживающая терапия эпоэтином альфа проводилась на протяжении всех этапов обследования, ХТ и симптоматической терапии.

На сегодня пациент отмечает нормализацию мочеиспускания, повышение физической активности, уменьшение одышки и увеличение массы тела. В анализах периферической крови отмечается повышение содержания эритроцитов до $3,76 \times 10^{12}$ /л и уровня Hb до 113 г/л.

Клинический случай 2

Также достаточно интересным является случай использования эпоэтина альфа у пациента, получавшего лечение по поводу почечно-клеточной карциномы правой почки с наличием тромба в правой почечной вене. Метастазирование в легкие, в мягкие ткани правого плеча. Перелом тела С5 с формированием правостороннего латерального стеноза и компрессией корешков на уровне С4-С5. Состояние после лучевой терапии на С4-С6 позвонки в СОД 30 Гр/10 фракций (окончание — апрель 2014 г.). Май 2014 г. — начало лечения сунитинибом. По данным КТ (август 2014 г.) — значительное уменьшение количества находок в легких, области правой почки. Согласно результатам КТ (ноябрь 2014 г.) — стабилизация процесса. Февраль 2015 г. — подозрение на компрессию спинного мозга в области С5, С6, прогрессия метастатической болезни в костях. Март 2015 г. — состояние после повторного облучения на область С4-С6 в СОД = 20 Гр/10 фракций. Июль 2015 г. — прогрессирование заболевания

на фоне приема сунитиниба, по данным КТ — увеличение образования правой почки, появление вторичных очаговых изменений в печени, увеличение вторичных очагов в правом легком, прогрессирование вторичного поражения левой лобковой кости. Вторичное поражение двенадцатиперстной кишки (гистологически верифицировано) с развитием желудочно-кишечного кровотечения. Состояние после аргоноплазменной коагуляции (23.11.2015). Вторичная железодефицитная анемия тяжелой степени. Февраль 2016 г. — прогрессирование заболевания на фоне приема сорафениба по данным КТ. Май 2016 г. — смешанная динамика по данным КТ на фоне приема акситиниба. План лечения: ХТ по протоколу бевацизумаб + интерферон.

Пациент получал вышеуказанное лечение на фоне симптоматической терапии, включавшей препараты железа, периодические трансфузии одноклассной эритроцитарной массы. На момент очередного прогрессирования заболевания (февраль 2016 г.) у больного были

зарегистрированы следующие показатели периферической крови: анемия с уровнем эритроцитов $2,79 \times 10^{12}$ /л и снижением концентрации Hb до 76 г/л, а также гиперкальциемия — 2,9 ммоль/л, повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) до 255 Ед/л, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) — до 211 Ед/л.

На фоне лечения сорафенибом пациент получал симптоматическую терапию, включавшую гемостатические препараты (в связи с рецидивирующими кровотечениями из двенадцатиперстной кишки), периодические трансфузии эритроцитарной массы. Также больному был назначен эпоэтин альфа в дозе 40 000 ЕД 1 р/нед в течение 4 нед. При продолжении лечения и последующем прогрессировании заболевания удавалось минимизировать проявления гипоксемического синдрома благодаря использованию эпоэтина альфа. По состоянию на июнь 2016 г. показатели периферической крови были следующими: количество эритроцитов — $4,79 \times 10^{12}$ /л, уровень Hb — 106 г/л.

Клинический случай 3

Наиболее эффективным нам представляется использование альфа эритропоэтина у пациентов с возникшей на фоне онкологической патологии почечной недостаточностью.

Пациентка Ш. 1964 г.р. с диагнозом «серозно-папиллярная аденокарцинома яичника pT3cN1M0 G3», состояние после экстирпации матки с придатками, оментэктомии, аппендэктомии (сентябрь 2013 г.), 1 неоадьювантного цикла ХТ: паклитаксел + карбоплатин, 4 адьювантных циклов ХТ: доксорубин + паклитаксел в 2014 г., 5 циклов 2-й линии ХТ: гемцитабин + паклитаксел/доцетаксел по январь 2015 г. Левосторонний уретерогидронефроз, атрофия левой почки (по данным нефросцинтиграфии, левая почка – 8%). Состояние после лапароскопического удаления новообразования в малом тазу, левосторонней нефрэктомии (11.02.2015), гистологически – рецидив низкодифференцированной серозно-папиллярной аденокарциномы яичника (верификация диагноза в референтной лаборатории Gemeinschaftspraxis Pathologie Frankfurt, F.R.G). Проведено 3 цикла ХТ по протоколу карбоплатин в монотерапии + бевацизумаб с прогрессированием заболевания по данным КТ. Выполнено 3 цикла ХТ по протоколу топотекан (с редукцией 10%) + бевацизумаб (закончила 30.06.2015). Согласно результатам КТ от 16.07.2015 – стабилизация процесса. От продолжения ХТ по протоколу топотекан + бевацизумаб до 6 циклов пациентка воздержалась. 22.10.2015 – прогрессирование заболевания. Состояние после 3 циклов ХТ по протоколу винорелбин в монотерапии на фоне сопроводительной терапии (закончила 28.01.2016) – с рентгенологической стабилизацией заболевания. Учитывая клиническую и рентгенологическую стабилизацию, было решено продолжить лечение винорелбином (3 дополнительных цикла).

Пациентка поступила в состоянии средней тяжести. Жалобы на появление одышки при минимальной физической нагрузке, увеличение объема живота, сохраняющиеся боли в икроножных мышцах. Объективно: кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, слегка суховатые, геморрагический синдром отсутствует. Кожа стоп и ладоней сухая, без признаков десквамации эпителия. В молочных железах дополнительные образования не определяются. Периферические лимфоузлы ни в одной из групп не увеличены. Дыхание выслушивается на всем протяжении легких, хрипов нет. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, тахикардия с ЧСС 105 уд./мин. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, увеличен в объеме за счет асцита (?), перистальтика удовлетворительная, печень и селезенка не увеличены. На момент осмотра отеков нет. Физиологические отправления в норме.

В анализах периферической крови: лейкоцитоз – $13 \times 10^9/\text{л}$, анемия с содержанием эритроцитов $2,41 \times 10^{12}/\text{л}$ и снижением уровня Hb до 68 г/л, а также гиперкалиемия – 6,7 ммоль/л, гиперкреатининемия – 1175 мкмоль/л и уремия – 42 ммоль/л, гиперурикемия – 590 мкмоль/л, повышение уровня ЩФ до 107 Ед/л, лактатдегидрогеназы – до 286 Ед/л, ГГТ – до 56 Ед/л, гипокальциемия – 2,11 ммоль/л. Остальные показатели находились в пределах референтных значений.

Согласно протоколу лечения пациентка получила 50 мг винорелбина. Сопроводительная терапия включала дексаметазон, ондансетрон, пантопразол, растворы электролитов, препараты железа, фуросемид, клемастин, альбумин, эпоэтин альфа в дозе 40000 ЕД 1 р/нед.

По состоянию на июль 2016 г. показатели периферической крови составили: количество эритроцитов – $3,41 \times 10^{12}/\text{л}$, уровень Hb – 108 г/л.

Литература

- Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer. 2004; 40(15): 2293-22306.
- Macpherson I.R., Lindsay C.R., Reed N.S. Recombinant human epoetin beta in the treatment of chemotherapy-related anaemia. Ther Clin Risk Manag. 2009; 5(1): 261-270.
- Horiguchi H., Oguma E., Kayama F. Cadmium and cisplatin damage erythropoietin-producing proximal renal tubular cells. Arch Toxicol. 2006; 80(10): 680-686.
- Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. Semin Oncol. 1998; 25(3 Suppl 7): 43-46.
- Cunningham R.S. Anemia in the oncology patient: cognitive function and cancer. Cancer Nurs. 2003; 26(Suppl 6): 385-425.
- Jacobsen P.B., Garland L.L., Booth-Jones M. et al. Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. J Pain Symptom Manage. 2004; 28(1): 7-18.
- Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. Cancer. 2002; 95(4): 888-895.
- Fallowfield L., Gagnon D., Zagari M. et al. Multivariate regression analyses of data from a randomised, double-blind, placebo-controlled study confirm quality of life benefit of epoetin alfa in patients receiving non-platinum chemotherapy. Br J Cancer. 2002; 87(12): 1341-1353.
- Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W., Vercauteren E., Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2001; 19(11): 2865-2874.
- NCCN Cuidelines Version 2.2016 Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia. <https://www.nccn.org/>
- Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA. 2008; 299(8): 914-24.
- Bohlus J., Langensiepen S., Schwarzer G. et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(7): 489-498.
- Bohlus J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(10): 708-714.
- Garzotto Rodriguez et al. Erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of chemotherapy-induced anemia: comparisons from real-world clinical experience. Journal of Blood Medicine. 2014; 5:43-48.
- Weise Martina, Biosimilars: what clinicians should know. Blood, 20 December 2012, vol. 120, № 26.

30 листопада 2016 р. в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького (ІЕПОР) НАН України урочисто відкрито меморіальну дошку заслуженому діячу науки й техніки України, лауреату премії ім. О.О. Богомольця НАН України, доктору медичних наук, професору Калерії Павлівні Ганіній. Подія була приурочена до дня народження Ростислава Євгеновича Кавецького. Пам'ятний знак встановлено на фасаді інституту, де з 1960 до 2001 р. працювала науковець.



Заслуженому діячу науки й техніки України Калерії Павлівні Ганіній відкрили меморіальну дошку



Калерія Павлівна Ганіна – видатний учений, основоположник нових наукових напрямів в онкології. За роки дослідницької діяльності К.П. Ганіною було впроваджено прогресивний підхід до диференціальної діагностики передпухлинних та пухлинних процесів різного генезу з використанням цитогенетичних показників. Це стало своєрідним поштовхом до створення української школи «генетики раку». У період наукової діяльності Калерії Павлівни в Україні відбувалися численні науково-практичні конференції за участю провідних дослідників. Під час першої конференції, присвяченої актуальним проблемам впливу генетичних чинників на виникнення та прогресування злоякісних новоутворень, яка пройшла в м. Тернополі у 1974 р., було закладено фундамент нового напрямку медичної генетики – онкогенетики. Ініціаторами цієї події були професори І.Т. Шевченко та К.П. Ганіна.

Наполеглива робота видатного вченого отримала своє відображення в положенні про цитологічну реактивність організму – носія пухлини, яке було сформоване за підтримки академіка Р.Є. Кавецького та видане у вигляді колективної монографії.

Для вшанування пам'яті видатного науковця зібралися колеги, учні та люди, для яких К.П. Ганіна була не тільки світочем медицини й науки, але й сильною особистістю, прикладом для наслідування.

З промовою виступив директор ІЕПОР, академік НАН України Василь Федорович Чехун: «Щорічно з нагоди дня народження Ростислава Євгеновича Кавецького в нашому Інституті проводяться конференції та звіти. Сьогоднішня подія є знаменною, оскільки ми відкриваємо нову сторінку пам'яті людини, якою пишається не тільки колектив Інституту, але й наукова спільнота України. Усі ми знаємо видатного науковця, чудового організатора та людину, віддану своїй справі – Калерію Павлівну Ганіну. У нашому Інституті вона разом зі своїми учнями займалася класичною наукою – морфологією клітин злоякісних новоутворень. Їй були притаманні такі риси, як високий професіоналізм, уміння поєднувати експериментальні та клінічні дослідження й особливе бачення наукових проблем. Щоб не втратити результати титанічної роботи видатної особи, зусиллями колективу ІЕПОР продовжується вивчення морфології

злоякісних клітин як основи онкологічного процесу. Наша колега була патріоткою і зробила вагомий внесок у розвиток української науки, за що ми віддаємо їй велику пошану».

Слова вдячності також висловила друг і послідовник К.П. Ганіної – академік НАМН України Аліна Михайлівна Романенко, яка згадала науковця не тільки як основоположника цитогенетичних досліджень в онкології та організатора численних конференцій і симпозіумів з онкогенетики, але й як цілеспрямовану та талановиту жінку, яка присвятила своє життя українській науці.

«Вона була справжнім патоморфологом, – відзначила доктор біологічних наук Любова Георгіївна Бучинська. – Особливе «патолофізіологічне» мислення домінувало в усіх дослідженнях К.П. Ганіної.

Перші її наукові праці були присвячені клініко-морфологічним аспектам пухлин різного генезу. Проте вона ніколи не зупинялася на досягнутому й завжди цікавилася новинами наукового світу. Саме це було причиною її захоплення онкогенетикою. Глибоке та детальне вивчення проблеми стало базою для створення концепції цитологічної реактивності організму – носія пухлини. Відкриття меморіальної дошки К.П. Ганіній, звичайно, є святковою подією, хоча і з нотами печалі. Дуже прикро, що цей світ лишаться такі світлі уми. Але ми будемо пам'ятати К.П. Ганіну як нашого вчителя й наставника», – підкреслила Л.Г. Бучинська.

«Національний інститут раку та ІЕПОР протягом багатьох років спільно працювали в одному напрямі і є творцями історії вітчизняної онкології. Можна сказати, що К.П. Ганіна – «стовбура клітина» цієї історії. Вона ніколи не йшла на компроміс, оскільки вважала, що йому не місце в науковому світі. Саме завдяки таким відданним вченим існує сучасна онкологічна наука. І я сподіваюсь, що найближчим часом наша наукова онкологічна школа посідатиме провідні позиції у світі», – сказав заступник директора Національного інституту раку, доктор медичних наук Сергій Ігорович Корівін.

Фінальним акордом урочистого заходу стало вшанування пам'яті Калерії Павлівни Ганіної. Присутні науковці один за одним поклали квіти до меморіальної дошки.

Підготувала Ілона Цюпа





Меланома КОЖИ

Клинические рекомендации ESMO 2015 года по диагностике, лечению и дальнейшему ведению пациентов

Заболеваемость и эпидемиология

Показатель заболеваемости варьирует от 3-5 случаев на 100 тыс. населения в год в странах Средиземноморья до 12-25 случаев на 100 тыс. населения в год в Северной Европе и продолжает возрастать. Рост заболеваемости за последние десятилетия по крайней мере частично связан с увеличением дозы ультрафиолетового (УФ) излучения, получаемой генетически предрасположенным населением. Соотношение смертность/заболеваемость существенно различается между странами Западной и Восточной Европы, что предполагает необходимость усовершенствования профилактики, особенно в странах Восточной Европы. Главным этиологическим фактором меланомы является УФ-излучение. Доказано, что предотвращение избыточного его воздействия, в том числе использование солнцезащитного крема, снижает частоту возникновения меланомы кожи.

Диагностика

Подозрительные образования характеризуются асимметричностью, нечеткостью границ, неоднородным цветом, а также изменением цвета, уровня и размеров в течение последних месяцев (правило ABCD). В настоящее время многие первичные новообразования имеют диаметр менее 5 мм.

Концепция «гадкого утенка», согласно которой все невусы на теле определенного человека похожи друг на друга, в то время как меланома не соответствует этому шаблону, повышает шансы на раннюю диагностику.

Дерматоскопия, проведенная опытным врачом, повышает диагностическую достоверность.

Диагноз должен основываться на результатах полной эксцизионной биопсии опухолевого образования с отступом от края опухоли с последующим морфологическим исследованием материала в специализированном учреждении.

Гистологическое заключение должно соответствовать классификации Американского объединенного онкологического комитета (AJCC) и включать в себя следующую информацию:

- максимальная толщина опухоли в мм (по Breslow);
- скорость митозов, если толщина опухоли менее 1 мм;
- наличие изъязвления;
- наличие и выраженность признаков регрессии;
- расстояние до краев резекции.

Кроме того, необходимо указывать локализацию, в том числе внекожную (слизистая оболочка и конъюнктивы), степень воздействия солнечных лучей и тип меланомы (поверхностная меланома, злокачественное лентиго, акральная лентигинозная меланома, узловатая меланома). В редких случаях меланома может возникать из дермальных меланоцитов (злокачественный синий невус).

В случае поверхностной и узловатой меланомы чаще наблюдаются *BRAF*- и *NRAS*-мутации, а при акральной лентигинозной меланоме и меланоме слизистых оболочек генитальной области чаще встречаются *c-Kit*-мутации.

Тест на генетическую мутацию является обязательным у пациентов на поздних стадиях (III или IV) и настоятельно рекомендуется при высоком риске при резектабельных IIC, IIIB-IIIC стадиях. Если опухоль дикого типа *BRAF*, можно рассмотреть проведение теста на мутации в *NRAS* и *c-Kit*.

Не рекомендуется проведение теста у пациентов с первичной опухолью без метастазов.

Лечение локализованной меланомы

Рекомендовано широкое иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей с краями резекции от границы опухоли:

- 0,5 см для меланомы *in situ*;
- 1 см для опухоли толщиной <2 мм;
- 2 см для опухоли толщиной >2 мм.

Модифицированные варианты резекции для сохранения функции при акральной меланоме и локализации меланомы на лице следует проводить с использованием микрографической техники.

Не рекомендовано рутинное выполнение избирательной лимфоаденэктомии или проведение лучевой терапии регионарных лимфатических узлов.

Биопсия «сторожевого» лимфатического узла необходима для точного стадирования при меланоме толщиной >1 мм. Биопсия также проводится, если опухоль >0,75 мм и имеются дополнительные факторы риска, такие как изъязвление и высокая скорость митозов (pT1b). При поражении «сторожевого» лимфатического узла возможно проведение полной лимфоаденэктомии регионарных лимфоузлов, данная процедура должна проводиться только

в специализированных учреждениях, и нет достоверных данных, что она улучшает общую выживаемость.

Адьювантная химиотерапия интерлейкином-2, вакцинация опухоли, иммунохимиотерапия, применение ингибиторов *BRAF* являются экспериментальными методами терапии и должны применяться исключительно в рамках контролируемых клинических испытаний.

Возможность проведения лучевой терапии следует рассматривать в случае неадекватной резекции краев опухоли по типу злокачественного лентиго, неадекватной резекции (R1) метастазов меланомы, резекции объемных образований.

Лечение локорегионарных стадий меланомы

В случае изолированного поражения регионарных лимфатических узлов проводится радикальная лимфодиссекция, удаления только лишь пораженного лимфатического узла недостаточно.

Перед переходом к более агрессивной тактике хирургического лечения необходимо определить стадию опухолевого процесса, визуализировать опухоль (КТ, МРТ) и исключить отдаленные метастазы. Если опухоль неоперабельна, следует рассмотреть другие методы терапии, такие как электрохимиотерапия или виротерапия (Talimogene laherparepvec, T-Vec), но проводить их предпочтительно в рамках клинических исследований.

Хирургическое удаление или стереотаксическая лучевая терапия рекомендуются в случае одиночного метастаза в паренхиматозных органах, а также в центральной нервной системе. При наличии транзитных метастазов или неоперабельных первичных опухолей конечностей может быть проведена изолированная регионарная перфузия конечности с помощью мелфалана и/или фактора некроза опухоли, данную терапию следует проводить исключительно в специализированных учреждениях, так как она требует расширенного хирургического вмешательства. Может также использоваться лучевая терапия, электрохимиотерапия и внутриочаговая терапия с репликацией T-VE.

Лечение метастатической меланомы (IV стадия)

Новые стратегии терапии с применением иммунотерапии препаратами, воздействующими на ингибиторы активации Т-лимфоцитов, продемонстрировали высокую эффективность. Блокаторы рецепторов CTLA-4, такие как ипилимумаб, ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб и пембролизумаб, а также селективные ингибиторы *BRAF*, такие как вемурафениб, энкорафениб и дабрафениб (отдельно или в сочетании с ингибиторами MAPK/ERK киназы — MEK, к примеру, биниметинибом, кобиметинибом и траметинибом), обладают впечатляющей противоопухолевой активностью. Таким образом, основными в системной терапии меланомы являются иммунотерапия и ингибиторы киназ. Химиотерапия рекомендована в качестве терапии 2-й линии или бриджинг-терапии.

Опухолевые ткани, преимущественно метастатические, должны быть обследованы на наличие мутации *BRAF V600*. Если такой мутации не выявлено, то рекомендуется обследовать ткани на наличие мутаций *NRAS*, *c-Kit*, *GNAI1* или *GNAQ*, что способствует применению специфической таргетной терапии или помогает направить пациента на соответствующие клинические исследования. Есть ранние данные II фазы клинических испытаний о том, что

Методы лечения метастатической меланомы	
Локализация и количество	Методы
Транзитные метастазы (несколько) (pTXN2cM0)	Хирургическое удаление Лучевая терапия
Транзитные метастазы (множественные, >5)	Изолированная регионарная перфузия конечности* Лучевая терапия Виротерапия (Talimogene laherparepvec, T-VEC) Электрохимиотерапия Системная терапия*
Метастазы в регионарных лимфоузлах (pTxN1a, 2a)	Рассмотреть возможность проведения лимфодиссекции регионарных лимфоузлов Дополнительное лечение интерфероном альфа*
Метастазы в регионарных лимфоузлах (pTxN2b, 2c, 3)	Рассмотреть возможность участия в клинических исследованиях Дополнительное лечение интерфероном альфа*
Единичный метастаз в центральной нервной системе (pTxNxM3)	Проведение радикальной лимфаденэктомии, в случае неполной резекции — облучение Рассмотреть возможность участия в клинических исследованиях
Единичный метастаз в легких, печени, почках (pTxNxM1)	Хирургическое удаление Стереотаксическая лучевая терапия* (в зависимости от локализации это может быть терапия 1-й линии) Другие методы местной терапии Рассмотреть возможность участия в клинических исследованиях Системная терапия*
Множественные метастазы (pTxNxM1a-1c)	Хирургическое удаление Рассмотреть возможность участия в клинических исследованиях Системная терапия*
Болезненные костные метастазы (pTxNxM1a-1c)	Рассмотреть возможность участия в клинических исследованиях Лучевая терапия Препараты, модифицирующие костную ткань

* Данное лечение следует проводить в специализированных учреждениях.

у пациентов с метастатической меланомой с мутацией *NRAS* терапия ингибиторами MEK может иметь успех. Дополнительный анализ экспрессии PD-L1 поможет выявить пациентов, для которых анти-PD-1 терапия будет наиболее эффективной.

Рекомендации относительно терапии 1-й линии находятся в стадии обсуждения.

В то же время оптимальным подходом к терапии 1-й линии является применение анти-PD-1 антител и, в случае мутации *BRAF*, комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов. Комбинация BRAF- и MEK-ингибиторов показывает высокую частоту объективного ответа (70%), быструю индукцию ответа, связанную с контролем симптомов, и выживаемость без прогрессирования около 12 мес. Анти-PD-1 антитела и в меньшей степени ипилимумаб показывают продолжительный ответ, но частота ответа у них ниже.

Ранее ипилимумаб считался стандартом лечения у пациентов с диким типом *BRAF* на основе показателя 1-, 2- и 3-летней выживаемости более 10%. По результатам рандомизированных исследований по сравнению эффективности анти-PD-1 антител и ипилимумаба, анти-PD-1 антитела предпочтительнее в 1-й линии терапии пациентов с диким типом *BRAF*. Анти-PD-1 антитела продемонстрировали свою эффективность и у пациентов с другими мутациями *BRAF*. Также применение анти-PD-1 антител рекомендовано в качестве терапии 2-й линии при неэффективности ипилимумаба.

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании по сравнению анти-PD-1 терапии ниволумабом и эталонной химиотерапии дакарбазином (DTIC) у пациентов с диким типом *BRAF* 1-летняя выживаемость в группе пациентов, получавших ниволумаб, была выше и составила 72,9%, тогда как в группе, получающей DTIC, этот показатель равнялся 42,1%. Ниволумаб и пембролизумаб имеют хороший профиль безопасности. Оба препарата сравнивались со стандартными химиопрепаратами 2-й линии и показали более высокую эффективность, обеспечивая более продолжительную выживаемость без прогрессирования.

По результатам рандомизированных исследований, пембролизумаб (10 мг/кг каждые 2-3 нед) в сравнении с ипилимумабом показал лучшие результаты. Так, 6-месячная выживаемость без прогрессирования была 47 против 26,5% у ипилимумаба, 12-месячная выживаемость — 70%, а ответ на терапию составил 33% для пембролизумаба, тогда как эти показатели при приеме ипилимумаба были соответственно 58 и 11,9%.

У пациентов с симптомными объемными метастазами, происходящими из меланомы с мутацией *BRAF* V600, допустимой в терапии 1-й и 2-й линии, является комбинация BRAF- и MEK-ингибиторов. Данная комбинация дает высокие шансы на быстрый ответ и улучшение качества жизни. В то же время нет убедительных данных, на основании которых можно принять решение о последовательности назначения комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов пациентам с метастатической меланомой с мутацией *BRAF* V600. Все больше данных свидетельствуют о том, что ингибирование BRAF эффективно даже после иммунотерапии. Ингибиторы BRAF показали свою эффективность у пациентов, у которых отмечалось прогрессирование заболевания в ответ на терапию ингибиторами киназ.

Ингибиторы киназ и ипилимумаб и/или анти-PD-1 антитела безопасны даже для пациентов с симптомными метастазами в головном мозге и показали высокую эффективность.

С учетом постоянного совершенствования методов терапии и разработки новых экспериментальных вариантов лечения пациентов с поздними стадиями метастатической меланомы, в том числе комбинированной терапии с анти-CTLA-4 и анти-PD-1 антителами, пациентов рекомендуется направлять в передовые специализированные учреждения, которые участвуют в масштабных программах клинических испытаний.

Если нет возможности участвовать в клинических исследованиях или современные препараты недоступны, больному могут быть назначены цитотоксические препараты, такие как DTIC, темозоломид,

таксаны, фотемустин, производные платины, цитокнины (интерферон, интерлейкин-2) и их комбинации. DTIC до сих пор считается референтным препаратом в этой ситуации. Полихимиотерапия паклитакселом и карбоплатином или цисплатином, виндезином и DTIC в случае агрессивного метастатического процесса может обеспечить в основном недолгосрочный частичный ответ и стабилизацию заболевания у значительного количества пациентов. Несмотря на более высокую частоту ответа, полихимиотерапия не улучшает показатели выживаемости по сравнению с монокимиотерапией.

В некоторых случаях пациентам с хорошим функциональным статусом и изолированными проявлениями опухолевого процесса может быть показано хирургическое иссечение висцеральных метастазов. Целью операции является R0 резекция.

Следует рассматривать возможность проведения паллиативной лучевой терапии, особенно в случае симптомных метастазов в головном мозге или локализованных и болезненных костных метастазов. При метастазировании в головной мозг стереотаксическое облучение предпочтительнее облучения всего головного мозга. Стереотаксическое облучение является оптимальным в случае прогрессирующего метастатического поражения головного мозга, если системная терапия позволяет добиться частичного контроля над заболеванием.

Персонализированная медицина

Биомаркеры мутаций таких генов, как *NRAS*, *c-Kit*, *BRAF*, уже сегодня являются незаменимыми в эффективном ведении пациентов с меланомой на поздних стадиях. Изучение дополнительных мутаций и определение общей их частоты может выявить дополнительные прогностические маркеры в ближайшем будущем. На основании последних данных по изучению эффективности анти-PD-1 антител у пациентов с PDL-1-позитивной меланомой, этот показатель, определяемый при помощи иммуногистохимии и отражающий наличие Т-клеток в микроокружении опухоли, вскоре может стать релевантным маркером. Предполагается, что алгоритмы терапии меланомы на поздних стадиях могут развиваться в парадигме доказательной медицины в рамках таргетной и иммунотерапии.

Информирование пациентов и дальнейшее наблюдение

Пациентов с меланомой следует предупредить о необходимости избегать солнечных ожогов и продолжительного воздействия естественного или искусственного УФ-излучения на незащищенную кожу. Также им следует самостоятельно регулярно осматривать кожу и периферические лимфатические узлы. Пациенты должны быть предупреждены о повышенном риске развития меланомы у членов их семей.

После проведенного лечения пациенты находятся под контролем с целью более раннего выявления рецидива или иных опухолей кожи. Повторно меланома развивается у 8% пациентов в течение 2 лет после выявления первичной опухоли. Пациенты с меланомой имеют повышенный риск развития других опухолей кожи. У пациентов со злокачественным лентиго с вероятностью 35% в течение 5 лет развиваются и другие новообразования кожи.

В настоящее время нет общего мнения относительно частоты наблюдения и рекомендуемого объема обследований. Так, по одним из рекомендаций, первые три года следует проходить обследование каждые 3 мес, а в дальнейшем каждые 6-12 мес. Интервалы между посещениями могут быть адаптированы в соответствии с индивидуальными рисками и потребностями пациента.

У пациентов с толщиной меланомы <2 мм очень низкий риск рецидива, и им достаточно общего клинического осмотра в процессе наблюдения. Использование визуализирующих методов диагностики в рутинном порядке не рекомендовано. Пациентам с высоким риском развития рецидива целесообразно проводить УЗИ лимфоузлов, КТ или ПЭТ/ПЭТ-КТ всего тела с целью раннего выявления рецидивов заболевания.

Общие рекомендации по диагностике, лечению и дальнейшему наблюдению пациентов с меланомой

Диагностика

- Диагноз должен основываться на результатах полной эксцизионной биопсии опухолевого образования с отступом от края опухоли.
- Гистологическое заключение должно включать в себя данные о типе меланомы, толщине, скорости митозов в случае pT1, наличии изъязвления, наличии и выраженности признаков регрессии, расстоянии до краев резекции.
- Обязательным является физикальное обследование, в котором уделяется внимание другим подозрительным пигментным образованиям, опухолевым сателлитам, транзитным метастазам, метастазам в лимфатических узлах и отдаленным метастазам. При меланоме с низким риском pT1a нет необходимости в дальнейшем исследовании, позднее для уточнения стадии меланомы рекомендуется провести визуализирующее исследование.

Лечение локализованных форм

- Широкое иссечение первичной опухоли с отступом 0,5 см для меланом *in situ*, 1 см — для опухолей с толщиной <2 мм и 2 см — для опухолей толщиной >2 мм.
- Биопсия сторожевого лимфоузла проводится при меланоме толщиной >1 мм и/или при наличии изъязвления. Проведение данной процедуры должно обсуждаться с пациентом с pT1b и опухолью толщиной >0,75 мм.
- У пациентов с проведенной резекцией меланомы III стадии следует рассмотреть применение адъювантной терапии интерфероном. На стадии IIIB и выше настоятельно рекомендуется участие в клинических испытаниях.
- Хирургическое удаление или стереотаксическое облучение локорегионарного рецидива или одиночного отдаленного метастаза следует рассматривать как терапевтический вариант, способствующий долгосрочному контролю заболевания.

Лечение метастатической меланомы (стадия IV)

У пациентов с метастатической меланомой необходимо определить наличие мутации *BRAF* V600 в тканях метастаза (предпочтительно) или первичной опухоли.

Варианты терапии 1-й и 2-й линии:

- анти-PD-1 антитела и анти-CTLA-4 антитела — для всех пациентов;
- комбинация BRAF- и MEK-ингибиторов у пациентов с мутацией *BRAF*.

Если участие в клинических исследованиях невозможно или современные препараты недоступны, то показано умеренное применение цитотоксических препаратов, таких как дакарбазин или темозоломид.

Информирование пациента и дальнейшее наблюдение

- Пациентов с меланомой следует предупредить о необходимости избегать солнечных ожогов и продолжительного воздействия естественного или искусственного УФ-излучения на незащищенную кожу. Также им следует самостоятельно регулярно осматривать кожу и периферические лимфатические узлы.
- В настоящее время нет общего мнения относительно частоты наблюдения и рекомендуемого объема обследований.

Если рекомендовано проведение анализа крови, то следует учитывать, что повышение уровня сыровоточного S-100 имеет более высокую специфичность в отношении прогрессирования заболевания по сравнению с лактатдегидрогеназой.

Статья печатается в сокращении.

Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, R. Dummer, A. Hauschild, N. Lindenblatt, G. Pentheroudakis & U. Keilholz, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, 2015. www.annonc.oxfordjournals.org

Перевела с англ. Екатерина Марушко



Метастатическая меланома с мутацией *BRAF* V600: возможности комбинированной терапии

В настоящее время монотерапия вемурафенибом является стандартом таргетной терапии метастатической меланомы с мутацией *BRAF* V600. Последние научные данные показали, что добавление кобиметиниба к вемурафенибу обеспечивает дополнительные возможности повышения выживаемости и вероятность достижения ответа на лечение у определенных категорий пациентов.

Прорыв в лечении метастатической меланомы, наблюдающийся в последние годы, связан с расширением представлений о генетической гетерогенности этого заболевания. Мутация *BRAF* V600 обнаруживается примерно у 50% больных метастатической меланомой кожи. Результатом мутации является активация сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), что обуславливает неконтролируемую пролиферацию клеток и блокаду апоптоза. Эти открытия привели к разработке таргетных препаратов, специфически направленных на блокирование данного сигнального пути на разных его этапах.

Ингибитор *BRAF* вемурафениб (Зелбораф) был утвержден к применению во всем мире у пациентов с генерализованной меланомой и мутацией *BRAF* V600 на основе результатов исследования III фазы BRIM-3. Это исследование показало повышение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) на фоне вемурафениба по сравнению с химиотерапией. Относительное снижение риска смерти и риска прогрессирования заболевания при применении вемурафениба достигло 63 и 74% соответственно ($p < 0,001$). Преимущество вемурафениба в отношении ОВ было отмечено во всех подгруппах независимо от возраста, пола, исполнительного статуса по ECOG, стадии заболевания, а также уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), повышение которого считается неблагоприятным прогностическим фактором. Медиана ВБП на фоне вемурафениба более чем в 3 раза превышала таковую в группе химиотерапии, частота объективного ответа на вемурафениб была почти в 10 раз выше, чем у дакарбазина (48 и 5% соответственно). Вемурафениб открыл эру *BRAF*-ингибиторов и стал стандартом лечения генерализованной меланомы, содержащей мутацию *BRAF* V600 [1].

В то же время первые значительные успехи в лечении метастатической меланомы сопровождались новыми вызовами. Специфическими побочными эффектами, возникающими на фоне лечения *BRAF*-ингибиторами, является развитие вторичной плоскоклеточной карциномы кожи или кератоакантом, которые имеют место приблизительно у 14-26% пациентов, возникают, как правило, в течение первых 2-3 мес терапии и требуют хирургического удаления. Дальнейшие исследования показали, что эти опухоли развиваются вследствие парадоксальной активации сигнального пути МАРК в кератиноцитах с активацией передачи сигнала с помощью ранее существовавших *RAS*-мутаций, которые могут быть блокированы применением ингибитора MEK.

Другой актуальной проблемой стало прогрессирование меланомы, возникающее после выраженного ответа на монотерапию *BRAF*-ингибитором. Исследования показали, что приобретенная резистентность к вемурафенибу с высокой степенью вероятности развивалась у пациентов после того, как медиана ВБП достигала 6-7 мес. Механизмы приобретенной устойчивости разнообразны; приблизительно в 2/3 случаев они

связаны с реактивацией онкогенного сигнального пути МАРК, в остальных случаях передача сигнала осуществляется другими, МАРК-независимыми путями.

Все указанные выше аспекты послужили фундаментом для дальнейшей разработки основанных на вемурафенибе комбинированных схем лечения. Результаты доклинических и клинических исследований позволили предположить, что одновременное ингибирование MEK и мутантной *BRAF*-киназы может стать перспективной стратегией для получения более прочных клинических ответов, чем ингибирование *BRAF* само по себе, предотвратить МАРК-опосредованную приобретенную резистентность, а также уменьшить частоту и тяжесть побочных эффектов, связанных с парадоксальной активацией сигнального пути МАРК [2].

Для сочетанного применения с вемурафенибом был предложен кобиметиниб (Котеллик) — мощный селективный MEK-ингибитор, применяемый перорально. В исследовании фазы Ib была установлена максимальная переносимая доза для каждого препарата при их сочетанном применении, а также оптимальный режим терапии. Объективный ответ на комбинированное лечение был отмечен у 55 из 63 (87%) включенных в исследование пациентов, которые ранее не получали *BRAF*-ингибитор. В целом профиль противоопухолевой активности и безопасности комбинированного лечения был более благоприятным по сравнению с монотерапией вемурафенибом. Эти результаты стали основанием для проведения масштабного международного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы соBRIM, посвященного оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии вемурафенибом и кобиметинибом у пациентов с распространенной меланомой и наличием мутации *BRAF* V600, ранее не получавших лечения [2].

В период с 8 января 2013 г. по 31 января 2014 г. в исследование соBRIM были включены 495 пациентов из 135 медицинских центров США, Канады, Австралии, Новой Зеландии, Европы, России, Турции и Израиля. Участниками исследования были лица ≥ 18 лет с гистологически подтвержденной неоперабельной меланомой кожи IIIC или IV стадии и *BRAF* V600 мутацией, подтвержденной полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (тест-система Cobas 4800 *BRAF* V600 Mutation Test). Все пациенты имели измеримое заболевание согласно критериям RECIST, функциональный статус по ECOG 0 или 1 и адекватные гематологические показатели, сохранность функций печени, почек и сердца. Больные, ранее получавшие лечение по поводу метастазов в головном мозге, могли быть включены в исследование, если период стабилизации заболевания продолжался по крайней мере 3 недели.

Все участники исследования были разделены на 2 группы методом рандомизации. Пациенты исследуемой группы ($n=247$) получали вемурафениб

(960 мг 2 р/день) в сочетании с кобиметинибом (60 мг 1 р/день в течение 21 дня, затем 7 дней перерыв), а пациенты контрольной группы ($n=248$) — вемурафениб в сочетании с плацебо [2].

Данные первичного анализа этого исследования продемонстрировали преимущества комбинированной терапии. Обновленный анализ ВБП и ответа на лечение (отсечение данных 16 января 2015 г.) был проведен после достижения медианы наблюдения 14,2 мес (8,5-17,3). В исследуемой группе средняя продолжительность лечения кобиметинибом составила 9 мес (95% доверительный интервал — ДИ — 8,1-10,2), вемурафенибом — 9,2 мес (8,4-11). В контрольной группе медиана продолжительности лечения вемурафенибом составила 5,8 мес (95% ДИ 5,5-7,4). Медиана ВБП, по оценке исследователей, была достоверно больше в группе комбинированной терапии по сравнению с группой вемурафениба и плацебо (12,3 против 7,2 мес соответственно).

По состоянию на дату отсечения, 172 (70%) из 247 пациентов в группе комбинированной терапии сохраняли

объективный ответ, по сравнению со 124 (50%) из 248 пациентов, получавших вемурафениб и плацебо. Большинство ответов были отмечены во время первой оценки эффективности через 8 недель от начала лечения. Медиана продолжительности ответа составила 13 мес (95% ДИ 11,1-16,6).

Средняя продолжительность ответа у пациентов, достигших полного ответа (ПО), была 18,1 мес (95% ДИ 14,8 — не достигнут) в группе, получавшей кобиметиниб и вемурафениб, и 16,9 мес (16,9 — не достигнут) в контрольной группе [3].

На момент анализа ОВ (отсечение данных 28 августа 2015 г.) средняя продолжительность наблюдения составила 18,5 мес (8,5-23,5), сочетание кобиметиниба с вемурафенибом достоверно увеличивало продолжительность ОВ. Медиана ОВ у пациентов с метастатической меланомой, получавших комбинированную терапию, достигла 22,3 мес (95% ДИ 20,3 — не достигнут) по сравнению с 17,4 мес (95% ДИ 15-19,8) для пациентов, получавших вемурафениб

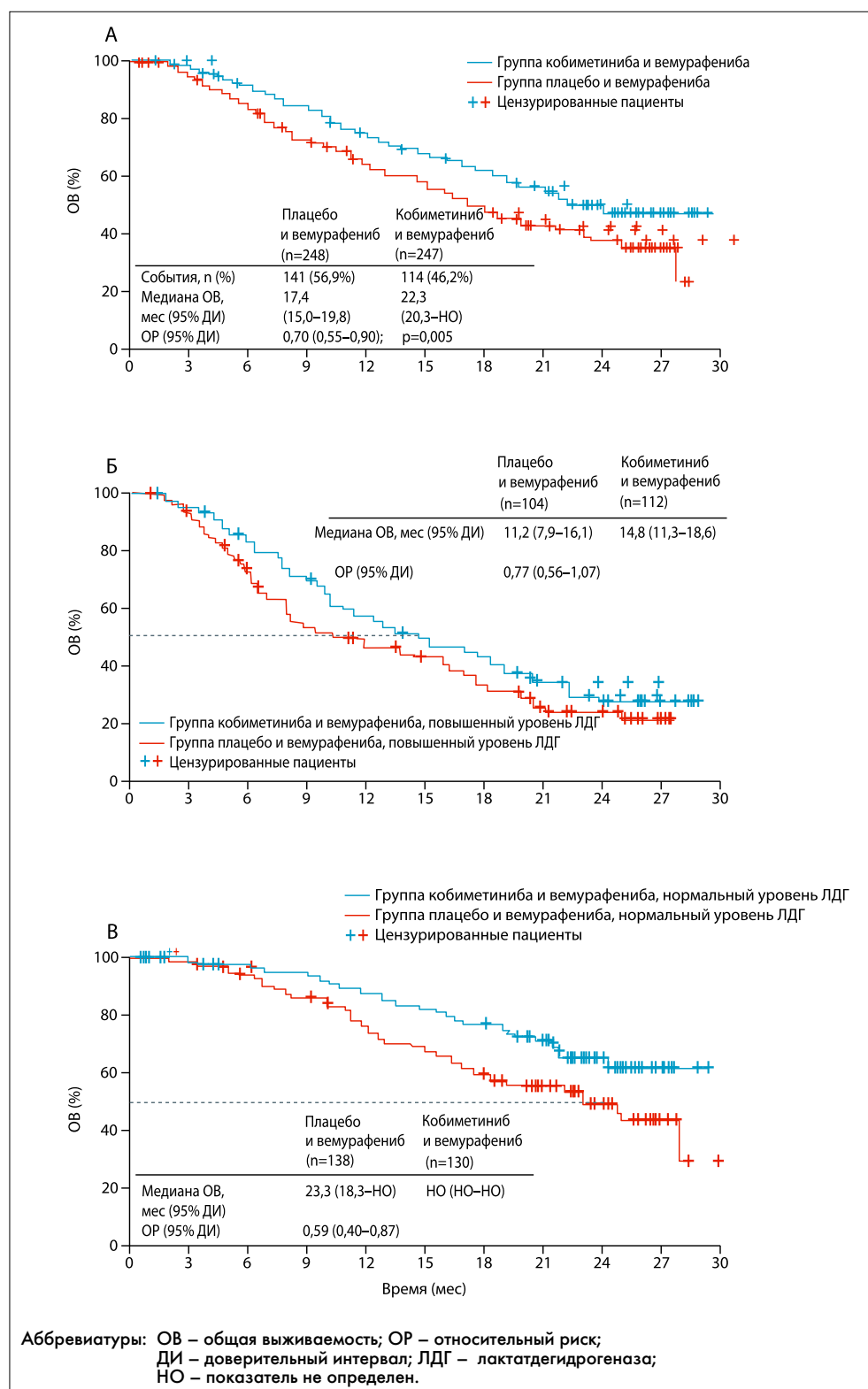


Рис. Общая выживаемость в исследовании соBRIM:

- А. Кривая Каплана-Мейера ОВ для всех пациентов.
Б. Кривая ОВ для пациентов с повышенным (выше верхнего предела нормы) исходным уровнем ЛДГ.
В. Кривая ОВ для пациентов с нормальным исходным уровнем ЛДГ.

Таблица 1. Показатели наилучшего ответа на лечение		
	Плацибо + вемурафениб	Кобиметиниб + вемурафениб
Полный ответ, n (%)	26 (10%)	39 (16%)
Частичный ответ, n (%)	98 (40%)	133 (54%)
Стабилизация заболевания, n (%)	92 (37%)	44 (18%)
Прогрессия заболевания, n (%)	25 (10%)	19 (8%)
Не получен*	6 (2%)	12 (5%)
Полный или частичный ответ, n (%; 95% ДИ)	124 (50%; 43,6-56,4)	172 (70%; 63,5-75,3)
p		<0,0001
* Ответ не мог быть оценен у пациентов, отозвавших согласие, исключенных по решению исследователя, умерших или начавших новую противоопухолевую терапию до проведения первой оценки ответа.		

Таблица 2. Уровни ответа в зависимости от исходных характеристик пациентов				
Базовая характеристика	Плацибо + вемурафениб		Кобиметиниб + вемурафениб	
	ПО, %	ЧО, %	ПО, %	ЧО, %
Возраст <65	11	43	13	61
Возраст ≥65	11	33	28	43
Женщины	13	42	23	58
Мужчины	9	39	13	56
Стадия IIIC-M1b	22	45	26	50
Стадия M1c	4	38	11	61
ECOG ФС 0	15	39	18	57
ECOG ФС 1	3	44	14	55
Уровень ЛДГ нормальный	16	48	23	56
Уровень ЛДГ высокий	4	32	9	57
V600E	11	43	14	58
V600K	7	34	23	55

(относительный риск 0,7; 95% ДИ 0,55-0,9; p=0,005) (график А на рис.). Отдельно оценивалась выживаемость пациентов в зависимости от исходной концентрации ЛДГ. На рисунке отражена выживаемость в подгруппе пациентов, у которых концентрация ЛДГ превышала верхний предел нормы (график Б на рис.) или соответствовала норме (график В на рис.). Медиана выживаемости в течение года составила 74,5% (95% ДИ 68,9-80,2) в группе комбинированного лечения и 63,8% (57,6-70) в контрольной группе; медиана 2-летней ОВ составила 48,3% (41,4-55,2) и 38% (31,3-44,7) соответственно [3]. Пациенты находились под наблюдением в течение последующей (2-й линии) терапии после прогрессирования. Наилучший ответ на лечение представлен в таблице 1. Наиболее распространенным типом последующего лечения пациентов в обеих группах была иммунотерапия. В большинстве случаев в качестве иммунотерапевтического агента использовался ипилимумаб.

Включение в схему терапии кобиметиниба снижало риск серьезных побочных эффектов, связанных с применением вемурафениба. Плоскоклеточная карцинома кожи, кератоакантомы или болезнь Боуэна реже развивались у пациентов в группе комбинированного лечения — у 15 (6%) из 247 больных —

по сравнению с 48 (20%) из 246 пациентов, получавших только вемурафениб. Эти результаты согласуются с данными о подавлении парадоксальной активации МАРК пути. Аналогично с результатами первичного анализа этого исследования, явления фоточувствительности были более распространены в группе комбинированного лечения и наблюдались у 84 (34%) из 247 пациентов, по сравнению с 48 (20%) из 246 пациентов в группе вемурафениба. Специфические побочные эффекты, связанные с применением МЕК-ингибитора в группе комбинированного лечения, включали случаи серозной ретинопатии, снижения фракции выброса левого желудочка и повышения уровня креатинфосфокиназы. В целом профиль безопасности совпадал с таковым в предшествующих исследованиях.

Наиболее распространенные побочные явления в обеих группах были 1-й или 2-й степени и успешно купировались консервативно; некоторые пациенты потребовали модификации доз одного или обоих препаратов. В группе комбинированного лечения 87 (35%) пациентам в результате неблагоприятных событий была снижена доза вемурафениба и 75 пациентам (30%) — доза кобиметиниба. В группе, получавшей плацебо и вемурафениб, 72 (29%) из 246 пациентов потребовали снижения дозы вемурафениба и 27 (11%) — дозы плацебо.

На основании результатов исследования coBRIM, комбинация вемурафениба с кобиметинибом была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США и Европейским медицинским агентством для лечения поздних стадий меланомы с мутацией *BRAF* V600 и сегодня рассматривается как действенный вариант лечения пациентов с этим заболеванием.

В этом году на конгрессе Американского общества клинических онкологов (ASCO-2016) обсуждались результаты анализа подгрупп в исследовании coBRIM, показавшие более высокие уровни достижения ПО у пациентов с определенными базовыми характеристиками (табл. 2). Лучший ответ на лечение (ПО и ЧО) был достоверно связан с улучшением показателей ОВ и ВБП в группе комбинированного лечения. Интересно, что авторы заключили: вынужденная модификация дозы (ее снижение или временное прерывание приема одного или обоих препаратов), судя по всему, не влияет на эффективность комбинированного лечения [4].

Исследование coBRIM показало значительное улучшение ОВ и ВБП, а также повышение уровня ответа у пациентов с генерализованной меланомой и мутацией *BRAF* V600, которые получали комбинированную терапию вемурафенибом и кобиметинибом. Анализ подгрупп свидетельствует, что проведение такой терапии способствует повышению частоты и выраженности ответа и продолжительности выживаемости, причем преимущества наиболее выражены в определенных подгруппах пациентов.

Литература

1. Sosman J., Kim K., Schuchter L. et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. The New England Journal of Medicine. 2012. — Vol. 366. — P. 707-714.

2. Larkin J., Ascierto P., Dreno B. et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. The New England Journal of Medicine. 2014. — Vol. 371, № 20.

3. Ascierto P., McArthur G., Dreno B. et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 1248-60.

4. Larkin J., McArthur G., Ribas A. et al. 2016 ASCO Annual Meeting, Abstract 9528.

Подготовила Катерина Котенко



Неоадьювантная терапия при раке молочной железы: мнение специалиста

О показаниях к назначению неоадьювантной терапии, ее роли в лечении рака молочной железы (РМЖ), а также методах оценки эффективности данной терапии рассказывает заведующий отделением маммологии Киевского городского клинического онкологического центра Николай Федорович Аникушко.

— В настоящее время существует несколько показаний к назначению неоадьювантной терапии при РМЖ. Прежде всего к ним относятся диффузно-инфильтративные формы рака, местнораспространенный РМЖ, а также опухоли, которые на момент диагностики считаются неоперабельными (опухоль прорастает в мышцы или грудную клетку). При поражении более 2-3 лимфатических узлов (ЛУ), либо при поражении одного ЛУ, когда метастаз достигает размеров первичной опухоли, неоадьювантная химиотерапия (ХТ) дает возможность определить дальнейшую тактику лечения, подобрать комбинации цитостатиков, способных обеспечить максимальный эффект. Если женщина стремится сохранить молочную железу, проведение неоадьювантной ХТ может привести к уменьшению опухоли, изменив соотношение размера новообразования к объему молочной железы, что позволит планировать органосохраняющую операцию. Кроме того, благодаря неоадьювантной ХТ уже на начальных этапах лечения можно выявить пациенток, для которых ХТ в целом обеспечит клинические преимущества.

Очень важно достижение патологического полного ответа (пПО) на ХТ. При гистологическом подтверждении полного исчезновения опухоли можно говорить о том, что пациентка получает преимущества от неоадьювантного лечения. Для каждой схемы ХТ есть определенный предел достижения пПО: CMF — 7-8%, введение антрациклинов — 15%, схемы на основе таксанов — 25-30%, трастузумаб — до 45%, а вот двойная блокада комбинацией пертузумаба с трастузумабом при HER2-положительном РМЖ обеспечивает самый высокий уровень ПО — 50-65%. При трижды негативных опухолях схемы, содержащие антрациклины+таксаны, при включении карбоплатина позволяют достичь пПО в 50-55% случаев.

Исследование NSABP B-18 показало, что по влиянию на общую выживаемость проведение ХТ до операции эквивалентно адьювантному режиму. В то же время у женщин до 50 лет неоадьювантная ХТ имеет определенное преимущество по сравнению с адьювантной, а у женщин после 50 лет — наоборот.

Помимо этого, было доказано, что уровень выживаемости зависит от степени достижения полного ответа. Так, для женщин, достигших пПО, характерна более длительная общая и безрецидивная выживаемость. По данным P. Cortazar (2014), самый высокий уровень достижения пПО наблюдается при гормононезависимых/HER2-позитивных, трижды негативных и гормонозависимых/HER2-позитивных опухолях.

Терапия по-разному воздействует на РМЖ в зависимости от молекулярного портрета опухоли. Наиболее агрессивные подтипы (трижды негативные, HER2-позитивные, гормонозависимые опухоли с высоким риском рецидива) очень хорошо реагируют на ХТ, но со временем часто рецидивируют — неоадьювантная ХТ у таких пациенток не гарантирует улучшенных отдаленных результатов.

Неоадьювантная ХТ проводится также с целью увеличить количество органосохраняющих операций, но, наблюдая за большой выборкой пациенток в клинических исследованиях, отмечу: несмотря на более высокий уровень достижения пПО, количество органосохраняющих операций практически не увеличивается. Например, в исследовании NSABP 27, где сравнивалась эффективность 4 курсов АС и 4 курсов АС с добавлением таксанов, ПО составил, соответственно, 13,7 и 26,1%, а количество органосохраняющих операций — 62 и 64%.

Метаанализ STNeoBC 14 проспективных рандомизированных исследований по сравнению неоадьювантной и адьювантной терапии с участием 5500 женщин (РМЖ T1-T2, T3N0-3 стадий) выявил, что неоадьювантная терапия не влияет на выживаемость и не уменьшает риск развития местного рецидива. Рецидивы при люминальных типах РМЖ возникают обычно на 6-7 год после начала терапии; при трижды негативных опухолях неоадьювантная терапия не извбавляет нас от риска рецидива.

Значительную роль играет степень агрессивности, которая определяет риск рецидивирования (Recurrence Score — RS) при гормонозависимых опухолях: низкая степень агрессивности — <18%, средняя — 18-30% и высокая — >30%. По данным исследований, ХТ дает хороший эффект только при высокой степени RS. При проведении молекулярного теста после операции количество больных, которым показана ХТ, уменьшилось на 49%, вместо этого назначалась гормональная терапия — то есть практически у каждой второй пациентки изменилась тактика лечения. В распоряжении отечественных онкологов еще нет тестов, позволяющих получить подобную информацию и отобрать пациенток, которые однозначно нуждаются в ХТ.

В целом пПО — это основной суррогатный показатель, который дает возможность оценить эффективность неоадьювантной ХТ. Высокая частота его достижения во всех исследованиях ассоциирована с улучшением безрецидивной и общей выживаемости. Для полноценного проведения неоадьювантного режима важно выполнить несколько шагов. Необходимо у всех пациенток изначально маркировать внешние границы опухоли при помощи специальных клипс или красителей, что даст возможность сравнивать размеры опухоли до, на фоне и после терапии. Неоадьювантная ХТ должна быть проведена в полном объеме в рамках существующих стандартов. Если после 2 курсов ХТ ожидаемый эффект не наступает, следует перейти на другие схемы лечения.

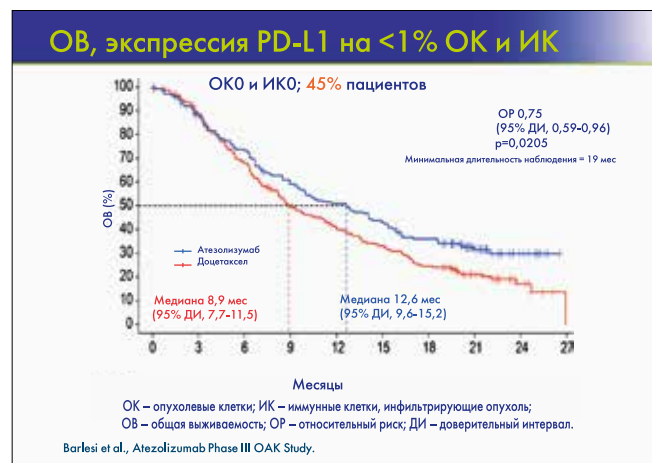
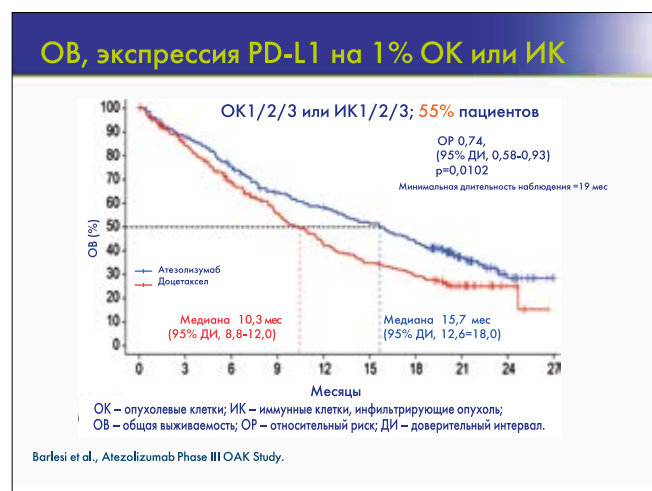
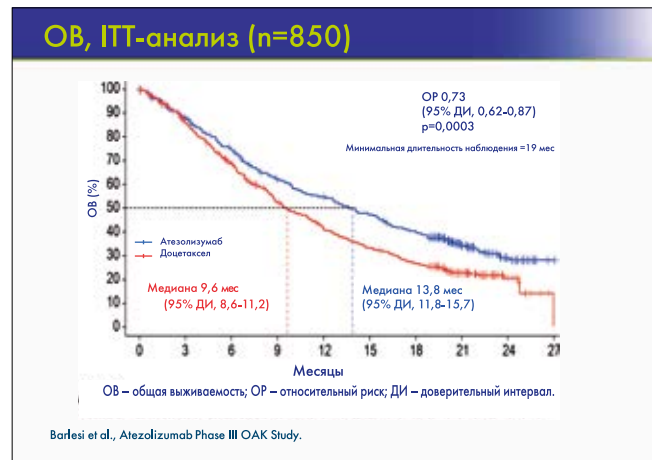
Таким образом, не каждая пациентка с РМЖ нуждается в неоадьювантной ХТ. При отечно-инфильтративных и местнораспространенных формах с N2-N3 неоадьювантная ХТ остается стандартом лечения, а при раке стадий T1N1 и T2N0 это всего лишь опциональная процедура, которая позволяет выполнить органосохраняющую операцию. Немаловажно, что неоадьювантная ХТ — это также прекрасный инструмент для разработки и исследования новых лекарственных препаратов.

Подготовила Екатерина Марушко

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Атезолизумаб продемонстрував значиме переважання в виживаемості по сравнению з доцетакселом при немелкоклеточном раке легкого независимо от статуса PD-L1

По данным исследования III фазы, атезолизумаб продемонстрировал значимое преимущество по выживаемости в сравнении с доцетакселом при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) вне зависимости от статуса PD-L1 и гистологического подтипа.



В первом исследовании III фазы применение ингибитора PD-L1 атезолизумаба у пациентов с НМРЛ, ранее получавших лечение, привело к значимому увеличению общей выживаемости (ОВ) по сравнению со стандартной химиотерапией.

Ингибиторы PD-L1 относятся к классу иммуно-терапевтических препаратов, направленных на ингибирование иммунных контрольных точек. Они действуют путем подавления одного из механизмов резистентности раковых клеток (ускользания от иммунного надзора).

«Целью данного лечения является восстановление иммунного контроля и, возможно, элиминация опухолевых клеток, поэтому атезолизумаб может быть эффективен при различных типах рака», — отметил ведущий исследователь, профессор Fabrice Barlesi (г. Марсель, Франция).

В исследовании ОАК приняли участие 1225 пациентов с НМРЛ, которые ранее получили по крайней мере 1-2 линии химиотерапии, одна из которых включала в себя препараты платины. У всех пациентов предварительно определялся статус PD-L1. Проводилась также стратификация в зависимости от уровня экспрессии PD-L1, количества и схем предшествующей химиотерапии, а также данных гистологического исследования. Пациенты были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1, одна группа получала атезолизумаб внутривенно в дозе 1200 мг каждые 3 недели, вторая — доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели.

Первичной конечной точкой была оценка ОВ:

- у всех пациентов, принимавших участие в исследовании;

- у пациентов в подгруппах ИК 1/2/3 или ОК 1/2/3 (с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$) в иммунных и опухолевых клетках (ИК и ОК соответственно).

Вторичная конечная точка включала в себя частоту объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП), длительность ответа (ДО) и безопасность.

Первичный анализ данных 850 пациентов показал увеличение ОВ на 27% у тех, кто получал атезолизумаб, в сравнении с группой доцетаксела, независимо от уровня экспрессии PD-L1, в том числе с экспрессией PD-L1 <1%.

Медиана общей продолжительности жизни в общей популяции пациентов составила 13,8 мес в группе атезолизумаба и 9,6 мес в группе доцетаксела. После стратификации пациентов в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 у пациентов с высоким уровнем экспрессии (55% участников) атезолизумаб показал увеличение ОВ на 59% по сравнению с пациентами, получавшими доцетаксел: медиана выживаемости составила 15,7 и 10,3 мес соответственно.

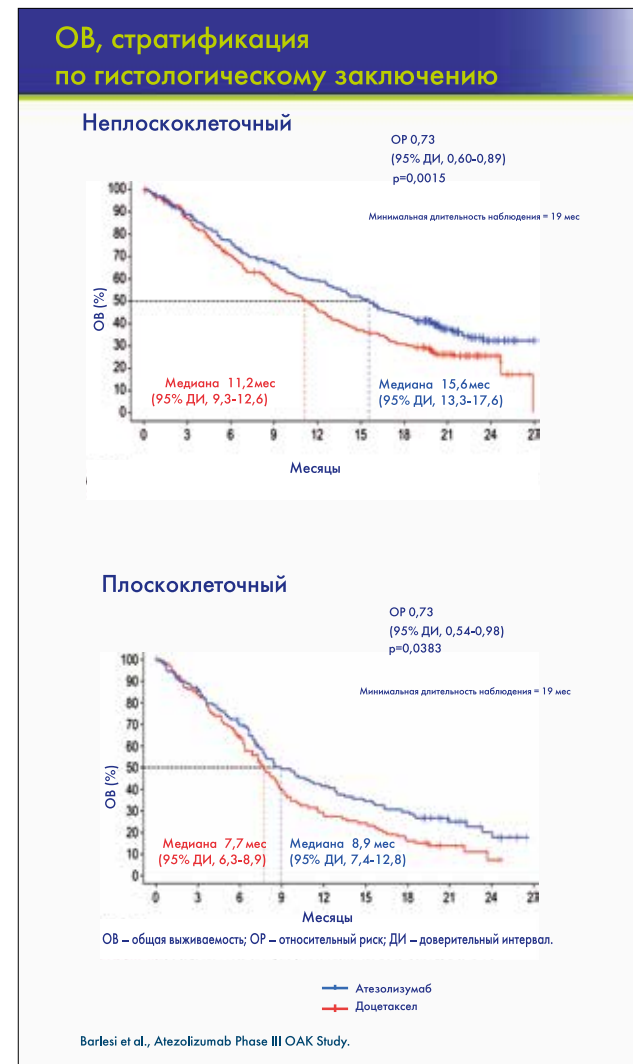
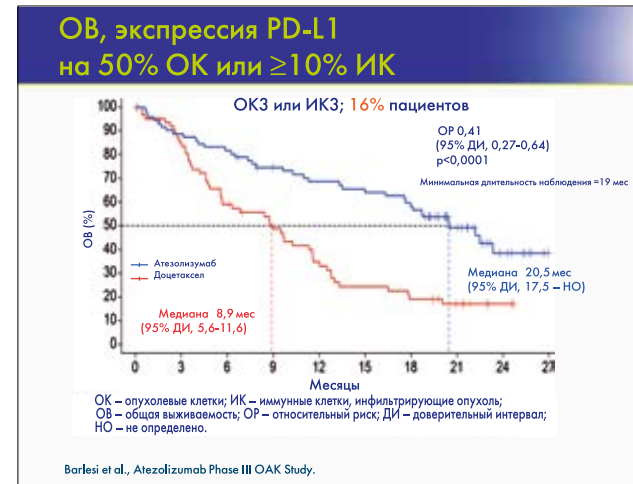
Значительное преимущество в ОВ наблюдалось у пациентов с максимальной экспрессией PD-L1 (ОК3 и ИК3), а это 16% больных: медиана выживаемости 20,5 мес против 8,9 в группе доцетаксела. Даже у PD-L1-негативных пациентов (ОК0 и ИК0) на фоне приема атезолизумаба ОВ была на 25% выше, чем у тех, кто принимал доцетаксел. Медиана выживаемости составила 12,6 (против 8,9 мес в группе доцетаксела). Преимущество в ОВ не зависело от данных гистологического заключения; улучшение показателей ОВ было сходным у больных с плоскоклеточным и неплюскоклеточным раком. Медиана продолжительности жизни у пациентов с неплюскоклеточным раком легкого составила 15,6 мес в группе атезолизумаба по сравнению с 11,2 мес в группе доцетаксела, аналогично и у пациентов с плоскоклеточным раком легкого — 8,9 и 7,7 мес.

При сравнении атезолизумаба и доцетаксела ВБП составила 2,8 мес против 4, ЧОО — 13,6 против 13,4%, а ДО — 16,3 против 6,2 мес соответственно. Побочные эффекты 3-4 степени наблюдались у 15% пациентов группы атезолизумаба; на фоне терапии доцетакселом частота побочных эффектов составила 43%.

Атезолизумаб предложен в качестве 2-й линии терапии для пациентов с НМРЛ вне зависимости от статуса экспрессии PD-L1 клетками опухоли.

Комментируя результаты исследования, профессор Martin Reck (отделение торакальной онкологии Клиники пульмонологии, г. Гросхансдорф, Германия) отметил, что увеличение ОВ наблюдалось даже у пациентов без экспрессии PD-L1, то есть определение PD-L1 статуса является несовершенным в качестве фактора исключения терапии.

Перевела с англ. Екатерина Марушко



Рак мочевого пузыря

Руководство Национальной онкологической сети США (NCCN), 2016 г. (аспекты терапии инвазивного заболевания)

Обзор

В 2015 г. в США было выявлено 74 000 новых случаев заболевания раком мочевого пузыря (РМП) — у 56 320 мужчин и 17 680 женщин. В структуре онкологической заболеваемости РМП занял 6-е место по распространенности, встречаясь в три раза чаще у мужчин, чем у женщин. За этот же период зарегистрировано 16 000 смертельных исходов (у 11 510 мужчин и 4 490 женщин). РМП редко диагностируется у лиц моложе 40 лет, и поскольку средний возраст пациентов составляет 65 лет, их лечение сопряжено с наличием сопутствующих заболеваний.

Клинически пациентов с РМП можно разделить на 3 категории в зависимости от прогноза, лечения и терапевтических целей. К первой группе относятся пациенты с неинвазивным РМП, лечение которых направлено на уменьшение риска рецидива и предотвращение прогрессирования. Вторая группа — пациенты с инвазивным РМП, у которых обсуждается вопрос о сохранении органа без влияния на продолжительность жизни. Пациентам с высоким риском отдаленных метастазов необходима системная терапия с целью повысить вероятность излечения. Главной задачей в третьей группе пациентов с метастатическими поражениями является продление жизни и повышение ее качества.

Гистологические особенности

Более 90% всех уротелиальных опухолей происходят из мочевого пузыря, еще 8% развиваются из клеток почечной лоханки, остальные 2% — из мочеточника и мочеиспускательного канала. Уротелиальная (переходно-клеточная) карцинома — наиболее распространенный гистологический подтип РМП — может развиваться на любом участке, где присутствует переходной эпителий (почечная лоханка, мочеточник, мочевой пузырь, а также проксимальные 2/3 уретры). В дистальной 1/3 уретры преобладает плоскоклеточный эпителий. Плоскоклеточный рак диагностируется в 3% случаев (определяется по наличию кератинизации в биоптате). Среди других гистологических типов аденокарциномы составляют 1,4% и 1% — мелкоклеточный рак (с паранеопластическим синдромом или без такового). Аденокарциномы чаще встречаются в верхушке мочевого пузыря, урахусе и периуретральных тканях. В классификацию Всемирной организации здравоохранения входят 13 гистологических типов, наиболее распространенные варианты — плоскоклеточный, железистый, саркомоподобный и микропапиллярный рак. При уротелиальных опухолях часто наблюдаются смешанные формы, например, комбинация уротелиального и плоскоклеточного или железистого подтипа, недавно определили комбинацию папиллярного и саркомоподобного подтипов. Подходы к терапии такие же, как и при уротелиальной карциноме.

Системные режимы химиотерапии (ХТ), применяемые для лечения пациентов с уротелиальными карциномами, как правило, неэффективны для опухолей с чистым, неуротелиальным (непереходно-клеточным) гистологическим подтипом — аденокарциномы или плоскоклеточного рака. В некоторых случаях после системного лечения больных со смешанным гистологическим типом опухоли остается только ее неуротелиальный компонент.

Патоморфология

Приблизительно в 70% случаев впервые выявленный РМП является неинвазивным — это «экзофитный папиллярный рак» (опухоль ограничена слизистой оболочкой — Та — 70-75% или, реже, подслизистым слоем — Т1 — 20-25%) либо плоскоклеточные высокодифференцированные новообразования (CIS 5-10%).

Для всех этих опухолей характерны рыхлая структура и склонность к кровоточивости, при рецидиве возможно их возникновение на том же или другом участке мочевого пузыря в аналогичной исходной или более поздней стадии.

У 31-78% пациентов при РМП с прорастанием в слизистый или подслизистый слой возникает в течение 5 лет рецидив или новая уротелиальная карцинома. Развитие рецидива коррелирует со степенью дифференцировки, начальной стадией, размером опухоли и множеством поражений.

Инвазивный РМП

Диагностика и первичное хирургическое лечение

Перед началом лечения рекомендуется провести общий и биохимический (щелочная фосфатаза — ЩФ) анализ крови. Осуществляется оценка на предмет наличия регионарных и отдаленных метастазов: цистоскопия, рентгенография или компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, остеосцинтиграфия (при повышенном уровне ЩФ), обследование верхних мочевых путей с визуализацией брюшной полости и таза посредством КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ и КТ дают возможность оценить степень инвазии и ее распространение на лимфатические узлы (ЛУ) и отдаленные органы, но не определяют истинную глубину инвазии.

Начальным в терапии РМП является проведение трансуретральной резекции (ТУР). ТУР позволяет определить стадию заболевания, поэтому мышцы мочевого пузыря должны быть включены в биоптат. Большей частью инвазивный РМП — карцинома с высокой степенью злокачественности. После проведения ТУР при инвазивном РМП необходимо дальнейшее лечение, которое может включать: радикальную или частичную цистэктомию, неoadъювантную или адъювантную терапию, органосохраняющие операции и ХТ на поздних стадиях заболевания.

Радикальная цистэктомия

У мужчин проводится цистопростатэктомия, у женщин — цистэктомия и расширенная гистерэктомия с последующей деривацией мочи. Деривация мочи осуществляется путем формирования подвздошного кондуита или создания внутреннего резервуара с отведением мочи на переднюю брюшную стенку или через уретру. Относительные противопоказания для формирования уретрального дренажа: Tis в протоках предстательной железы или позитивный хирургический край уретры. Неоцистис или ортотопическая реконструкция мочевого пузыря обеспечивают те же функции, но с повышенным риском ночного недержания мочи или задержки мочи с необходимостью периодически ставить катетер.

Неотъемлемой частью хирургического лечения является диссекция тазовых лимфатических узлов (ДТЛУ). Расширенная ДТЛУ (общие подвздошные, нижние парааортальные или паракаважные ЛУ) ассоциируется с лучшей выживаемостью и меньшим риском рецидива. Факторы, которые могут препятствовать проведению ДТЛУ: грубые постхирургические рубцы, пожилой возраст и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Неoadъювантная ХТ

Результаты двух рандомизированных исследований продемонстрировали преимущество в выживаемости пациентов при проведении неoadъювантной ХТ, особенно с клинической картиной Т3 стадии заболевания.

В рандомизированном исследовании с участием 307 пациентов с инвазивным РМП сравнивалась эффективность радикальной цистэктомии с неoadъювантной ХТ и без нее. В рандомизированном исследовании с участием 307 пациентов с инвазивным РМП сравнивалась эффективность радикальной цистэктомии и 3 курсов режима MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин

и цисплатин) с последующей цистэктомией. Пациенты в группе неoadъювантной ХТ продемонстрировали увеличение медианы выживаемости (77 мес против 46) и более низкий уровень остаточной опухоли (15 против 38%) (Grossman et al., 2003).

В другом исследовании у 196 пациентов с инвазивным РМП сравнивалась эффективность цистэктомии с неoadъювантной ХТ и без нее (2 цикла — схема MVAC). Проведение ХТ привело к большему увеличению числа пациентов, достигших pT0 стадии: 34 против 9% при одной лишь цистэктомии. Общая выживаемость (ОВ) была незначительно выше при проведении неoadъювантной ХТ. Метаанализ данных 11 исследований с участием 3005 пациентов показал увеличение 5-летней общей и безрецидивной выживаемости на 5 и 9% соответственно у больных, получавших неoadъювантную ХТ на основе препаратов платины (2005 год).

В ходе многоцентрового проспективного исследования II фазы пациенты с cT2 и cT4a и N0 или N1 инвазивным РМП получили 3 цикла «уплотненной» ХТ (ddMVAC) с пэгфилграстимом и последующую радикальную цистэктомию с лимфодиссекцией. Режим ddMVAC обладает лучшим профилем безопасности, сокращает время до операции и приводит к сопоставимому достижению патологического полного ответа в сравнении со стандартной ХТ на основе цисплатина. У пациентов, получавших ddMVAC, не зарегистрировано смертельных исходов, связанных с токсичностью. Побочные эффекты 1-й или 2-й степени наблюдались у 82% пациентов. Среднее время до цистэктомии составляло 9,7 недели.

Предварительные данные демонстрируют ценность режима ddVAC в качестве неoadъювантной ХТ при инвазивном РМП, однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки (n=44).

По результатам рандомизированного исследования с участием 976 больных (медиана наблюдения — 8 лет) альтернативный режим ХТ с использованием цисплатина, метотрексата и винбластина (CMV) перед операцией снижает риск смертности на 16%.

Адъювантная ХТ

В настоящее время ведутся дискуссии относительно необходимости применения адъювантной ХТ. Метаанализ 6 исследований показал снижение смертности на 25% на фоне адъювантной ХТ, но авторы отметили несколько ограничений и заключили, что результаты недостаточны для принятия решения о лечении. Исследования показали улучшение выживаемости при применении комбинации циклофосфамида, доксорубина и цисплатина (CAP), режима MVAC или комбинации метотрексата, винбластина, эпирубина и цисплатина (MVEC). Тем не менее вопрос о возможности проведения данной терапии для всех пациентов с уротелиальными опухолями остается открытым. В исследовании MVEC пациенты с рецидивом заболевания в контрольной группе не подвергались ХТ, что не является типичным для более современных исследований. В рандомизированном исследовании III фазы с участием 194 пациентов отсутствовала разница в ОВ или безрецидивной выживаемости между пациентами, получавшими гемцитабин и цисплатин (GC) адъювантно, и теми, кто проходил курс ХТ при рецидиве.

Тем не менее адъювантная ХТ оправдана при высоком риске рецидива. Необходимо не менее 3 курсов терапии, основанной на цисплатине, такой как MVAC, или чаще GC. Карбоплатин не следует заменять на цисплатин в периоперационном периоде. У пациентов со стадией pT2 и менее при отсутствии поражения ЛУ или лимфоваскулярного прорастания необязательно проведение адъювантной ХТ, так как они относятся к группе пониженного риска рецидива.

Продолжение на стр. 34.

Рак мочевого пузыря

Руководство Национальной онкологической сети США (NCCN), 2016 г.
(аспекты терапии инвазивного заболевания)

Продолжение. Начало на стр. 33.

Принципы системной терапии

Таблица 1. Периперационная химиотерапия
(неoadьювантная и адьювантная)

Стандартные режимы

- ddMVAC (уплотненный режим, включающий метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин) при поддержке фактором роста – 3 или 4 цикла
- Гемцитабин и цисплатин – 4 цикла
- CMV (цисплатин, метотрексат и винбластин) – 3 цикла
- Рандомизированные исследования и метаанализ показали преимущество в выживаемости у пациентов с инвазивным РМП при проведении цисплатинсодержащей неoadьювантной ХТ
- Метаанализ предполагает увеличение выживаемости при проведении адьювантной ХТ у пациентов с T3, T4 или N+ РМП после цистэктомии
- Исходя из более высокого уровня доказательности, неoadьювантная ХТ предпочтительнее адьювантной
- ddMVAC предпочтительнее стандартного режима MVAC, поскольку обладает лучшей переносимостью и является более эффективным, чем стандартный MVAC, на поздних стадиях заболевания. С учетом этого традиционная доза и режим MVAC больше не рекомендуются (категория 1)
- Периперационное введение гемцитабина и цисплатина являются разумной альтернативой ddMVAC. По данным исследований, они эквивалентны (категория 1)
- Для схемы гемцитабин+цисплатин приемлемыми являются как 21- так и 28-дневные режимы. Лучший комплаенс достигается при уменьшении перерывов между приемом препаратов – использовании 21-дневного режима
- Неoadьювантная ХТ может быть рассмотрена у некоторых групп пациентов с уротелиальной карциномой верхних мочевыводящих путей, в частности, при высокой степени злокачественности, когда после нефруретерэктомии снижается функция почек, что может препятствовать адьювантной терапии.
- Периперационно не следует заменять цисплатин на карбоплатин
 - У пациентов с пограничным нарушением функции почек или минимальной дисфункцией может быть рассмотрена терапия дробными дозами цисплатина (например, 35 мг/м² на 1 и 2 или 1 и 8 дни) (категория 2B). Этот режим является более безопасным, но не определена его эффективность
- Для пациентов, которым не подходит цисплатин, нет никаких данных относительно рекомендаций для периперационной ХТ
 - У пациентов с нарушением функции почек следует проводить 24-часовую оценку клиренса креатинина мочи для расчета скорости клубочковой фильтрации

Таблица 2. Первая линия химиотерапии
при местнораспространенном и метастатическом раке

	Стандартные режимы	Альтернативные режимы у определенных групп пациентов
У пациентов без противопоказаний к цисплатину	• Гемцитабин, цисплатин (категория 1) • ddMVAC с поддержкой фактором роста (категория 1)	
Пациенты, не подлежащие лечению с помощью ХТ цисплатином из-за нарушения функции почек или тяжелого общего состояния	Гемцитабин и карбоплатин	• Гемцитабин • Гемцитабин и паклитаксел
Пациенты, не подлежащие лечению с помощью ХТ цисплатином из-за нарушения слуха или наличия нейропатии, но с нормальной функцией почек и хорошим функциональным статусом		• Ифосфамид, доксорубин и гемцитабин

- Висцеральные метастазы и тяжелое общее состояние (ECOG >2) служат предикторами неблагоприятного исхода при применении ХТ. У пациентов без этих признаков ХТ будет высокоэффективной.
- По данным рандомизированных исследований, для большинства пациентов риски, связанные с добавлением паклитаксела к гемцитабину и цисплатину, превышают пользу.
- Значительная часть больных не может принимать цисплатинсодержащую ХТ в связи с нарушением функции почек или наличием других сопутствующих заболеваний.
 - Рекомендовано использование в клинических испытаниях новых или более щадящих препаратов.

Таблица 3. Терапия второй линии
при местнораспространенном и метастатическом раке

Стандартные режимы	Альтернативные режимы
• Атезолизумаб • Паклитаксел, доцетаксел • Гемцитабин • Пеметрексед	• Наб-паклитаксел • Ифосфамид • Метотрексат • Ифосфамид, доксорубин, гемцитабин • Гемцитабин, паклитаксел • ddMVAC

Таблица 4.
Радиосенсибилизирующие режимы ХТ при лечении
с сохранением мочевого пузыря и проведением
химиолучевой терапии максимальной ТУР.
Первая линия терапии

Стандартные режимы	Альтернативные режимы
• Цисплатин*, 5-фторурацил • Цисплатин*, паклитаксел • 5-фторурацил, митомицин	• Монотерапия цисплатином* • Гемцитабин в низких дозах (категория 2B)

Радиосенсибилизирующая ХТ наряду
с применением фракционной лучевой терапии
при метастазировании или возникновении рецидива
в тазовой области после цистэктомии

- Цисплатин*
- Таксаны (доцетаксел, паклитаксел) (категория 2B)
- 5-фторурацил (категория 2B)
- 5-фторурацил, митомицин (категория 2B)
- Гемцитабин в низких дозах (категория 2B)

* Карбоплатин не является эффективным радиосенсибилизатором, поэтому не следует заменять цисплатин на карбоплатин при проведении лучевой терапии («Мультимодальная терапия и стратегия сохранения мочевого пузыря при инвазивном РМП: долгосрочные результаты», C. Rodel, G.G. Grabenbauer, R. Kurn et al., 2002)

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

Некоторые ученые рекомендуют стратифицировать пациентов в зависимости от статуса p53, так как опухоли с более чем 20% p53-положительных клеток имеют более высокий риск системного рецидива. Определение статуса p53 опухоли по-прежнему считается экспериментальной процедурой и не является частью обязательной диагностики.

Адьювантная лучевая терапия

Рандомизированное исследование с участием 236 пациентов с pT3a-pT4a стадиями РМП продемонстрировало улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости на фоне адьювантной лучевой терапии (ЛТ) по сравнению с только хирургическим лечением. Ретроспективные исследования также демонстрируют улучшение онкологической выживаемости после адьювантной ЛТ у пациентов с pT2-pT4a стадиями РМП. Поскольку риск развития местных рецидивов после цистэктомии высок для некоторых групп пациентов (32% для пациентов pT3-T4 и 68% для пациентов с положительным хирургическим краем), целесообразно рассматривать применение ЛТ у таких больных. Может быть использована ЛТ в дозе 40–45 Гр с одновременным применением цисплатина или без такового. Более низкие дозы ЛТ обладают меньшей токсичностью, но необходимо дальнейшее изучение безопасных доз, особенно у пациентов с неопистисом.

Органосохраняющие опции

У определенной группы пациентов с уротелиальной карциномой стадий T2 и T3a может быть рассмотрена стратегия сохранения мочевого пузыря. Она заключается в проведении только эндоскопической ТУР, мочевого пузыря самостоятельно или ТУР с последующей ХТ, ЛТ или ЛТ в сочетании с ХТ.

Подход с сохранением мочевого пузыря является разумной альтернативой радикальной цистэктомии у пациентов, которым противопоказано хирургическое лечение или которые отказываются от цистэктомии. Решение о сохранении мочевого пузыря должно быть основано на данных о локализации, глубине инвазии, размере опухоли, состоянии уротелия и функциональном статусе пациента (емкость и функциональность мочевого пузыря, сопутствующие заболевания).

Если нет противопоказаний, проводится максимально полная ТУР; бимануальное исследование и диагностика метастазирования выполняются до начала терапии.

После максимально полной ТУР потенциальными вариантами терапии являются ХТ, ЛТ, химиолучевая терапия (с регулярным цистоскопическим мониторингом и дальнейшим лечением при необходимости). Тем не менее только сочетание ХТ и ЛТ было оценено в проспективных рандомизированных исследованиях, другие варианты до сих пор исследуются. Контрольная цистоскопия с биопсией проводится после индукционной фазы лечения. Оценка при других методах осуществляется через 2–3 мес после терапии. При наличии опухоли как можно быстрее проводится цистэктомия.

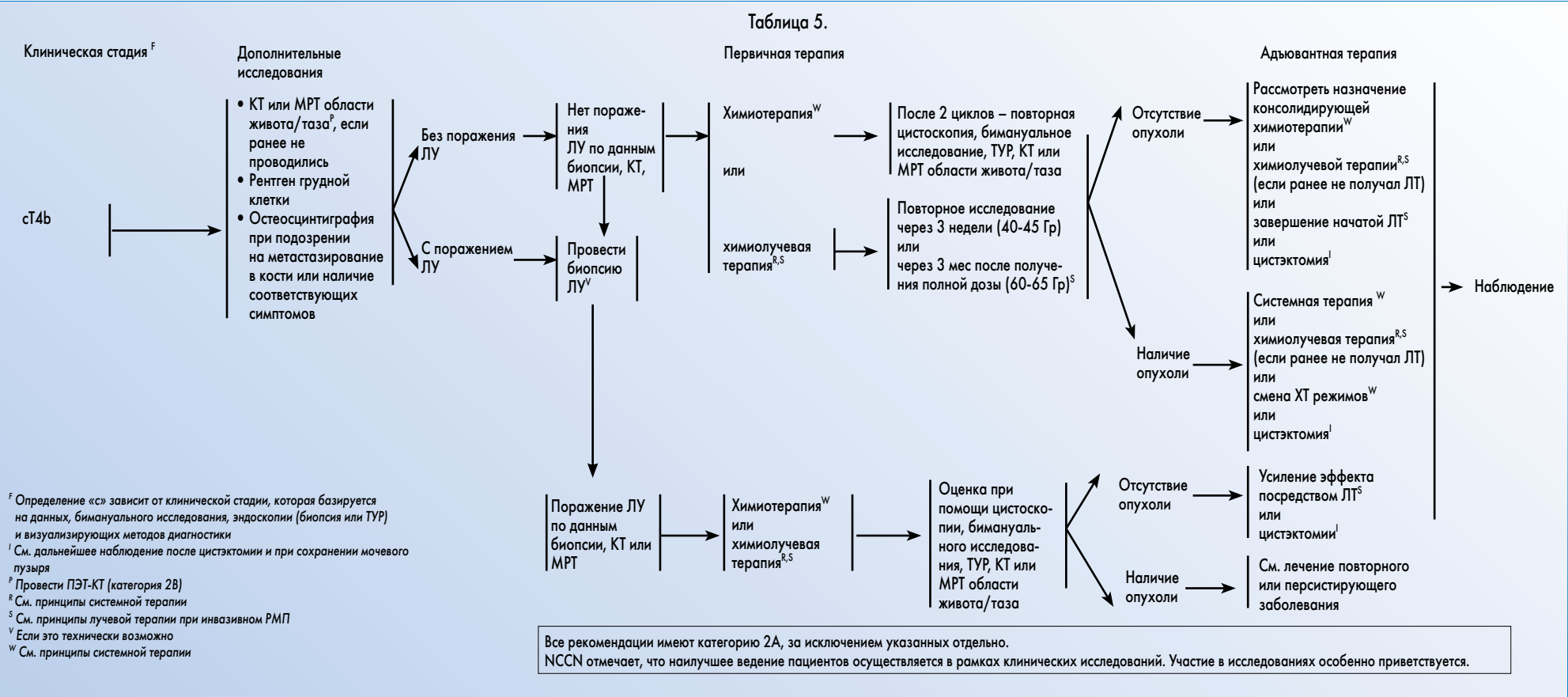
Химиотерапия при распространенном РМП

Выбор режима ХТ зависит от функционального статуса пациента, наличия сопутствующих заболеваний, таких как сердечная и почечная дисфункция, наряду с оценкой рисков, связанных с основным заболеванием. В целом длительная выживаемость при одной лишь комбинированной ХТ наблюдалась только у пациентов с низким риском без висцерального (печень, легкие) и костного поражения, нормальным уровнем ЩФ или лактатдегидрогеназы. У пациентов с повышенным риском (плохим общим состоянием или висцеральным поражением) отмечалась очень низкая переносимость комбинированной терапии и незначительная частота достижения полной ремиссии.

К первой линии терапии при метастатическом РМП относятся цисплатин, таксаны и гемцитабин. В международном рандомизированном исследовании III фазы сравнивался режим GC со стандартным MVAC у 405 пациентов с местнораспространенным или метастатическим РМП. При медиане наблюдения 19 мес ОБ и время до прогрессирования оказались одинаковыми в обеих группах. Меньшее количество смертельных исходов, связанных с токсичным действием, зарегистрировано в группе GC (1 против 3%). Анализ обновленных данных подтвердил, что GC не уступает MVAC с точки зрения выживаемости (ОБ 13 против 15,3%; выживаемость без прогрессирования – 9,8 против 11,3% соответственно). В другом крупном рандомизированном исследовании III фазы по сравнению ddMVAC со стандартной MVAC при медиане наблюдения 7,3 года ОБ в группе ddMVAC составила 24,6% против 13,2% в группе MVAC. У пациентов с метастазированием режимы GC и ddMVAC с поддержкой фактором роста относятся к рекомендациям первой категории; режим GC обладает меньшей токсичностью. Альтернативные режимы первой линии включают карбоплатин и таксаны или монокимиотерапию.

Режимы с более низкой токсичностью рекомендованы пациентам с нарушением функции печени и почек или наличием серьезных сопутствующих заболеваний. У больных со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин карбоплатин может быть заменен на цисплатин. Исследования II–III фазы оценивали 2 карбоплатинсодержащих режима у пациентов, не подлежащих лечению с помощью ХТ (функциональный статус 2). Частота общего ответа составила 42% в группе гемцитабина с карбоплатином и 30% в группе метотрексата, карбоплатина и винбластина. Тем не менее уровень ответа снизился соответственно до 26 и 20% с увеличением токсичности лечения у пациентов с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин).

Таксаны эффективны как в первой линии терапии, так и в ходе паллиативного лечения. Альтернативные режимы терапии, в том числе цисплатин/паклитаксел, гемцитабин/паклитаксел и другие, продемонстрировали незначительный эффект у больных с РМП в исследованиях I–II фазы. Рандомизированное исследование III фазы по сравнению режимов GC



и GC+паклитаксел с участием 626 пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря показало, что добавление паклитаксела приводит к увеличению частоты ответа и ОВ. Однако в группе intention-to-treat они не были статистически достоверными. Анализ данных только подходящих пациентов (92%) продемонстрировал небольшое (3,2 мес), но статистически значимое преимущество ОВ при использовании 3-компонентной терапии. Не отмечено влияния на выживаемость без прогрессирования. Нейтропеническая лихорадка наблюдалась чаще у пациентов на фоне 3-компонентной терапии (13,2 против 4,3%).

Независимо от режима терапии, повторная оценка пациентов с метастазами проводится после 2 до 3 циклов ХТ, у пациентов с регрессией или стабилизацией заболевания лечение продолжается еще 2 цикла. Хирургическое лечение или ЛТ могут быть рассмотрены у пациентов с высоким частичным ответом при первично неоперабельной опухоли или с единичным остаточным участком опухоли, резектабельным после ХТ. В отдельных случаях этот подход позволяет улучшить выживаемость.

При полной резекции опухоли возможно проведение 2 дополнительных циклов ХТ в зависимости от их переносимости пациентом. Пациенты, для которых хирургическое вмешательство или ЛТ не рассматриваются как основные варианты терапии, могут получать ХТ в течение максимум 6 циклов. Смена терапии рекомендуется для пациентов с системным рецидивом после адьювантной ХТ.

Данные по второй линии ХТ весьма разнообразны, стандарты до сих пор не разработаны. Эксперты NCCN настоятельно рекомендуют включение в клинические исследования. В зависимости от препаратов, используемых в первой линии, для паллиативной терапии предпочтительно применение доцетаксела, паклитаксела или гемцитабина в монотерапии.

Другие варианты включают цисплатин, карбоплатин, доксорубицин, 5-фторурацил, ифосфамид, пеметрексед, метотрексат и винбластин на основании скромных преимуществ, полученных в небольших исследованиях II фазы.

Т2, Т3 и Т4а стадия

Первичным методом терапии пациентов со стадиями Т2, сТ3 и сТ4а без поражения ЛУ является радикальная цистэктомия и тазовая лимфаденэктомия. Неoadьювантная ХТ рекомендована для лечения больных с опухолями Т3 и определенных групп пациентов с Т2 стадией. Если неoadьювантная ХТ не проводилась, адьювантная ХТ или ЛТ подбирается на основе патоморфологических данных (вовлечение ЛУ, позитивный край резекции, высокая степень злокачественности, рТ3-Т4 поражения).

Частичная цистэктомия наряду с неoadьювантной ХТ может рассматриваться только у пациентов с единичной опухолью стадии Т2 определенной локализации и без Tis. Частичная цистэктомия не является вариантом выбора для Т3 или Т4а стадий.

Органосохраняющая тактика допустима у тщательно отобранных пациентов без гидронефроза при наличии опухоли, которая хорошо визуализируется и позволяет проведение ТУР в полном объеме (категория 2B). Переоценка проводится через 3 недели после ЛТ (40-45 Гр) или 2-3 мес после полной дозы облучения (60-65 Гр). Если опухоль не обнаружена, проводится наблюдение или завершение ЛТ на уровне 66 Гр, при наличии опухоли – цистэктомия.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями или плохим функциональным статусом вариантом выбора является ТУР в комбинации с ХТ и ЛТ. Только монотерапия цисплатином или 5-фторурацилом в комбинации с митомицином показали радиосенсибилизирующий эффект и преимущество по сравнению

с одной лишь ЛТ. Повторная оценка проводится через 2-3 мес, при наличии опухоли предпочтительно проведение цистэктомии. Пациентам, которые не являются кандидатами на хирургическое вмешательство, возможно назначение ЛТ с альтернативной радиосенсибилизирующей ХТ и/или альтернативной ХТ.

Т4b стадия, или пациенты с поражением ЛУ

Для пациентов без признаков поражения ЛУ (что подтверждено данными МРТ, КТ и биопсии) рекомендуется проведение 2-3 курсов ХТ с ЛТ или без таковой с последующими ТУР, цистоскопией и КТ брюшной полости и таза. Для тщательно отобранных пациентов со стадией Т4а и без поражения ЛУ одним из вариантов терапии является цистэктомия с ХТ или без таковой. Если после первичной ХТ признаки опухоли не обнаружены, может быть рассмотрено применение консолидирующей ХТ с или без ЛТ, если же они есть, то целесообразно будет сменить режим терапии. Если проведение цистэктомии возможно, оно будет обязательным независимо от ответа на первичное лечение.

Пациентам с поражением ЛУ, выявленным методом визуализации, проводится биопсия, если она возможна, для подтверждения распространения опухоли. Пациенты с поражением ЛУ получают ХТ с ЛТ или без таковой с оценкой при помощи цистоскопии, ТУР, КТ, МРТ брюшной полости и таза. Если заболевание не исчезло после первичной терапии, его следует лечить по алгоритму для пациентов с метастазами.

Метастатический РМП

Приблизительно у половины пациентов возникает рецидив заболевания после цистэктомии, развитие которого зависит от стадии и поражения ЛУ. На локальные рецидивы приходится 10-30% от всех рецидивов, отдаленные метастазы возникают еще чаще.

При наличии метастазов необходимо углубленное исследование с выполнением КТ грудной клетки и остеосцинтиграфии (при повышении уровней ферментов или наличии характерных симптомов, указывающих на вовлечение скелета). Если распространение ограничено только ЛУ, выполняется биопсия; лечение таких пациентов осуществляется по алгоритму для Т4 стадии. Если у пациента диагностировано диссеминированное метастатическое поражение, проводится системная терапия с включением ХТ, ЛТ и их комбинации. Особенности выбора режима терапии находятся на стадии обсуждения.

Публикуется в сокращении, полный текст на www.nccn.org.

Перевели с англ. Екатерина Марушко и Катерина Котенко

Рак сечового міхура в Україні: стан проблеми та перспективи її вирішення



О.Е. Стаховський

Рак сечового міхура (PCM) є одним з найпоширеніших видів раку органів сечостатевого тракту і посідає 9-те місце в структурі загальної онкозахворюваності у світі. В Україні у 2014 р., за даними Національного канцер-реєстру, було діагностовано 4258 нових випадків цієї патології, що менше, ніж у 2009 р. (5239), проте смертність від PCM залишається на дуже високому рівні – 4,8 на 100 тис. осіб. Відомо, що чоловіки в Україні хворіють приблизно в 4 рази частіше за жінок і, на жаль, за даними статистики, до 22% пацієнтів помирають уже протягом першого року після виявлення хвороби. У структурі захворюваності в чоловіків PCM посідає 7-ме місце з питомою вагою 5,3%, а в структурі смертності – 8-ме місце з 3,9% відповідно.

Усі пухлини сечового міхура (СМ) можна розділити на неінвазивні, або поверхневі, що зустрічаються у 70% випадків, та ті, що проростають м'язову оболонку СМ. Неінвазивні пухлини репрезентують першу стадію захворювання і навіть за адекватно проведеного лікування у 50-70% випадків рецидивують. У 10-20% випадків PCM прогресує до інвазивної форми. Третина хворих на інвазивну форму PCM на момент встановлення діагнозу вже мають мікрометастази. Інвазивний PCM є потенційно агресивним захворюванням і приблизно в 50% випадків призводить до смерті пацієнта.

Симптоми PCM залежать від стадії захворювання. На початкових стадіях дуже часто хвороба перебігає безсимптомно, не викликаючи жодних занепокоєнь у пацієнта. На жаль, навіть одноразову гематурію хворі можуть проігнорувати і не вважати підставою для звернення до спеціаліста.

Одноразова кровотеча є дуже частим симптомом PCM, про який хворі згадують під час збору анамнезу, але від її появи до більш вираженої симптоматики може пройти тривалий проміжок часу. Проблема є те, що на момент повторної кровотечі захворювання вже може стати інвазивним. У міру поширення захворювання додається нова симптоматика. З'являються дизуричні прояви, больові відчуття в нижніх відділах живота, промежини й пахових ділянках. Інтенсивність болю може змінюватися залежно від наповненості СМ та ступеня проростання пухлини у м'язову стінку. Ураження пухлиною сечоводу може призводити до уретерогідронефрозу. Якщо уражені два сечоводи, своєчасно не виявлений двосторонній уретерогідронефроз може стати причиною розвитку ниркової недостатності. На пізніх стадіях саме хронічна ниркова недостатність та анемія внаслідок кровотечі можуть стати причиною смерті пацієнта. PCM – це захворювання, яке швидко прогресує, тому його правильна діагностика і раннє виявлення є критичними для вчасного й ефективного лікування. На жаль, дуже часто пацієнти затримуються на догоспітальному етапі діагностики, де основними методами виявлення пухлини є ультразвукове дослідження й лабораторні показники – аналізи крові та сечі, які не дають змогу адекватно встановити діагноз, що відстрочує початок проведення необхідного лікування.

При зборі анамнезу у хворих на PCM необхідно дізнатися про можливі фактори ризику. З віком підвищується ризик розвитку захворювання: так, у людей >70 років PCM діагностується у 10 разів частіше, ніж у 45-55-річних. Основними групами ризику є працівники текстильної та гумової промисловості, що мають контакт з ароматичними амінами. Тютюнопаління майже удвічі збільшує імовірність

розвитку захворювання, і тому навіть пасивні курці перебувають у зоні ризику. Так само є дані, що пацієнти, до раціону яких входить велика кількість їжі з високим вмістом насичених жирів, також потрапляють до групи ризику.

Окрім поширеності, PCM класифікують за гістологічною будовою. Найбільш частою формою PCM (90-95%) є уротеліальна карцинома – перехідно-клітинний рак. До інших гістологічних видів пухлин СМ відносять плоскоклітинний тип і аденокарциному.

Для встановлення точного діагнозу PCM необхідно провести низку клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. Найважливішими критеріями оцінки новоутворення є глибина інвазії пухлини в стінку СМ, наявність або відсутність метастатичного ураження, ступінь клітинної атипії, що мають прогностичне значення та відображені в загальноприйнятій класифікації TNM, запропонованій Міжнародним протираковим союзом.

Особливості клінічних проявів PCM (гематурія, дизурія, порушення уродинаміки верхніх та нижніх сечовивідних шляхів і функції нирок) потребують спеціального комплексного обстеження, що передбачає: вивчення анамнестичних даних та об'єктивного статусу хворого, застосування клініко-лабораторних, рентген-радіологічних, інструментальних, ендоскопічних та патоморфологічних методів дослідження.

До обсягу анамнестичних даних включено вивчення скарг, анамнезу життя й захворювання. Клініко-лабораторними обстеженнями є: загальний аналіз сечі, крові, печінкові проби, визначення вмісту електролітів, білку, сечовини і креатиніну в сироватці крові, кліренс-тести, кислотно-лужний баланс крові, бактеріологічне дослідження сечі з визначенням чутливості мікрофлори до антибактеріальних препаратів. Патоморфологічне дослідження обов'язкове для верифікації діагнозу та точного стадіювання з можливістю прогнозування подальшого перебігу захворювання. Для вивчення функціонального стану нирок оцінюють клубочкову фільтрацію, каналцеву реабсорбцію за кліренсом ендogenous креатиніну. Наявність у хворого нефростомі або уретеростомі дозволяє вивчати ці показники окремо для кожної нирки. Також оцінка окремо функції нирки можлива за допомогою методу нефросцинтиграфії. Найбільш важливе значення в діагностиці PCM, визначенні поширеності процесу, виявленні регіонарного та віддаленого метастазування і різноманітних ускладнень мають променеві методи обстеження: ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ). Причому, відповідно до рекомендацій Європейської спілки урологів

за 2016 р., використання КТ та МРТ є обов'язковим для встановлення діагнозу.

Патоморфологічне дослідження пухлини проводиться після забору матеріалу при уретроцистоскопії, біопсії або повній ендоскопічній резекції пухлини. Сьогодні в Україні майже не залишилось центрів, де біопсію пухлини СМ виконують відкритим шляхом: такий метод не повинен застосовуватися у XXI сторіччі, беручи до уваги розвиток ендоскопічної урології.

Під час уретроцистоскопії візуально оцінюють стан СМ, уточнюють локалізацію пухлини, характер росту, розміри, проводять детальний огляд шийки СМ та задньої уретри. Обов'язково при уретроцистоскопії виконується біопсія шляхом трансуретральної резекції (ТУР) або резекція стінки СМ з пухлиною для верифікації діагнозу, визначення морфологічної структури та глибини інвазії пухлини. ТУР-біопсія обов'язково передбачає забір матеріалу з ложа видаленої пухлини, по краю резекції, з ділянок, щодо яких є підозра на *sarcoma in situ* (CIS), контралатеральної стінки та задньої уретри. Для поверхневих пухлин біопсія і заключна резекція пухлини можуть бути одночасно діагностично-лікувальною процедурою. При проведенні уретроцистоскопії інвазивних пухлин дуже важливим моментом є взяття біопсії з простатичної частини уретри та шийки СМ. Наявність захворювання в цих частинах СМ може бути критичною для вибору адекватного методу деривації сечі після радикальної цистектомії.

Трансвезикальні ендоскопічні оперативні втручання зі збереженням СМ, коли видаляється лише пухлина з навколишньою тканиною, виконуються тільки в разі наявності неінвазивних пухлин.

Трансуретральна резекція СМ супроводжується, як правило, внутрішньоміхуровим введенням імунно- або хіміопрепаратів для зменшення ризику рецидивування. Введення таких агентів може бути як одноразовим (при пухлинах низького ризику), так і виконуватися курсами по 6 тижнів (інстиляція 1 раз на тиждень). Одними з основних терапевтичних агентів з групи внутрішньоміхурові терапії є вакцина БЦЖ та мітоміцин-С. Ефективність цих ліків у режимі інтравезикальних інстиляцій доведена у більшості рандомізованих досліджень, що вказують на зниження рівня рецидивування за умов дотримання схеми лікування і проведення контрольних цистоскопій. Відомі ситуації, в яких клінічні рекомендації Європейської спілки урологів рекомендують проведення планової повторної ТУР. Вона показана за умов неадекватної резекції під

час першої операції або відсутності достатньої кількості м'язових волокон у препараті. Також повторну малоінвазивну операцію доцільно проводити за умови високої гістологічної агресивності неінвазивного процесу. Далі відбувається стратифікація пухлини на класи за ризиком рецидивування: пухлини високого, середнього та низького ризику. Така класифікація набула поширення завдяки іспанській дослідній групі CUETO (club Urologico Espanol de Tratamiento), яка на прикладі великої когорти пацієнтів розробила шкалу, до якої були включені основні фактори, що впливали на прогноз. Також у ході досліджень з'ясувалося, що наявність CIS має прогностичне значення: така форма новоутворення збільшує ризик рецидивування та прогресії пухлин Ta-T1. Рецидив захворювання, прогресія до інвазивної форми, а в деяких випадках і мультифокальний ріст неінвазивної перехідно-клітинної карциноми, за рекомендаціями основних світових урологічних та онкологічних спільнот, повинні ініціювати більш агресивне, радикальне хірургічне лікування захворювання.

Повне видалення CM з простатою та навколишніми лімфатичними вузлами є сьогодні золотим стандартом лікування інвазивного РСМ.

Тут необхідно зробити акцент на тому, що в Україні, на жаль, часто спостерігається ситуація, коли пацієнту продовжують проводити малоінвазивне ендоскопічне лікування з інстиляціями внутрішньоміхурово агентів, втрачаючи при цьому дорожочинний час. Часто «ініціатором» такого «нестандартного» лікування є сам пацієнт, який утримується від проведення радикальної цистектомії. А відстрочка проведення радикального лікування, як і кількість нерадикальних оперативних втручань, напряду корелюють зі зниженням показника загальної виживаності пацієнтів з РСМ за рахунок швидкої прогресії захворювання до місцево-поширених та метастатичних форм. Існує багато доказів, що обмежують використання ТУР при інвазивному РСМ. У першу чергу це неможливість гарантованого видалення усієї пухлини. При інфільтративному рості завжди існує вірогідність залишити життєздатні пухлинні клітини в ложі пухлини або в макроскопічно не змінених ділянках стінки CM. Тому ТУР може бути використана як паліативна операція у хворих на місцево-поширений або метастатичний РСМ лише з метою зупинення кровотечі та циторедуктивного видалення пухлинних мас. Більшість авторів вважають за можливе використовувати ТУР для лікування інвазивного РСМ тільки в комплексі з ад'ювантною променевою або хіміотерапією, але критичними для успішності такого протоколу будуть застосування сучасних методів променевої терапії — лінійних прискорювачів — та ретельна селекція пацієнтів і пухлин.

Радикальна цистектомія залишається технічно складним методом оперативного лікування, що, окрім видалення CM, включає й етап відведення сечі — деривацію, яка в більшості випадків може призводити до тяжких ускладнень та зниження якості життя пацієнтів.

При проведенні радикальної цистектомії число ускладнень становить від 11 до 70%, післяопераційна летальність сягає 12%. Прийнятною вважається летальність 5,53%, якщо хірургічна бригада виконує більше 8 радикальних цистектомій на рік.

Проведення доопераційної променевої терапії, за даними деяких авторів, значно підвищує ризик виникнення тяжких ускладнень (як-то нориці, кишкова непрхідність, неспроможність швів міжкишкових анастомозів, кровотечі), що в подальшому потребує агресивної хірургічної тактики. Зазначені труднощі обмежували до недавнього часу проведення цистектомії у хворих з тяжким загальним станом внаслідок обумовлених РСМ ускладнень або супутньої патології.

Пізня діагностика та органозбережна тактика лікування РСМ часто призводять до розвитку ускладнень, що становлять загрозу для життя, або до тяжкої інвалідизації та соціальної дезадаптації хворих. У деяких випадках хворим цієї групи не можна проводити радикальне лікування, але можливо виконати операцію, яка усуне загрозову симптоматику та значно поліпшить якість їхнього життя.

У світовій медичній літературі цистектомію за життєвими показаннями, коли тяжкий перебіг ракового процесу або розвиток загрозових для життя хворого ускладнень не залишає для лікаря і хворого іншого вибору, називають salvage cystectomy, або вимушеною цистектомією.

Місцево-поширені пухлини можуть супроводжуватися кількома виснажувальними симптомами, такими як кровотеча, біль, дизуричні явища та обструкція сечових шляхів. Такі пацієнти є кандидатами на проведення циторедуктивної цистектомії з деривацією сечі. Проте ці операції часто можуть супроводжуватися значною кількістю ускладнень, тому для симптоматичного полегшення їх виконують тільки в разі, якщо немає іншого виходу.

Незважаючи на хірургічне лікування інвазивного РСМ методом радикальної цистектомії та видалення лімфатичних вузлів, до 50% пацієнтів матимуть поширення у вигляді віддалених пухлин, що, імовірно, обумовлено наявністю віддалених мікрометастазів на момент операції.

Таким чином, для поліпшення результатів лікування необхідно поєднувати локальні й системні види терапії. Так, до 2003 р. радикальна цистектомія була єдиним стандартом лікування інвазивного РСМ. Але враховуючи високий рівень прогресування захворювання до віддалених метастазів відбувалося активне вивчення ролі й місця поліхіміотерапії (ПХТ) у комплексному лікуванні РСМ. Сьогодні неоад'ювантна хіміотерапія на основі цисплатину є рекомендованим стандартом лікування, але не всі пацієнти отримують клінічну перевагу з такого підходу. Внесення в стандарти лікування методу доопераційної ПХТ значно не вплинуло на загальноприйнятну практику, за якою проведення хіміотерапії розпочинають після операції за показаннями.

Період періопераційної хіміотерапії включає доопераційні (неоад'ювантні) або післяопераційні (ад'ювантні) курси. Мета періопераційної хіміотерапії — ефективний вплив на мікрометастази.

Від 6 до 15% пацієнтів з м'язово-інвазивним РСМ матимуть повну відповідь на курс доопераційної ПХТ (відсутність даних про наявність життєздатних пухлинних клітин на момент проведення оперативного лікування). Але навіть за такого підходу існує висока ймовірність рецидиву захворювання, і в такому разі цисплатинвмісна ПХТ на момент рецидиву вже не буде опцією лікаря. З іншого боку, основною проблемою ад'ювантного режиму буде невідповідність запланованої терапії реально проведений. РСМ — це хвороба літніх людей, середній вік хворих на момент встановлення діагнозу — 73 роки. Дуже часто після травматичного оперативного втручання проведення курсу терапії може бути відкладене через розвиток післяопераційних ускладнень або відчуття загальної слабкості, що стримувало пацієнтів від проходження запланованого лікування. Так, ретроспективний аналіз 1142 хворих, яким проведено радикальну цистектомію, показав, що 30% з них мали ускладнення різного ступеня, що призвели до відстрочення запланованого курсу ПХТ. Призначення ПХТ також відбувається при прогресуванні захворювання шляхом локального рецидивування або метастатичного поширення.

ПХТ також призначається як симптоматична у хворих з неоперабельним РСМ або за наявності метастазування пухлини. Схеми M-VAC та GemCis наразі є стандартом у лікуванні метастатичного РСМ. Історично схема M-VAC відома в лікуванні РСМ з початку 1990-х років. Схема гемцитабін-цисплатин, за даними порівняльних аналізів, виявилася не менш ефективною, ніж MVAC, але має менше ускладнень і легше переноситься хворими. Сьогодні цей вид ПХТ використовується в 90% випадків для пацієнтів з РСМ, яким показана перша лінія цисплатинвмісної ХТ.

На жаль, застосування хіміотерапії неможливо у хворих з наявністю уретерогідронефрозу, хронічної ниркової недостатності, анемії, що є найчастішими ускладненнями місцево-поширеного та метастатичного РСМ. Слід відзначити, що середня тривалість життя хворих на РСМ при ПХТ становить близько 12 міс, при цьому низка авторів повідомляють про зниження якості життя хворих під час і після її проведення. Сьогодні при прогресуванні захворювання в пацієнтів, що отримують першу лінію ПХТ, опції лікарів обмежені. Не існує встановленого стандарту лікування РСМ, починаючи з другої лінії терапії. Препарат вінфлунін отримав у Європі місце в стандартах лікування на базі дослідження третьої фази, де його ефективність порівнювали з кращою підтримувальною терапією, але, наприклад, у США цей препарат не є зареєстрованим. Там препаратами вибору для лікування РСМ у другій лінії хіміотерапії є таксани (паклітаксел, доцетаксел), пеметрексед, 5-фторурацил, ізофосфамід. Вибір препарату для другої лінії залежатиме від того, що застосовували в першій лінії терапії, та загального стану пацієнта, функціонального стану нирок і печінки та гематологічних показників. Попри це, показники загальної виживаності пацієнтів, що отримують другу лінію терапії, залишаються невтішними. Також існує проблема з пацієнтами, що не можуть отримувати цисплатинвмісну хіміотерапію через порушення ниркової функції або іншу супутню патологію. Дослідження застосування режимів карбоплатину з гемцитабіном проти метотрексату, карбоплатину та вінбластину показало незначну різницю в загальній виживаності на користь першої комбінації — 9,3 міс проти 8,1 для пацієнтів, ниркова функція яких знижена і перебуває на рівні 30-60 мл/хв. Враховуючи незадовільну ефективність другої лінії ПХТ та невтішні результати лікування пацієнтів, які не є кандидатами на проведення цисплатинвмісної терапії, необхідний активний пошук нових агентів, що могли б змінити ситуацію на краще.

Одним з перспективних напрямів дослідження є вивчення препаратів групи інгібіторів PD-1/PD-L1, що вже зарекомендували себе в лікуванні метастатичної меланоми та осіли в стандартах лікування метастатичного раку легень та нирки.

Попри постійний пошук нових агентів, виживаність пацієнтів з інвазивним РСМ не поліпшилася за останні 15 років. Саме тому реєстрація препаратів групи інгібіторів PD-1/PD-L1 Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів США у травні 2016 р. для лікування пацієнтів з метастатичним РСМ, що прогресував під час проведення першої лінії цисплатинвмісної хіміотерапії, є першим кроком до зміни стандартів лікування, яка очікується вже найближчими двома роками. Наразі у світі активно проводяться клінічні дослідження ефективності цих імунологічних препаратів у третій фазі, що вже завтра закріплять інгібітори PD-1/PD-L1 у стандартах лікування метастатичного РСМ. Ми ж, зі свого боку, можемо не тільки очікувати виходу на український ринок нової лінійки препаратів, а й активно готуватися до вирішення нових клінічних завдань, пов'язаних з появою імунотерапевтичних препаратів.

Торемифен в терапії рака молочної желези: 20 лет исследований

Эндокринная терапия является краеугольным камнем лечения эстроген-рецептор-положительного (ЭР+) рака молочной железы (РМЖ). Открытие более 40 лет назад селективных модуляторов рецептора эстрогена стало революционным прорывом в лечении этого заболевания. Торемифена цитрат создан более 20 лет назад с целью улучшения профиля безопасности терапии по сравнению с тамоксифеном при аналогичной ее эффективности. Рассмотрим обобщенный анализ данных, отражающих возможности применения торемифена при РМЖ.

Хотя явные преимущества в переносимости торемифена по сравнению с тамоксифеном не выявлены, во всех исследованиях подтверждены эффективность и безопасность торемифена у пациенток с РМЖ в постменопаузе. Фармакокинетический профиль и путь метаболизма торемифена отличаются от таковых для тамоксифена. Выявление генетических различий в метаболизме лекарственных препаратов позволило взглянуть на торемифен по-новому как на значимую терапевтическую опцию для конкретных категорий пациенток. Определение генетического полиморфизма все чаще используется для оценки индивидуальной способности организма усваивать лекарственный препарат. В отличие от тамоксифена торемифен не является пролекарством и не требует преобразования с помощью ферментов семейства цитохрома P450, таких как CYP2D6 (тогда как концентрации активных метаболитов тамоксифена значительно изменяются в зависимости от генотипа CYP2D6). Австрийская исследовательская группа ABCSG-8 обнаружила связь между полиморфизмом CYP2D6 и рецидивированием РМЖ в первые 5 лет терапии тамоксифеном; эта связь отсутствовала, если через 2 года лечения пациенток переводили на анастрозол.

Из-за потенциальных проблем с нарушением метаболизма и лекарственных взаимодействий (например, с ингибиторами CYP2D6) тамоксифен может уступать по эффективности торемифену. Кроме того, в связи с отличиями в профиле побочных эффектов по сравнению с ингибиторами ароматазы торемифен является возможной их альтернативой для некоторых пациенток.

Торемифен утвержден для лечения метастатического РМЖ (мРМЖ) у женщин в постменопаузе с ЭР+ или неизвестным рецепторным статусом. Оценка эффективности и безопасности торемифена по этому показанию проводилась в трех основных проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях. В исследовании North American пациентки в перименопаузе получали торемифен (60 мг/сут) или тамоксифен (20 мг/сут). В исследованиях Eastern European и Nordic пациентки в постменопаузе получали торемифен в стандартной дозе 60 мг или тамоксифен в дозе 40 мг (стандартная доза за пределами США). Параллельно изучались повышенные дозы торемифена — 200 мг в исследовании North American и 240 мг в исследовании Eastern European. Результаты этих исследований представлены в таблице.

Эффективность торемифена по сравнению с тамоксифеном в адъювантной терапии РМЖ у женщин в постменопаузе оценивали 4 масштабных исследования. Два из них проведены в 1990-х гг. международной исследовательской группой IBCSG (их результаты

объединены), еще одно — финской исследовательской группой FBCG. Кроме того, в 2000 г. в США проведено исследование NAFTA.

В первых 2 исследованиях у женщин в перименопаузе и постменопаузе с РМЖ и поражением лимфоузлов сравнивалась эффективность стандартных суточных доз торемифена и тамоксифена в сочетании с химиотерапией. В первом исследовании IBCSG (Trial 12-93) сравнивались 3 адъювантных режима: 4 курса химиотерапии (доксорубин или эпидорубин + циклофосфамид) и гормонального препарата одновременно, последовательно либо в качестве монотерапии. Во втором исследовании (Trial 14-93) сравнивали 2 режима (циклофосфамид 4 курса и далее режим CMF 3 курса) с 16-недельным перерывом между курсами и без такового. Общий анализ данных этих исследований (n=1035) показал сходные результаты 5-летней выживаемости без признаков заболевания: 72% для торемифена, 69% для тамоксифена; общая выживаемость (ОВ) составила 85% для торемифена, 81% для тамоксифена. У пациенток с ЭР+ РМЖ (n=773) на фоне торемифена 5-летняя выживаемость без признаков заболевания составила 76% (72% для тамоксифена), а 5-летняя ОВ — 90 и 86% соответственно.

В исследовании FBCG сравнивалась терапия торемифеном (40 мг) и тамоксифеном (20 мг) в течение 3 лет у 1480 женщин с инвазивным, преимущественно ЭР+, РМЖ и поражением лимфоузлов. В этом исследовании не выявлено существенных различий в показателях ОВ между двумя группами.

В исследовании NAFTA включили 1813 пациенток с гормон-рецептор-положительным первичным РМЖ I-II стадии, которые получали торемифен (60 мг) или тамоксифен (20 мг) ежедневно в течение 5 лет; также использовалась адъювантная химио- и лучевая терапия. При медиане наблюдения 59 мес 5-летние показатели существенно не отличались (ОВ 93,7 и 92,7% для торемифена и тамоксифена соответственно).

Метаанализ исследований, включающий данные 3709 женщин, в целом не выявил различий в ОВ (относительный риск — ОР — 1,07; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,97-1,19; p=0,99) или выживаемости без признаков заболевания (ОР 1,05; 95% ДИ 0,95-1,17; p=0,43) между группами торемифена и тамоксифена; авторы заявили об их одинаковой эффективности.

В соответствующих клинических испытаниях торемифен показал равную эффективность с ингибиторами ароматазы при мРМЖ. В одном из исследований сравнивали эффективность торемифена (60 и 240 мг), тамоксифена (20 мг) и летрозолола (2,5 мг) в монорежиме у 451 женщины в постменопаузе с мРМЖ. Примерно 30% пациенток имели гормон-рецептор-отрицательный

статус. Для всех конечных точек исследования было выявлено сходство торемифена и летрозолола в суточных дозах 60 и 2,5 мг соответственно; эффективность лечения была одинаковой независимо от рецепторного статуса. Оба эти препарата показали более высокую эффективность по сравнению с тамоксифеном в суточной дозе 20 мг (p<0,05) (R. Zejnalov et al., 2006). Поскольку все пациентки в этом исследовании ранее получали адъювантную гормональную терапию тамоксифеном при лечении первичной опухоли, преимущество других препаратов перед тамоксифеном неудивительно. Тем не менее (по мнению исследователей) сходство в эффективности между торемифеном и летрозололом интригует.

Получены также свидетельства, что высокие дозы торемифена могут быть эффективным и безопасным решением после неудачного лечения ингибиторами ароматазы. В исследовании II фазы Hi-FAIR у 91 пациентки с ИА-резистентным РМЖ, лечение

которых с помощью нестероидных ингибиторов ароматазы оказалось неэффективным, сравнивали воздействие торемифена (120 мг) и экзестана (25 мг). При медиане наблюдения 16,9 мес отмечено значительное преимущество торемифена по сравнению с экзестаном в уровне клинического ответа — 47,5 и 27% соответственно (p=0,046) — и выживаемости без прогрессирования (ВБП) (ОР 0,62; 95% ДИ 0,38-0,99; p=0,047), но не отмечено различий в ОВ. Оба препарата одинаково хорошо переносились.

Y. Yamamoto и соавт. (2010) ретроспективно оценили эффективность торемифена (120 мг) в терапии РМЖ у 83 женщин, перенесших рецидив на фоне ингибиторов ароматазы. Эффект торемифена наблюдался в 45% случаев: 12 пациенток (15%) достигли частичного ответа и 24 (30%) — стабилизации заболевания в течение 24 недель.

Что немаловажно, торемифен может быть эффективен при РМЖ, резистентном к тамоксифену. В исследовании II фазы (28 пациенток с первично-рефрактерным РМЖ, 43 пациентки с рецидивом после терапии тамоксифеном и 31 — с рецидивом на фоне тамоксифена) объективный ответ и стабилизация заболевания достигнуты в 5 и 23%

ФАРЕСТОН® торемифен таблетки 20 мг, 60 мг



- Висока протипухлинна активність щодо усіх естрогенорецепторів^{1,2}
- Покращений прогноз для пацієнтів із судинними ризиками³
- Запобігає втраті мінеральної щільності кісткової тканини^{4,5,6}
- Доступна вартість лікування

АНТИЕСТРОГЕНОТЕРАПІЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДИСГОРМОНАЛЬНИХ ГІПЕРПЛАЗІЙ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Регістраційний номер: UA/4251/01/01, UA/4251/01/02
Література: 1. Kangas L, Nieminen A-L, Blanco G, et al. A new triphenylethylene compound, Fc-1157a, Cancer Chemother Pharmacol 1986; 17: 109-113. 2. Di Salle E et al. Antiestrogenic and antitumor properties of the new triphenylethylene compound, Fc-1157a, J Steroid Biochem Mol Biol 1990; 36: 203-208. 3. Harvey HA, Kimura M, Hajba A. Toremifene: an evaluation of its safety profile. Breast 2006; 15: 142-157. 4. Marttunen MB, Hietanen P, Tiainen A, et al. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1158-1162. 5. Marttunen MB, Hietanen P, Tiainen A, et al. Effects of tamoxifen and toremifene on urinary excretion of pyridoline and deoxypyridinoline and bone density in postmenopausal patients with breast cancer. Calcif Tissue Int 1999; 65: 365-368. 6. Tiainen A, Nikander E, Hietanen P, et al. Changes in bone mineral density during and after 3 years' use of tamoxifen or toremifene. Maturitas 2004; 48: 321-327.



ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ. БІЛЬШ ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ ВІД МЕДИЧНОГО ПРЕДСТАВНИКА ОРІОН КОРПОРЕЙШН ТА З ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

ORION

ОРІОН КОРПОРЕЙШН
Оріонітіе, 1
02200 Еспоо, Фінляндія
Тел.: +358 10 426 1
Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com

ПРЕДСТАВНИЦТВО В УКРАЇНІ
04116, Київ, вул. Шолуденка, 3, офіс 309
Тел.: +380 44 230 4721
Факс: +380 44 230 4722
E-mail: office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua

Таблица. Терапия торемифеном в сравнении с тамоксифеном при метастатическом РМЖ. Обзор основных исследований						
Исследование/ответ	North American 32		Eastern European 31		Nordic 33	
	ТОР60 n=221	ТАМ20 n=215	ТОР60 n=157	ТАМ40 n=149	ТОР60 n=214	ТАМ40 n=201
ПО+ЧО	14+33	11+30	7+25	3+28	19+48	19+56
ОО (ПО+ЧО), %	21,3	19,1	20,4	20,8	31,3	37,3
Отличия в ОО	2,2		-0,4		-6	
95% ДИ для отличий в ОО	-5,8 до 10,2		-9,5 до 8,6		-15,1 до 3,1	
Время до прогрессирования						
Медиана времени до про- грессирования, мес	5,6	5,8	4,9	5	7,3	10,2
ОР, ТАМ/ТОР	1,01		1,02		0,8	
95% ДИ для ОР, %	0,81-1,26		0,79-1,31		0,64-1	
Выживаемость						
Медиана выживаемости, мес	33,6	34	25,4	23,4	33	38,7
ОР, ТАМ/ТОР	0,94		0,96		0,94	
95% ДИ для ОР, %	0,74 до 1,24		0,72 до 1,28		0,73 до 1,22	
Источники: D.F. Hayes et al., 1995; M. Gershanovich et al., 1997; S. Pyrhonen et al., 1997. Аббревиатуры: ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; ОО – общий ответ; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ТАМ – тамоксифен; ТОР – торемифен. В исследованиях North American и Eastern European также исследовались высокие дозы торемифена – 200 и 240 мг в день соответственно. В обоих исследованиях использование высоких доз не показало преимуществ по сравнению с более низкими дозами.						

случаев соответственно. Статистическая обработка данных показала достоверно лучшую выживаемость у пациенток с наличием эффекта торемифена даже в случае стабилизации заболевания (p=0,02). В 2002 г. R. Gams представил обобщенные данные исследований, изучающих эффективность торемифена в повышенных дозах (более 60 мг/день). В первой группе исследований 366 женщин с прогрессированием РМЖ на фоне тамоксифена получали торемифен в дозах от 120 до 240 мг ежедневно.

Из них 37 (10,1%) достигли объективного ответа; дополнительный эффект у 60 пациенток (16,4%) обуславливался длительной стабилизацией заболевания. В другой группе исследований 146 женщин с мРМЖ, резистентных к тамоксифену, до начала терапии торемифеном получали дополнительное лечение, включая цитотоксические препараты. На фоне торемифена в 3-й линии терапии был достигнут объективный ответ у 17 (11,6%) больных и у 35 (24,0%) наблюдалась стабилизация

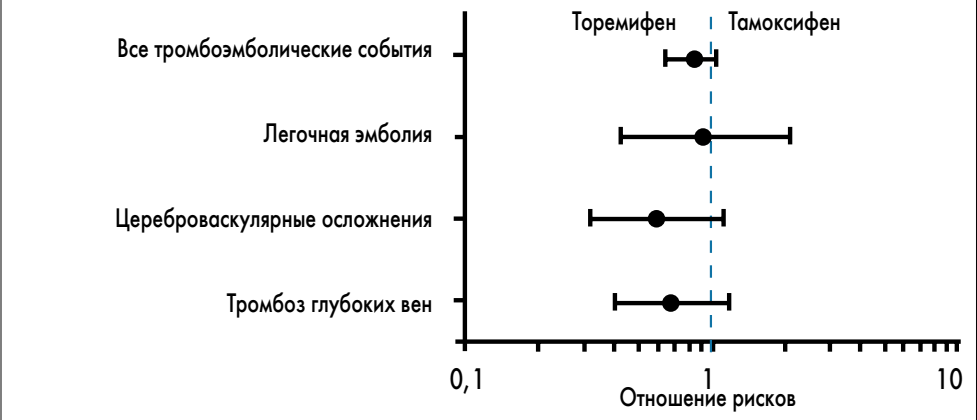


Рис. Метаанализ показал отсутствие статистически значимой разницы в риске тромбозомболических осложнений на фоне торемифена по сравнению с тамоксифеном при их применении в адьювантном режиме (W.B. Zhou et al., 2011)

заболевания, обеспечив общее клиническое преимущество у 35,6% пациенток. Профиль токсичности в этих исследованиях был аналогичен таковому при применении стандартных доз тамоксифена или торемифена. Безопасность торемифена изучалась в целом ряде клинических испытаний, охватывающих более 500 000 человеко-лет общего клинического опыта. В исследовании North American для торемифена и тамоксифена установили сходную частоту распространенных токсических эффектов, которые считаются связанными с терапией: приливы (35%), потливость (20%), тошнота (14%), выделения из влагалища (13%), головокружение (9%), отеки (5%), рвота (4%) и вагинальное кровотечение (2%). Около 1% пациенток, получавших торемифен или тамоксифен, прекратили лечение из-за серьезных побочных эффектов. Профиль безопасности этих препаратов похож; только исследование Nordic показало значительную разницу в частоте развития катаракты в группах

торемифена (0%) и тамоксифена (2,5%; p=0,026). Также метаанализ показал отсутствие статистически значимой разницы в риске тромбозомболических осложнений с незначительной тенденцией в пользу торемифена (рис.).

Таким образом, торемифен (Фарестон®) обладает большой доказательной базой и может считаться актуальной альтернативой тамоксифену у женщин в постменопаузе с ЭР+ метастатическим РМЖ, особенно у определенных категорий пациенток. Дальнейшие исследования могут выявить другие потенциально полезные качества торемифена.

По материалам: Ch.L. Vogel, M.A. Johnston, Ch. Capers, D. Braccia. Toremifene for Breast Cancer: A Review of 20 Years of Data. Clinical Breast Cancer, Vol. 14, 2014.

Подготовила Катерина Котенко



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:

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?



ПЕРЕКОНЛИВА НАУКА
ІМУНООНКОЛОГІЯ:
ІДЕЇ, ЩО СТАЛИ РІШЕННЯМИ

MSD Oncology

безперервний рух
в наукових досягненнях

Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних виданнях. Матеріал воготовлений: грудень 2016. Матеріал придатний до: грудень 2018.
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) 393-74-81
Якщо у вас з'явилися питання стосовно препаратів компанії МСД, пишіть нам за адресою:
medinfo@merck.com, або звертайтеся на <http://medical-msd.com>
Авторські права © ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.

ONCO-1205184-0000



Ингибирование PD-1 в иммунотерапии рака

Обнаружение механизмов ускользания клеток опухоли от иммунного надзора открыло новые перспективы в лечении онкологических заболеваний. Современная иммунотерапия направлена на преодоление иммунной толерантности организма к опухоли. Сегодня это наиболее динамично развивающаяся область клинической онкологии, с которой связывают большие надежды. Первым препаратом, разработанным для преодоления иммунной толерантности путем воздействия на трансмембранный рецептор запрограммированной клеточной смерти (PD-1), был пембролизумаб.

Рецептор PD-1 — одна из иммунных контрольных точек, регулирующих естественные защитные реакции организма. Он был идентифицирован в 1992 г. японской исследовательской группой во главе с Tasuku Honjo в Университете Киото. Белок PD-1 представлен на поверхности Т-лимфоцитов, а также других клеток иммунной системы, включая В-лимфоциты и натуральные киллеры. Взаимодействие PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 приводит к трансдукции сигналов, подавляющих активность Т-лимфоцитов.

В отличие от CTLA-4, который ограничивает Т-клеточную активность в начале иммунного ответа, PD-1 уменьшает Т-клеточную активность позднее, когда иммунный ответ уже развивается, и в норме предотвращает повреждение тканей при хроническом воспалении. Лиганды PD-L1 и PD-L2 экспрессируются различными типами иммунных клеток, но также могут присутствовать на клеточной поверхности воспаленных тканей, первичной злокачественной опухоли или ее метастазов.

Чтобы избежать устранения иммунной системой, опухолевые клетки используют несколько различных стратегий, одним из ключевых компонентов которых является эксплуатация PD-1. Лиганд PD-L1 экспрессируется на поверхности клеток многих видов рака и служит основным механизмом, с помощью которого опухолевые клетки уклоняются от иммунного надзора. Связывание с PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов ведет к подавлению их активности.

Доказательства ключевой роли PD-1 в уклонении опухоли от иммунного ответа были получены в целом ряде исследований. Показано, что экспрессия PD-1 на поверхности опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов связана со снижением их эффекторной функции по отношению к нарушенной пролиферации клеток, сокращением выработки цитокинов, снижением цитотоксической активности против опухолевых клеток, а также ухудшением общего исхода заболевания.

Избыточная экспрессия PD-L1 может обеспечиваться двумя разными механизмами. Конститутивная гиперэкспрессия связана с наличием в опухолевых клетках специфических генетических aberrаций. Так, в клетках первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы происходит слияние гена трансактиватора МНС класса II (СИТА) с PD-L1 или PD-L2, что приводит к избыточной экспрессии этих белков. Амплификация хромосомы 9p23-24, на которой расположены PD-L1 и PD-L2, приводит к увеличению экспрессии обоих белков при классической лимфоме Ходжкина. Присутствие вируса Эпштейна — Барр в опухолевых клетках также обуславливает повышенную экспрессию PD-L1.

Адаптивные механизмы ускользания от иммунного ответа связаны с индукцией экспрессии PD-L1 в ответ на воздействия со стороны воспалительного микроокружения опухоли. Например, экспрессия PD-L1 на поверхности опухолевых клеток может быть индуцирована в ответ на повышение концентрации интерферона-γ (ИФН-γ). Кроме того, находящиеся в микроокружении опухоли миелоидные клетки, включая дендритные клетки и моноциты, также экспрессируют PD-L1. При опухолях толстой кишки с микросателлитной нестабильностью PD-L1 экспрессируется главным образом на миелоидных клетках микроокружения. Еще одним потенциальным механизмом повышенной

выживаемости опухолевых клеток является обратная передача сигналов через PD-L1.

Чтобы доказать, что блокада взаимодействия PD-1/PD-L1 является эффективным подходом к лечению онкологических пациентов, были предприняты усилия по разработке ингибиторов PD-1 (терапевтических антител). Клинические испытания оказались весьма успешными — сегодня у специалистов нет сомнений, что блокада PD-1 является важной стратегией в иммунотерапии рака. Исходя из результатов фундаментальных исследований, клинические испытания с использованием PD-1 ингибиторов в лечении пациентов с опухолями, резистентных к стандартной терапии, были начаты в США в 2006 г. На сегодняшний день проведены более 200 таких клинических испытаний, в которых использовались 9 видов антител при по крайней мере 20 типах рака, в том числе солидных опухолях и онкогематологических заболеваниях. Общее количество пациентов, получавших ингибиторы PD-1, во всем мире превышает 20 тыс. человек.

Пембролизумаб

Пембролизумаб является первым препаратом, утвержденным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), который был разработан для целенаправленной блокады PD-1 и представляет собой гуманизированное моноклональное IgG4-к антитело. Терапевтическое воздействие пембролизумаба осуществляется за счет повышения способности иммунной системы организма обнаруживать и уничтожать опухолевые клетки. Взаимодействие пембролизумаба с PD-1 не связано с активацией системы комплемента, поэтому он лишен какой-либо цитотоксической активности.

Пембролизумаб выпускается в виде лиофилизированного порошка, который восстанавливают в 0,9% растворе хлорида натрия до конечной концентрации 1-10 мг/мл для внутривенного введения. Растворенный препарат стабилен в течение 4 ч при комнатной температуре и 24 ч в охлажденном виде. В соответствии с утвержденными показаниями, пембролизумаб вводят 1 раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии (в течение 30 мин) в дозе 2 мг/кг.

...при меланоме

В сентябре 2014 г. пембролизумаб был утвержден FDA для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, а также при прогрессировании этого заболевания после терапии ипилимумабом или ингибитором BRAF (при наличии *BRAF*-мутации). Утверждение FDA основывалось на результатах исследования KEYNOTE-001.

В этом исследовании участвовали 173 пациента, которые были разделены на 2 когорты и получали пембролизумаб в разных дозах (2 и 10 мг/кг соответственно). Результаты были сопоставимы в обеих группах, частота общего ответа достигла 26%, и примерно у 70% пациентов наблюдалось уменьшение размеров целевого поражения. При медиане наблюдения 8 мес средняя продолжительность ответа не была достигнута. Медиана выживаемости

без прогрессирования (ВБП) была сравнима и составила 22 недели (2 мг/кг) и 14 недель (10 мг/кг); показатель ВБП в течение 1 года составил 57% в обеих группах.

В исследовании KEYNOTE-002 сравнивалась эффективность при прогрессирующей меланоме двух режимов пембролизумаба (2 и 10 мг/кг) и химиотерапии. Все пациенты перенесли ≥2 курсов предшествующей терапии, включая терапию ипилимумабом. Согласно отчету центрального комитета, ответ составил 21 и 25% в группах, получавших пембролизумаб в дозах 2 и 10 мг/кг соответственно, а также 4% в группе химиотерапии. Показатели ВБП в течение 6 мес составили соответственно 34, 38 и 16%. Более 85% ответов на пембролизумаб сохранялись во время анализа ВБП. Медиана продолжительности ответа не была достигнута. Это исследование показало, что пембролизумаб эффективен у пациентов с меланомой после неудачного лечения ипилимумабом.

В исследовании KEYNOTE-006, результаты которого недавно опубликованы (A. Ribas, JAMA, 2016), участвовали 655 пациентов с меланомой III-IV стадии, ранее получавшие не более 1 курса системной терапии (BRAF-ингибитор). Пациенты были распределены на 3 группы (1:1:1) для получения пембролизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели, пембролизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 3 недели, или 4 введений ипилимумаба в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели. У 80% пациентов опухоли экспрессировали PD-L1.

Объективный ответ был достигнут у 33% (194 из 581) ранее леченных пациентов, а также у 45% (60 из 133), ранее не получавших лечения. В общей сложности у 74% (152/205) из этих больных ответ на лечение развивался к моменту среза данных. Следует отметить, что у 44% (90/205) пациентов продолжительность ответа составляла как минимум 1 год и у 79% (162/205) продолжительность ответа была как минимум 6 мес.

ВБП после 1 года лечения достигла 35% (95% ДИ 31-39%) в общей популяции и 52% (95% ДИ 43-60%) среди пациентов, ранее не получавших лечения. Медиана общей выживаемости в общей популяции составила 23 мес (95% ДИ 20-29); показатели выживаемости в течение 12 и 24 мес соответственно составили 66 и 49% (95% ДИ 62-69% и 44-53% соответственно). В подгруппе пациентов, которые до пембролизумаба не получали никакого лечения, медиана общей выживаемости составила 31 мес (95% ДИ 24 — не достигнут), а показатели выживаемости в течение 12 и 24 мес составили соответственно 73 и 60% (95% ДИ 65-79% и 51-68% соответственно). Из всех 655 пациентов 92 (14%) перенесли как минимум один побочный эффект 3 или 4 степени, а 27 (4%) вынуждены были прекратить лечение из-за проявлений токсичности. Серьезные побочные явления были зарегистрированы у 59 (9%) больных.

Авторы сделали вывод, что у пациентов с распространенной меланомой применение пембролизумаба повышает уровень объективного ответа, ВБП в течение 12 мес и общую выживаемость при приемлемом профиле безопасности.

...при немелкоклеточном раке легкого

Осенью 2014 г. по решению FDA пембролизумабу был присвоен статус принципиально нового лекарственного средства для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), что подчеркнуло значимость поиска новых опций для лечения этого заболевания. Решение FDA было основано на данных клинического испытания фазы Ib KEYNOTE-001.

В этом и последующих исследованиях пембролизумаб показал значительную эффективность

Продолжение на стр. 42.

Ингибирование PD-1 в иммунотерапии рака

Продолжение. Начало на стр. 41.

при НМРЛ, резистентном к стандартной химиотерапии. В октябре 2015 г. FDA одобрило пембролизумаб для лечения пациентов с прогрессирующим метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 после неуспешной химиотерапии, содержащей препараты платины. Пембролизумаб также может применяться у пациентов с НМРЛ и мутациями *EGFR* или *ALK*, но только после подтвержденной невосприимчивости к терапии, утвержденной FDA для лечения больных с НМРЛ с данными генетическими аномалиями.

9 октября текущего года на конгрессе ESMO в г. Копенгагене (Дания) были представлены последние результаты двух базовых исследований KEYNOTE-024 и KEYNOTE-021, демонстрирующих потенциал пембролизумаба в первой линии терапии метастатического НМРЛ. Рандомизированное исследование III фазы KEYNOTE-024 показало снижение риска прогрессирования заболевания на 50% и смерти на 40% по сравнению со стандартом терапии первой линии — платино-содержащими режимами (текущим стандартом терапии), при этом у 6% пациентов в группе пембролизумаба наблюдался полный ответ. В исследовании были включены пациенты, опухоли которых экспрессируют высокие уровни PD-L1 и не имеют мутаций в генах *EGFR* или *ALK*.

В открытом многоцентровом исследовании I-II фазы KEYNOTE-021 было показано, что в первой линии терапии НМРЛ, независимо от статуса экспрессии PD-L1, пембролизумаб в сочетании с химиотерапией повышает эффективность лечения по сравнению с лечением карбоплатином и пеметрекседом. На фоне комбинированного лечения была достигнута частота объективного ответа 55% по сравнению с 29% при применении только стандартной химиотерапии. Благодаря добавлению пембролизумаба также на 50% снижался риск прогрессирования заболевания и на 40% — риск смерти. На сегодняшний день пембролизумаб является единственным анти-PD-1 препаратом, продемонстрировавшим преимущество в комбинации с химиотерапией по сравнению со стандартным режимом лечения, и исследования по этому показанию продолжаются.

Безопасность лечения

В исследованиях побочные эффекты при приеме пембролизумаба развивались приблизительно у 60% пациентов, но проявления 3-4 степени токсичности наблюдались приблизительно в 15% случаев. Самым распространенным побочным явлением, связанным с лечением, была усталость (20% больных); среди других встречавшихся побочных эффектов — частый или обильный стул, артралгии, тошнота, рвота, инфузионные реакции, явления кожной токсичности.

Побочные эффекты 1-2 степени обычно легко контролируются с помощью симптоматической терапии. Эндокринные нарушения могут потребовать специфического лечения. Эти нежелательные явления, как правило, не влекут за собой нарушение режима терапии пембролизумабом.

Наиболее серьезными иммуноопосредованными побочными эффектами, связанными с терапией пембролизумабом и способными привести к прекращению лечения, являются нарушения функции щитовидной железы (гипотиреоз или гипертиреоз), реже — гепатит и пневмонит. Поскольку гипотиреоз вначале может протекать бессимптомно, регулярный контроль функции щитовидной железы рекомендуется для всех пациентов, получающих лечение пембролизумабом. Важен тщательный мониторинг состояния легких у пациентов с заболеваниями легких в анамнезе.

Прогностические маркеры для ингибиторов PD-1

Исследования показали, что экспрессия PD-L1 на поверхности опухолевых клеток может быть надежным фактором прогноза эффективности терапии пембролизумабом.

По данным проекта Cancer Genome Atlas, который охватывает 7042 образца опухоли 30 типов рака, чаще всего соматические мутации встречаются при меланоме, тогда как при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого, раке мочевого пузыря, раке желудка и аденокарциноме пищевода их частота снижается. Исходя из результатов предшествующих исследований, ожидается, что PD-1-ингибиторы будут эффективны при раке с высокой частотой соматических мутаций. Это связывают с тем, что опухоли с многочисленными мутациями обязательно экспрессируют многочисленные мутантные опухолевые антигены, и иммуносупрессия, опосредованная PD-1, происходит в присутствии многочисленных Т-клеток, способных специфически распознавать эти мутантные неоантигены. В исследованиях наблюдалась корреляция между терапевтической эффективностью пембролизумаба и повышением регуляции ряда генов, которое характерно для курильщиков, а также количеством неоантигенов и наличием нарушений в системе репарации ДНК, которые связаны с повышенным количеством мутаций. Возможно, высокая эффективность пембролизумаба при раке легкого определяется именно генным ландшафтом опухоли.

Маркеры иммунологического ответа

Были предприняты значительные усилия, чтобы охарактеризовать особенности действия иммунотерапии и определить маркеры, свидетельствующие об ответе на иммунотерапию в организме конкретного пациента. Эти исследования предоставили важное понимание механизмов действия ингибиторов иммунных контрольных точек, которые приближают к возможности рационального выбора комбинированной терапии.

Поиск маркеров эффективности иммунотерапии важен, поскольку позволит определять снижение иммунной толерантности и развитие иммунного ответа на опухоль. В качестве опухолевых маркеров иммунной активации рассматриваются CD8 Т-лимфоцитов, иммуногистохимическое определение PD-L1 (как фармакодинамический маркер функции Т-лимфоцитов), а также определение клональности Т-лимфоцитов. Изменения в биомаркерах периферической крови на фоне иммунотерапии могут быть кратковременными аналогично дифференциации Т-лимфоцитов после вирусных инфекций.

Раннее взятие проб крови особенно важно с точки зрения раннего обнаружения проявлений острой токсичности, в частности, повышения уровня цитокинов как отличительного признака синдрома высвобождения цитокинов — наиболее распространенного проявления токсичности, связанного с Т-клетками. Действительно, показано, что концентрация IL-6 сильно увеличивается во время синдрома высвобождения цитокинов, что обуславливает использование антител против IL-6 для управления рисками. Для того чтобы охватить кинетику иммунологических явлений, может быть оправдан обширный последовательный забор образцов крови при каждом курсе лечения, особенно после первого введения препарата.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствует подробная информация об иммунологических эффектах противоопухолевых биологических препаратов, которые не относятся к иммунотерапии, но могут стать перспективными для комбинирования с ингибиторами иммунных контрольных точек. Рост и выживание опухолевых клеток происходят

в тесной взаимосвязи с иммунной микросредой, причем различные популяции мутантных опухолевых клеток сосуществуют в условиях постоянной конкуренции. На основе новых знаний о механизмах иммунного ответа и иммунного избегания в качестве основы для разработки рациональных стратегий комбинированной терапии предложено понятие континуума опухолевого иммунитета. Выяснение сложных молекулярных и клеточных взаимодействий между всеми этими сосуществующими клетками должно внести значительный вклад в определение оптимальных препаратов-партнеров для комбинирования с пембролизумабом.

Возможно, в будущем оценка иммунологических маркеров ответа будет использоваться в качестве первичных конечных точек при исследовании иммунотерапии по аналогии с изучением минимальной остаточной болезни при лейкозе.

Иммунотерапия с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек является быстро развивающимся направлением в онкологии и открывает широкие перспективы для применения при целом ряде опухолей. Исследования указывают на центральную роль PD-1 и его лигандов в ускользании опухолей от иммунного надзора и обосновывают применение в терапии онкологических заболеваний ингибиторов PD-1 или PD-L1. Современные научные данные позволяют предполагать, что в будущем иммунотерапия будет играть ключевую роль в лечении пациентов с широким диапазоном опухолей.

Литература

1. Hamanishi J., Mandai M., Matsumura N. et al. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol.* 2016; 21: 462-473.
2. Medina P.J., Adams V.R. PD-1 Pathway Inhibitors: Immunology Agents for Restoring Antitumor Immune Responses. *Pharmacotherapy.* 2016; 36(3): 317-334.
3. Kwok G., Yau Th. C.C., Chiu J.W. et al. Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2016.
4. 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.
5. ESMO 2016 Press Release: First-line Pembrolizumab Plus Chemotherapy Significantly Improves Outcomes in Advanced NSCLC. www.esmo.org.
6. Hegde P.S., Karanikas V., Evers S. The Where, the When, and the How of Immune Monitoring for Cancer Immunotherapies in the Era of Checkpoint Inhibition. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(8): 1865-74.
7. Ribas A., MD, Hamid O., Daud A. et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA.* 2016; 315(15): 1600-1609.

Подготовила Катерина Котенко

В Украине пембролизумаб зарегистрирован под торговым наименованием Китруда® и показан для лечения меланомы (нерезектабельной или метастатической) в виде монотерапии, а также для лечения локально прогрессирующего или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых, у которых опухоль экспрессирует PD-L1 и которые получали ранее как минимум один курс химиотерапии. Пациенты с *EGFR*- либо *ALK*-положительными мутациями также должны получать плановую терапию при этих мутациях до начала лечения препаратом Китруда®.

Настоящая информация предоставлена компанией MSD в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту(-ам), может не совпадать с инструкцией по применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации, до назначения.

ONCO-1205187-0000

Д.В. Мальцев, Институт экспериментальной и клинической медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Прорыв в иммунотерапии опухолей: возможности пембролизумаба

Тот, кто научится лечить иммунодефицит, научится лечить рак.

Р. Петров

Знаменитое высказывание выдающегося советского иммунолога Рэма Викторовича Петрова стало путеводной звездой для нескольких поколений врачей, специализирующихся в области иммунотерапии опухолей. Но только сейчас благодаря беспрецедентным инновационным достижениям в иммуноонкологии становится все более очевидной обнадеживающая перспектива достижения высоких идеалов физиологически выверенного, эффективного и безопасного иммунотерапевтического ведения пациентов со злокачественными новообразованиями. Данная статья посвящена новой группе препаратов моноклональных антител с принципиально иным механизмом противоопухолевого действия, максимально соответствующим нормальному, естественному иммунному ответу против малигнизированных клеток. Пембролизумаб – гуманизированные моноклональные антитела иммуноглобулина (Ig) G4 к рецептору PD-1 [9].

История иммунотерапии опухолей

История применения иммунотерапевтических агентов в онкологии включает несколько важных этапов. Впервые в сообщениях о клинических случаях и небольших контролируемых испытаниях была показана эффективность нормального в/в Ig при злокачественной тимоме [22], колоректальном раке [7], а также при профилактике метастазов солидных опухолей [8]. Также были предприняты попытки создания иммунотоксинов – Ig, к которым присоединены цитостатические химиопрепараты или радиоизотопы, однако недостаточная прицельность действия иммунотоксинов в связи с незначительными антигенными отличиями опухолей от здоровых тканей не позволила внедрить данный иммунотерапевтический подход в широкую клиническую практику.

Параллельно развивалась клеточная терапия опухолей. Были разработаны методики лечения неоплазий при помощи так называемых лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (ЛИО), и лимфокин-активированных киллеров. Эти иммунотерапевтические подходы продемонстрировали эффективность в клинических испытаниях, однако непредсказуемость эффекта, дороговизна и техническая сложность выполнения не позволили клеточной терапии стать элементом рутинной практики онкологов, хотя такие технологии сейчас применяются в некоторых клинических центрах. В последнее время клеточные технологии вышли на новый уровень развития благодаря разработке методик лечения опухолей при помощи дендритных клеток с заданными свойствами (так называемых противоопухолевых вакцин), а также попыткам использования стволовых клеток. Однако такие подходы пока еще не получили достаточной доказательной базы эффективности и безопасности.

Следующим этапом развития иммунотерапии опухолей стало внедрение цитокинотерапии. Среди множества апробированных иммунотерапевтических агентов именно препараты интерферонов-α (ИФН-α) и рекомбинантного интерлейкина-2 получили наибольшую доказательную базу эффективности. На данный момент в онкологии продемонстрирована польза от применения естественных (лейкоцитарных), лимфобластоидных и рекомбинантных ИФН-α, однако именно рекомбинантные ИФН-α2а и ИФН-α2b вошли в современные международные протоколы лечения новообразований. Так, ИФН-α2а

показан при волосатоклеточном лейкозе, саркоме Капоши и хроническом миелоидном лейкозе. ИФН-α2b применяют в клинической практике при меланоме, волосатоклеточном лейкозе, остроочечных кондиломах и саркоме Капоши.

Новую эру в иммунотерапии опухолей открыла разработка препаратов моноклональных антител, полученных при помощи гибридомных технологий. Первые препараты моноклональных антител были наделены прямой и опосредованной противоопухолевой активностью, благодаря чему напоминали цитостатические химиопрепараты. Примером успеха в этом направлении является ритуксимаб, рекомендованный для лечения В-клеточных лимфом. Препарат оказывает прямое онкостатическое действие благодаря блокаде молекулы CD20 на поверхности В-лимфоцитов и опосредованное цитолитическое воздействие на В-клетки, осуществляемое путем индукции реакций комплемент-опосредованной и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [15]. Хотя ритуксимаб привел к прорыву в лечении В-клеточных лимфом, такой подход имеет существенные недостатки из-за неспецифичности воздействия и индукции вторичного иммунодефицита. Так, в связи с истощением пула В-лимфоцитов формируется тяжелая гипоиммуноглобулинемия, которую необходимо корректировать путем дополнительного назначения в/в Ig.

И наконец, последним этапом становления иммунотерапии опухолей стала разработка препаратов моноклональных антител, которые направлены не на непосредственное разрушение опухолевых клеток, а на устранение индуцированной опухолью иммуносупрессии, что позволяет организму человека реализовать эффективную иммунную реакцию против опухоли даже в случае начальной иммунорезистентности неоплазии. Примерами таких иммунотерапевтических агентов являются ипилимумаб и пембролизумаб, которые на данный момент успешно прошли клинические испытания в онкологии.

Механизм противоопухолевого иммунного ответа

Сейчас это может показаться странным, но до недавнего времени значимость иммунного ответа в противоопухолевой защите вызывала сомнения. Ф. Бернет, автор всемирно признанной клонально-селекционной теории иммунитета, впервые обобщил доказательства участия иммунитета в противоопухолевой защите. К таким доказательствам он отнес:

– моноклеарную клеточную инфильтрацию опухолей;

– продукцию специфических антител и цитотоксических Т-лимфоцитов;

– положительные кожные тесты гиперчувствительности немедленного и замедленного типа на введение экстрактов из опухолевых клеток у онкобольных;

– длительное развитие опухолей (опухоли-свидетели);

– случаи спонтанной регрессии опухолей;

– признаки активации естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Еще одним доказательством важной роли иммунной системы в противоопухолевой защите является повышенная частота развития онкологических осложнений при первичных иммунодефицитах, а также при ВИЧ-инфекции, индуцирующей синдром приобретенного иммунодефицита. Если ранее указывали на риск новообразований при тяжелых, редко встречающихся первичных иммунодефицитах, то в последнее время получены доказательства ассоциации онкологических осложнений с минорными иммунными дисфункциями. Так, недавно J.F. Ludvigsson и соавт. в популяционном когортном исследовании с участием 2320 пациентов с тотальным дефицитом IgA и 23 130 лиц общей популяции продемонстрировали ассоциацию этой иммунодефицитной болезни с раком, особенно гастроинтестинальной локализации (относительный риск – ОР – 1,64; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,07-2,5) [19].

Знание механизма противоопухолевого иммунного ответа позволяет понять принцип действия иммунотерапевтических агентов, применяемых в онкологии. Различают инициальную, распознающую фазу иммунного ответа, реализующуюся в периферических иммунных органах, и завершающую, повреждающую фазу, которая проходит непосредственно в ткани, где расположена опухоль. Выделение этих фаз важно в понимании различий в механизме действия и профиле безопасности ипилимумаба и пембролизумаба. Естественные киллеры являются первой линией защиты от малигнизированных клеток. Эти лимфоциты индуцируют апоптоз или некроз опухолевых клеток при отсутствии на их поверхности молекул HLA I класса (меток «своего») или при нарушении баланса сигналов, полученных через киллинг-активирующие и киллинг-ингибирующие рецепторы. Апоптотические тельца или элементы некротического детрита захватываются дендритными клетками или макрофагами, которые

выделяют и представляют иммуногенные пептиды опухоли в составе молекул HLA II класса специфическим Т-хелперам и в составе HLA I – цитотоксическим Т-лимфоцитам, экспрессирующим молекулу CD8 (феномен двойного распознавания). Для полноценной активации опухоль-специфический цитотоксический Т-лимфоцит должен получить контактный антиген-специфический сигнал от дендритной клетки и удаленный цитокиновый сигнал от Т-хелперов 1 типа (интерлейкин-2, ИФН-γ, факторы некроза опухоли). Если не поступает надлежащего цитокинового сигнала, то специфический цитотоксический Т-лимфоцит переходит в состояние анергии, если же такой сигнал получен, он мигрирует в ткань, где расположена опухоль, и распознает иммуногенный пептид в составе молекул HLA I на поверхности малигнизированных клеток, индуцируя их апоптоз или некроз путем продукции перфорина и гранзимов.

Продукция специфических антител плазматическими клетками при поддержке Т-хелперов 2 типа также важна в противоопухолевой иммунной защите. Ig нейтрализуют некоторые опасные антигены опухоли, а также модулируют иммунный ответ путем обеспечения реакций иммунного фагоцитоза, комплемент-опосредованной и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Механизмы индуцированной опухолью иммуносупрессии

Рост и прогрессия опухоли становятся возможными только при проявлении защитных реакций со стороны малигнизированных клеток по отношению к иммунному ответу.

Следует отметить, что опухоли различаются по чувствительности к иммунотерапии, так как обладают различной иммунорезистентностью. Выделяют новообразования, которые высокочувствительны к иммунотерапевтическим вмешательствам (меланома, рак почки, мочевого пузыря), со средней (рак толстой кишки, некоторые лимфомы) и низкой чувствительностью (рак молочной железы, легкого).

Опухоль развивается на фоне разветвления по крайней мере двух противоположно направленных процессов – иммунного ответа, который нацелен на уничтожение злокачественных клеток, и опухоль-индуцированной иммуносупрессии, способствующей уклонению новообразования от иммунного ответа путем подавления иммунных реакций. Динамика опухолевого роста определяется текущим результатом взаимодействия анти- и проопухолевых факторов.

Выделяют два типа нарушений в системе взаимодействия иммунитета и опухоли, обуславливающих онкогенез: развитие новообразования при

Продолжение на стр. 44.

Прорыв в иммунотерапии опухолей: возможности пембролизумаба

Продолжение. Начало на стр. 43.

первичных иммунодефицитах, когда имеется предсуществующее генетически детерминированное нарушение противоопухолевого иммунного ответа, и выживание опухоли при нормальном иммунном ответе вследствие своевременной индукции опухоль-опосредованной иммуносупрессии. Именно пациенты из второй группы с вызванным опухолью вторичным иммунодефицитом могут отвечать на современную иммунотерапию пембролизумабом, направленную на устранение индуцированной иммуносупрессии и нормализацию иммунного ответа против злокачественных клеток.

К известным механизмам иммунорезистентности опухолей относят низкую иммуногенность антигенов, дисбаланс между скоростью пролиферации опухолевых и иммунокомпетентных клеток, изменение антигенов при опухолевой прогрессии, селекцию иммунорезистентных малигнизированных клеток, прекращение экспрессии молекул гистосовместимости I класса, появление растворимых антигенов, быстрый катаболизм антител на поверхности опухоли, продукцию иммуносупрессивных субстанций, появление рецепторов к ростовым факторам, индукцию апоптоза цитотоксических клеток иммунной системы и экспрессию рецепторов-ловушек (табл.).

Именно механизм индукции апоптоза цитотоксических Т-лимфоцитов, в норме разрушающих опухолевые клетки, является ключевым механизмом уклонения от иммунного ответа при ряде новообразований. Его устранение играет решающую роль в достижении прогностически благоприятного изменения баланса про- и антибластомных факторов.

Моноклональные антитела, блокирующие ключевые точки опухоли

Пассивная иммунотерапия опухолей основывается на применении специфических Ig. Эти антитела воздействуют на новообразование при помощи трех принципиальных механизмов:

- 1) специфического повреждения сигнальных рецепторов на поверхности малигнизированных клеток;
- 2) нейтрализации трофических сигналов, продуцируемых опухолевыми

Таблица. Основные механизмы иммунорезистентности опухолей
Низкая иммуногенность антигенов опухоли Поскольку опухолевые клетки образуются из собственных клеток макроорганизма, они сохраняют большинство аутоантигенов, к которым эффективно поддерживается иммунная толерантность. Дисбаланс между скоростью пролиферации опухолевых и иммунокомпетентных клеток Вполне реальна такая ситуация, когда интенсивность опухолевой пролиферации превышает скорость накопления противоопухолевых иммунных факторов, что непременно приведет к несостоятельности иммунного ответа. Изменение антигенов при опухолевой прогрессии В результате опухолевой прогрессии накапливаются генетические отличия опухолевых клеток, находящихся в разных условиях пролиферации. Это связано с усиленным мутагенезом неоплазии и приводит к появлению новых поверхностных антигенов, которые не в состоянии распознать имеющиеся Т-киллеры. Время, необходимое для иммунологического распознавания новых антигенов, пролиферации и созревания антигенспецифических цитотоксических лимфоцитов, используется опухолью для активной пролиферации и экспрессии новых антигенных субстанций. Селекция иммунорезистентных клеток опухоли Опухолевые клетки, которые наиболее чувствительны к эффекторным механизмам иммунного ответа, уничтожаются еще на ранних этапах роста опухоли. С увеличением срока существования опухоли уменьшается эффективность направленных против нее иммунных реакций, поскольку сам иммунный ответ способствует селекции иммунорезистентных неопластических клеток. Прекращение экспрессии молекул гистосовместимости I класса на поверхности клеток опухоли Это явление наиболее часто возникает вследствие селекции иммунорезистентных опухолевых клеток. Клетки, прекратившие экспрессию указанных молекул, становятся нечувствительными к цитотоксическому действию Т-киллеров, поскольку не распознаются ими. Появление растворимых антигенов, ассоциированных с опухолью Некоторые молекулы опухолевых антигенов способны покидать мембрану клетки и циркулировать в свободном состоянии. Они распознаются иммунной системой, «отвлекая» иммунный ответ от опухоли-продуцента. Быстрый катаболизм антител на мембране опухолевых клеток Антитела, фиксированные на мембране опухолевых клеток, «визуализируют» неоплазию для факторов врожденной резистентности (макрофагов, комплемента, естественных киллеров). В то же время благодаря продукции протеолитических ферментов опухолевые клетки отсоединяют иммунные комплексы от своей поверхности раньше, чем антитела успевают выполнить свою биологическую функцию. Продукция опухолью иммуносупрессивных веществ Одним из таких веществ является трансформирующий фактор роста β, угнетающий реакции клеточного иммунитета. Появление клеточных рецепторов к разным ростовым факторам и стимулирующим рост цитокинам Огромное количество рецепторов к факторам роста (тромбоцитарному, эпидермальному, фибробластическому) и к стимулирующим деление цитокинам (например, ИЛ-1 или ИЛ-2) позволяет опухолевой клетке поддерживать чрезвычайно высокий темп пролиферации. Способность индуцировать апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов Известно, что активированные Т-клетки экспрессируют молекулы Fas, являющиеся рецепторами апоптоза. Т-лимфоциты не погибают, поскольку при взаимодействии с другими клетками получают сигналы, временно отменяющие апоптоз. Некоторые опухоли начинают экспрессию Fas-лиганда, способного индуцировать апоптоз в Fas-положительных клетках. В связи с этим опухоль-специфичные Т-киллеры не только не повреждают злокачественные клетки, но и сами гибнут при взаимодействии с ними. Экспрессия опухолевыми клетками рецепторов-ловушек Такие рецепторы (например, TRAIL-3, TRAIL-4) по структуре соответствуют молекулам, инициирующим апоптоз в клетке. При этом их цитоплазматический участок лишен домена смерти. Более того, их активация сопровождается синтезом белков, стимулирующих деление клетки. Активация этих рецепторов осуществляется лимфоцитами с целью уничтожения опухолевых клеток путем апоптоза, но, как и следует ожидать, в результате подобных воздействий злокачественные клетки не только не гибнут, но и получают возможность ускорить собственную пролиферацию.

клетками или стромальным микроокружением;

- 3) специфического распознавания неопластических клеток за счет связывания с опухоль-ассоциированными антигенами [9].

Различают 5 вариантов атакующих опухоль Ig:

- 1) антитела, угнетающие сигнальные рецепторы малигнизированных клеток,

необходимые для их выживания или прогрессии (цетуксимаб, ингибитор рецептора эпидермального фактора роста; лечение рака головы и шеи и колоректальной карциномы);

- 2) антитела, активирующие потенциально летальные рецепторы опухоли (тигатузумаб, активатор рецепторов к фактору некроза опухоли; находится на стадии испытаний);

- 3) иммунные конъюгаты, состоящие из молекул Ig, связанных с токсинами или радионуклидами (гемтузумаб озогамидин, состоящий из анти-CD33 Ig, конъюгированных с калихеамицином; лечение острого миелоидного лейкоза);

- 4) опухоль-специфические антитела, которые опсонизируют неоплазию, индуцируя антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, антителозависимый фагоцитоз опухолевых клеток и комплемент-опосредованную цитотоксичность (ритуксимаб, моноклональные антитела к молекуле CD20; лечение хронического лимфолейкоза и неходжкинских лимфом);

- 5) биспецифические Т-клеточные усилители, представляющие собой химерные молекулы, состоящие из двух разных Ig, один из которых распознает клетки опухоли, а другой связывается с Т-лимфоцитом (блинатумомаб, химерное антитело к молекулам CD19 и CD3; лечение В-клеточного острого лимфобластного лейкоза без филадельфийской хромосомы) [10].

Если говорить об иммуномодулирующих моноклональных антителах, то в этом направлении разработано 4 различных терапевтических подхода:

- 1) угнетение иммуносупрессивных рецепторов, экспрессирующихся на Т-лимфоцитах (ипилимумаб, ингибитор CTLA-4, и пембролизумаб, ингибитор PD-1, см. ниже);

- 2) ингибирование лигандов к указанным иммуносупрессивным молекулам лимфоцитов (например, молекулы PD-L1, лиганда PD-1; препараты BMS-936559, MPDL3280A и MED4736, находящиеся на стадии клинических испытаний);

- 3) активация костимуляционных рецепторов иммунокомпетентных клеток, например суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (тигатузумаб);

- 4) нейтрализация иммуносупрессивных факторов микроокружения опухоли, таких как трансформирующий фактор роста β_1 [14].

Именно иммуномодулирующие препараты моноклональных антител первого типа на данный момент имеют наибольшую доказательную базу и внедрены в клиническую практику. Анти-CTLA-4-препарат ипилимумаб одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для использования при неоперабельной меланоме в марте 2011 г. [29], анти-PD-1-агент пембролизумаб одобрен FDA по ускоренной процедуре для лечения метастатической меланомы [13], ниволумаб рекомендован в Японии для лечения меланомы с июля 2014 г. [4].

Проведение клинических испытаний препаратов моноклональных антител, блокирующих ключевые точки опухоли, таких как ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб, стало возможным благодаря формированию фундаментальных знаний о механизме регуляции активации Т-лимфоцитов. Была доказана модель двух сигналов, описывающая механизм активации Т-клеток, согласно которой первый сигнал формируется при активации антигенраспознающего рецептора лимфоцита опухолевым антигеном, а второй — при реализации костимуляционного взаимодействия между молекулами B7 и CD28. Получение двойного сигнала

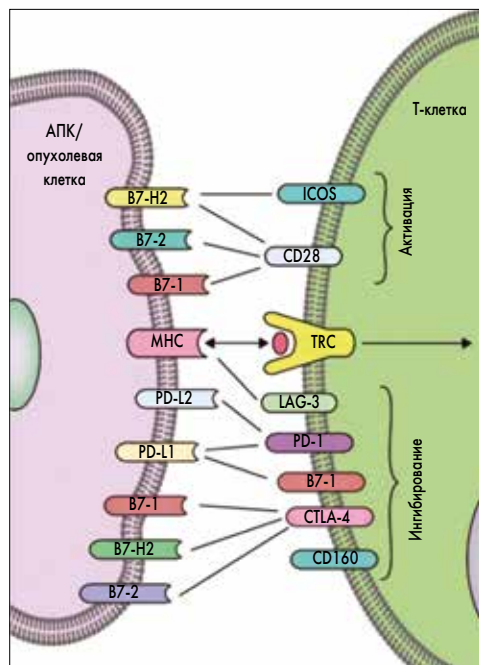


Рис. 1. Интерфейс взаимодействия специфического цитотоксического Т-лимфоцита и опухолевой клетки с указанием активирующих и угнетающих сигнальных путей (B.S. Henick et al. [14])

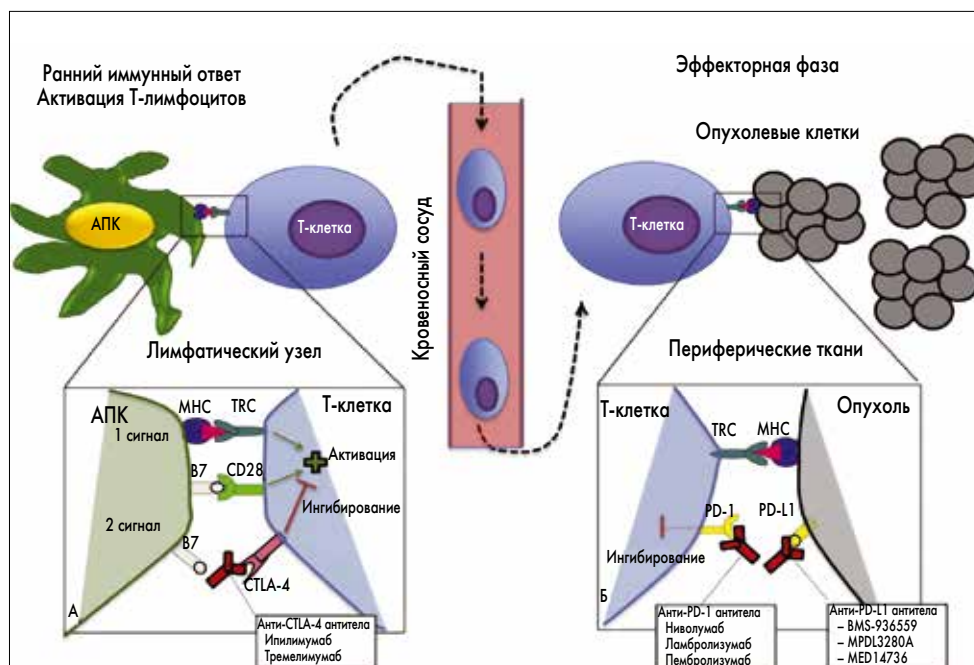


Рис. 2. Фаза раннего иммунного ответа и эффекторная фаза противоопухолевого иммунитета в контексте механизма действия инновационных иммуномодулирующих препаратов моноклональных антител (C. Kyi et al. [17])

приводит к активации Т-киллера и реализации противоопухолевого цитотоксического ответа. Если Т-лимфоцит распознает опухоль, но не получает ко-стимуляционного сигнала, то переходит в состояние анергии (функциональной бездеятельности). Так формируется приобретенная иммунная толерантность к опухоли, способствующая прогрессированию неоплазии. Если же вместо ко-стимулирующего сигнала Т-лимфоцит получает коингибирующий стимул, то иммунокомпетентная клетка может погибнуть путем апоптоза [21].

Клетки злокачественных новообразований часто экспрессируют такие коингибиторные молекулы для формирования иммунорезистентности. Это приводит к развитию специфического клеточного иммунодефицита к опухоли из-за избирательного подавления или гибели опухоль-специфических Т-лимфоцитов. Напротив, блокада коингибиторных молекул, таких как CTLA-4 (4-й антиген цитотоксических Т-лимфоцитов), PD-1 (рецептор программированной смерти 1 типа) и LAG3 (лимфоцит-активационный ген 3), равно как и стимуляция ко-стимулирующих молекул GITR (индуцированный кортикостероидами рецептор к фактору некроза опухоли), OX40 и 4-1BB, могут усиливать Т-клеточный ответ против опухоли (рис. 1) [20].

Молекулы CTLA-4 и PD-1 функционируют на разных этапах иммунного ответа против опухоли. Так, CTLA-4 (CD152) ослабляет раннюю активацию наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти в лимфоидных органах при связывании с CD80 (B7-1) или CD84 (B7-2), в то время как молекула PD-1 (CD279) вовлечена в модуляцию Т-клеточной активности в завершающую фазу иммунного ответа в периферических тканях, включая место расположения опухоли, путем взаимодействия со специфическими лигандами PD-L1 (B7-H1, или CD274) и PD-L2 (B7-DC, или CD273) (рис. 2) [25].

Высокая экспрессия PD-1 на ЛИО, равно как и наличие PD-L1 на клетках различных опухолей, позволяющая считать этот путь важным в реализации феномена уклонения неоплазии от иммунного ответа. PD-L1 и PD-L2 экспрессируются на поверхности многих опухолей человека, включая урологические неоплазии, рак яичника, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, поджелудочной железы и желудка, а также меланому, глиобластомы и рак легкого. Такие молекулы идентифицированы на некоторых

гематологических новообразованиях — хронической лимфоме, первичной медиастинальной В-клеточной лимфоме, ангиоиммунобластической Т-клеточной лимфоме, множественной миеломе, остром миелоидном лейкозе, хроническом лимфоцитарном лейкозе и Т-клеточных лимфомах у взрослых [29].

Уровень экспрессии PD-L1 коррелирует с прогнозом при указанных опухолях. Это подтверждает представления о том, что выработка PD-L1 является ключевым механизмом уклонения неоплазии от иммунного надзора. Так, карцинома почки и рак яичника характеризуются неблагоприятным прогнозом в случае экспрессии PD-1 и PD-L1 [12]. В другом исследовании показано, что появление PD-1 на поверхности ЛИО при меланоме ассоциировано с критическим нарушением функциональной активности CD8+ Т-лимфоцитов [1].

Блокирование взаимодействия в системе PD-1/PD-L1 и PD-1/PD-L2 может быть многообещающим объектом иммунотерапевтических вмешательств, направленных на устранение избирательной супрессии специфического клеточного иммунного ответа в опухолевом микроокружении. Таким образом, неоплазии, использующие экспрессию молекул PD-L1 и PD-L2 для выживания путем уклонения от иммунного ответа, являются потенциальными мишенями для пембролизумаба — препарата моноклональных антител к PD-1, обеспечивающего нечувствительность периферических цитотоксических Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, к иммуносупрессивному влиянию неоплазии через молекулы PD-L1 и PD-L2.

Молекула PD-1 экспрессируется шире, нежели CTLA-4. Эта молекулярная структура может появляться на поверхности естественных киллеров и В-лимфоцитов, лимитируя их активность. Поэтому, хотя основной терапевтический эффект пембролизумаба осуществляется благодаря усилению активности опухоль-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, препарат дополнительно усиливает цитотоксический потенциал естественных киллеров и продукцию антител производными В-клеток [6].

Также следует отметить, что PD-L1 может функционировать как лиганд и рецептор в зависимости от текущих условий. При блокаде PD-1 под воздействием пембролизумаба PD-L1 начинает действовать как стимулятор Т-лимфоцитов, в связи с чем иммуносупрессивная активность опухоли парадоксально оборачивается усилением антитуморозного иммунного ответа [29].

Существует 2 основных механизма регуляции PD-L1 опухолевыми клетками: врожденная и адаптивная иммунорезистентность (рис. 3). Некоторые опухоли, например глиобластомы, экспрессируют PD-L1 конститутивно в контексте реализации типичных онкогенных сигнальных путей пролиферации и прогрессии (врожденная иммунорезистентность, не связанная с реализацией иммунного ответа). Это мешает инициации противоопухолевой клеточной иммунной реакции и формированию опухоли-специфических Т-клеток. При адаптивной иммунорезистентности отмечается индуцибельная экспрессия молекулы PD-L1 на опухолевых клетках во время осуществления иммунной агрессии, причем воздействие ИФН-γ, продуцируемого Т-лимфоцитами, является главным предиктором такой экспрессии. При этом иммунный ответ против опухоли реализуется, однако инфильтрирующие неоплазию цитотоксические Т-лимфоциты инактивируются или даже уничтожаются опухолевыми клетками [18]. Применение пембролизумаба позволяет противостоять как врожденной, так и адаптивной иммунорезистентности опухоли, опосредованной экспрессией PD-L1.

Мышиная модель продемонстрировала терапевтический потенциал блокирования оси PD-1 [33]. Мыши с генетически детерминированным дефицитом PD-1 характеризуются более сильным иммунным ответом на опухоль, но и повышенным риском формирования аутоиммунных осложнений по типу дилатационной кардиомиопатии [24] и волчаночно-подобного синдрома [23]. Тем не менее при дефиците PD-1 формируется более мягкий аутоиммунный фенотип по сравнению с дефицитом молекулы CTLA-4.

Моноклональные антитела к CTLA-4 (ипилимумаб) отменяют иммунную толерантность на ранней стадии противоопухолевого иммунного ответа, реализуемой в периферических иммунных органах (лимфатических узлах, селезенке), вызывая значительное ослабление иммунной толерантности. Моноклональные антитела к PD-1 (пембролизумаб) блокируют опухоль-индуцированную анергию и апоптоз специфических цитотоксических Т-лимфоцитов в периферических тканях, включая саму опухоль. Пембролизумаб действует на заключительной, эффекторной фазе иммунного ответа против опухоли, во время которой Т-киллеры непосредственно индуцируют апоптоз или некроз неопластических клеток.

Таким образом, ипилимумаб ингибирует проксимальный, лимфоидный этап формирования иммунной толерантности к опухоли, а пембролизумаб — дистальный, тканевой, реализующийся в непосредственной близости к неоплазии. Эти различия крайне важны для безопасности терапии.

Побочные реакции иммуномодулирующих препаратов моноклональных антител

Ранние исследования показали, что PD-L1 в норме не экспрессируется на здоровых клетках солидных органов, включая молочные железы, толстую кишку, поджелудочную железу, почки, матку, скелетную мускулатуру и легкие, что делает антагонисты PD-1 привлекательными иммунотерапевтическими агентами в плане безопасности лечения.

Хотя результаты клинических испытаний свидетельствуют о безопасности обеих иммунотерапевтических стратегий и их преимуществах перед цитостатическими химиопрепаратами, ипилимумаб

вызывает большее количество побочных эффектов по сравнению с пембролизумабом. Дело в том, что ипилимумаб оказывает более обширное влияние на систему поддержания иммунной толерантности, что приводит к нежелательной отмене анергии некоторых аутореактивных клеток, покоящихся в иммунных органах, и связанной с этим индукции ряда аутоиммунных осложнений. Эти медикаментозно-индуцированные аутоиммунные реакции обычно являются не тяжелыми и купируются при помощи кортикостероидов или блокаторов фактора некроза опухоли, включая инфликсимаб, которые используются при неэффективности стероидов. Тем не менее развитие таких осложнений снижает комплаенс и ухудшает качество жизни онкологических пациентов.

Аутоиммунные реакции встречаются как минимум в 25-30% случаев при использовании ипилимумаба, причем чаще всего развиваются дерматит и колит, несколько реже — пневмонит, гепатит, пангипопитуитаризм и тиреоидит. Применение коротких курсов ипилимумаба с использованием 4 доз препарата по 3 мг/кг каждые 3 недели, одобренное FDA, позволяет сократить удельный вес тяжелых побочных эффектов до 10-15% случаев [32].

При рассмотрении механизма развития аутоиммунных осложнений иммунотерапии следует учитывать, что CTLA-4 и PD-1 экспрессируются на высоком уровне на регуляторных CD4+CD25+ Т-лимфоцитах, которые участвуют в поддержании механизмов периферической иммунной толерантности. Активация этих рецепторов приводит к усилению пролиферации регуляторных Т-клеток и служит профилактикой срыва иммунной толерантности к антигенам собственного организма. Поскольку многие опухоли инфильтрированы регуляторными Т-лимфоцитами, блокада их активности при помощи пембролизумаба позволяет усилить противоопухолевый иммунный ответ, помимо прочего, и путем устранения иммуносупрессии, опосредованной регуляторными Т-лимфоцитами, инфильтрирующими опухоль. Тем не менее параллельное подавление регуляторных Т-клеток периферических иммунных органов, более выраженное при использовании ипилимумаба с проксимальным механизмом действия, способствует срыву иммунной толерантности и индукции аутоиммунных осложнений у некоторых пациентов, получающих иммунотерапию.

Пембролизумаб не воздействует на систему поддержания иммунной толерантности в лимфоидных органах. Этот препарат оказывает прицельное, сосредоточенное влияние на эффекторные цитотоксические Т-клетки, накапливающиеся в периферических тканях, включая ЛИО. Поэтому частота тяжелых побочных эффектов, требующих применения стероидов, не превышает 13-14% даже при проведении длительных курсов терапии [2]. При этом пембролизумаб отменяет опухоль-индуцированный апоптоз специфических Т-киллеров, распознающих опухолевые антигены, то есть купирует вторичный дефицит специфического клеточного иммунитета, лежащий в основе прогрессирования злокачественного новообразования. Данный эффект не позволяет опухоли ускользнуть от иммунного ответа и создает условия для реализации эффективной клеточной цитотоксической реакции против неоплазии.

Продолжение на стр. 46.

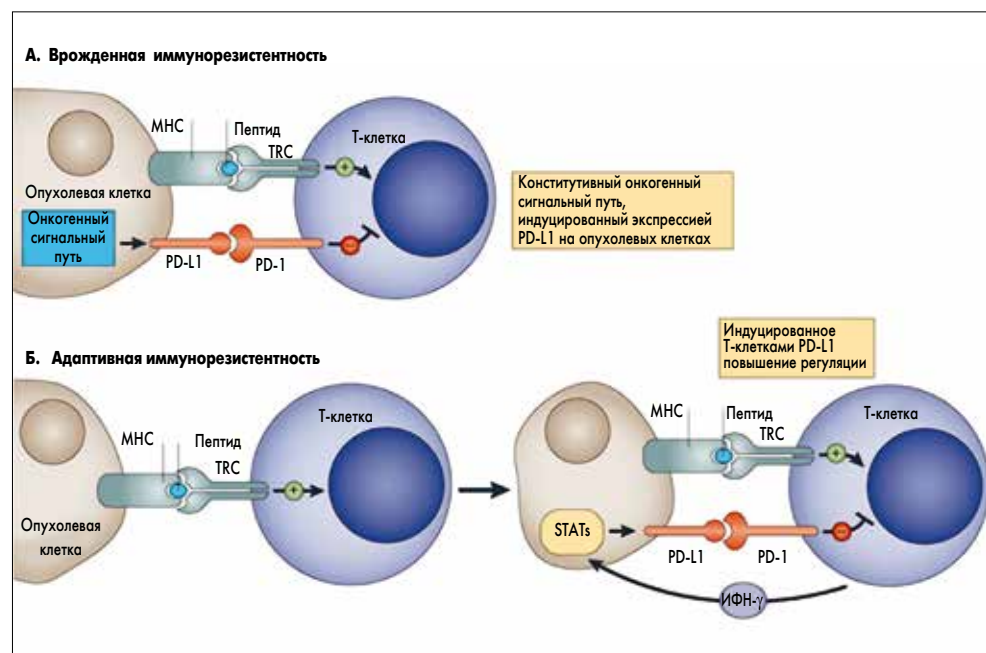


Рис. 3. Механизмы врожденной и адаптивной иммунорезистентности опухолей, основанные на взаимодействии в системе PD-1/PD-L1 и PD-1/PD-L2 (D.M. Pardoll [25])

Прорыв в иммунотерапии опухолей: возможности пембролизумаба

Продолжение. Начало на стр. 43.

Пембролизумаб не наделен свойствами цитостатика и не разрушает опухоль непосредственно, что позволяет избежать ряда тяжелых побочных эффектов. Этот препарат устраняет вызванный опухолью иммунодефицит, а разрушение опухоли и профилактику метастазов осуществляет иммунная система организма.

Результаты клинических испытаний

Ипилимумаб успешно прошел двойные слепые плацебо-контролируемые исследования у пациентов с меланомой [28]. Пембролизумаб находится на завершающей стадии исследований, посвященных терапии меланомы и рака легких, однако убедительные предварительные результаты позволили уже сейчас внедрить данное лекарственное средство в современные алгоритмы лечения меланомы.

Недавно A. Daud и соавт. представили результаты последнего рандомизированного клинического исследования с участием 411 пациентов с неоперабельной меланомой. В целом общая частота ответов составила 34%, в группе пациентов, не получавших ранее ипилимумаба, — 39%, а в группе ипилимумаба — 29%. В 81% случаев отмечался клинический ответ на иммунотерапию с медианой на уровне 18 мес.

Результаты последнего открытого мультикогортного клинического исследования фазы Ib с участием 665 пациентов с запущенной меланомой показывают, что назначение пембролизумаба ассоциировано с возрастанием общего уровня ответа на терапию на 33%, уровня 12-месячного выживания без прогрессирования на 35% и медианы общего выживания — на 23 мес. Побочные эффекты 3 и 4 степени тяжести отмечались лишь в 14% случаев [27].

Пембролизумаб доказал эффективность при немелкоклеточном раке легкого. Экспрессия PD-1, обнаруженная при иммуногистохимическом анализе образцов ткани опухоли, была информативным предиктором положительного ответа на иммунотерапию, поскольку 67% пациентов с такой экспрессией ответили на лечение, в то время как лишь у 4% лиц без молекул PD-1 отмечался хороший ответ на иммунотерапевтические вмешательства [11]. Повторное лечение антагонистом PD-1 было апробировано у пациента, который ответил на первичный курс иммунотерапии, и это вмешательство привело к 16-месячной ремиссии опухоли. Поэтому есть основания для инициации специальных исследований, посвященных повторным курсам анти-PD-1 иммунотерапии у ответчиков.

Комбинированная терапия при помощи анти-CTLA-4 агента ипилимумаба и ниволумаба, блокирующего PD-1, недавно продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и более сильный терапевтический эффект по сравнению с монотерапией каждым препаратом в специально спланированном исследовании с небольшим количеством участников, причем у 42% пациентов отмечалась редукция опухоли более чем на 80% на протяжении 36 недель терапии, однако удельный вес аутоиммунных осложнений возрос до 73-93% случаев [30]. Пациент с фолликулярной лимфомой положительно ответил на комбинированную терапию пембролизумабом и ритуксимабом без

развития тяжелых побочных эффектов [15]. На данный момент проходит II фаза клинических испытаний подобного комбинированного подхода. Также продолжают исследования I/II фаз комбинированной терапии пембролизумабом и леналидомидом при множественной миеломе и пембролизумабом со стандартной химиотерапией при ряде солидных опухолей, включая рак поджелудочной железы.

Результаты недавнего открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования III фазы с участием 305 пациентов с запущенным PD-L1-положительным немелкоклеточным раком легкого, проведенное M. Reck и соавт., указывают на медиану выживаемости без прогрессирования на уровне 10,3 мес у пембролизумаба и лишь 6 мес у конвенционной химиотерапии. Кроме того, уровень общей 6-месячной выживаемости (80,2 против 72,4%), равно как и чувствительность к лечению (44,8 против 27,8%), были выше у пембролизумаба по сравнению с рекомендуемыми химиотерапевтическими препаратами. При лечении пембролизумабом отмечалось вдвое меньше побочных эффектов 3-5 степени тяжести (26,6 против 53,3% случаев) [26].

Данные открытого рандомизированного когортного клинического исследования II фазы под названием KEYNOTE-021 с участием 123 пациентов с запущенным несквамозным немелкоклеточным раком легких указывают на пользу от добавления пембролизумаба к цитостатикам карбоплатину и пеметрекседу в схеме противоопухолевой терапии. Объективный ответ на проводимое лечение отмечен в 55% случаев в группе с применением пембролизумаба по сравнению с 18% случаев в группе использования только химиотерапевтических агентов (расчетная терапевтическая разница 26%; 95% ДИ 9-42%; $p=0,0016$), хотя количество зарегистрированных побочных эффектов выше 3 степени тяжести оказалось одинаковым в обеих группах наблюдения [18].

Биомаркеры инновационной иммунотерапии

Обнаружение экспрессии PD-L1 при иммуногистохимическом анализе образцов ткани опухоли, полученных при биопсии, является предиктором выраженного положительного ответа на пембролизумаб [11], что открывает возможности для внедрения персонализированной иммунотерапии злокачественных новообразований. Тем не менее показана эффективность PD-1-антагонистов и при PD-L1-отрицательных опухолях. Возрастание абсолютного количества лимфоцитов в крови на 3, 7 и 12 неделе терапии ипилимумабом коррелировало с клиническим улучшением и выживаемостью пациентов. Также показано, что увеличение количества эозинофилов между 2 и 3 инфузией ипилимумаба связано с повышенной выживаемостью участников исследования [5]. Небольшой стартовый размер опухоли (менее 90 мм) ассоциирован с лучшим клиническим ответом на пембролизумаб, хотя препарат был эффективным и при больших по размеру новообразованиях [16]. По уровню ИЛ-17 в сыворотке крови на 7 неделе терапии можно предсказать развитие колита во время применения ипилимумаба [3]. Также следует учитывать, что у пациентов с анамнезом аутоиммунных заболеваний чаще развиваются побочные

реакции иммуномодулирующей иммунотерапии.

Заключение

Блокада взаимодействия в системе PD-1/PD-L1 и PD-1/PD-L2 при помощи иммуномодулирующего препарата моноклональных антител пембролизумаба является многообещающей инновационной стратегией лечения злокачественных новообразований человека. На сегодняшний день пембролизумаб одобрен FDA для лечения метастатической меланомы в I-й линии терапии, немелкоклеточного рака легкого при высокой экспрессии PD-L1 в I-й линии, плоскоклеточного рака головы и шеи при прогрессии на платинумсодержащей химиотерапии.

Иммуногистохимическое определение экспрессии PD-L1 в ткани опухоли — эффективный способ отбора пациентов, которые потенциально ответят на иммунотерапию. Это открывает возможности для персонализированной терапии в онкологии.

Инновационность подхода обусловлена самой философией иммунотерапии опухоли, заключающейся не в прямом разрушении опухолевых клеток под воздействием препарата, неизбежно сопровождающемся рядом тяжелых побочных эффектов, а в устранении ключевого механизма опухоль-индуцированной иммуносупрессии, при помощи которого неоплазия уклоняется от иммунного надзора. При этом осуществляется минимальное вмешательство в деятельность организма человека, позволяющее реализовать естественному механизму противоопухолевой защиты, сформированному в процессе миллионов лет эволюционного развития человеческого вида. Успехи инновационной иммунотерапии в онкологии открывают ошеломляющие и поистине вдохновляющие перспективы эффективного, безопасного и, главное, патофизиологически обоснованного лечения злокачественных новообразований человека.

Литература

- Ahmadzadeh M., Johnson L.A., Heemskerk B. et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired // *Blood*. — 2009. — Vol. 114(8). — P. 1537-1544.
- Berger R., Rotem-Yehudar R., Slama G. et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14. — P. 3044-3051.
- Callahan M.K., Yang A., Tandon S. et al. Evaluation of serum IL-17 levels during ipilimumab therapy: Correlation with colitis // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29, abstr. 2505.
- Deeks E.D. Nivolumab: a review of its use in patients with malignant melanoma // *Drugs*. — 2014. Vol. 74. — P. 1233-1239.
- Delyon J., Mateus C., Lefeuvre D. et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival // *Ann. Oncol.* — 2013. — Vol. 24. — P. 1697-1703.
- Faroni D. et al. New monoclonal antibodies against B-cell antigens: possible new strategies for diagnosis of primary cutaneous B-cell lymphomas // *Immunol. Lett.* — 2011. — Vol. 134. — P. 157-160.
- Faraone V., Arsena A., De Pasquale M.C. Purified human IgG administration, after chemotherapy, to patients with colorectal carcinoma // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* — 1993. — Vol. 39(1). — P. 37-39.
- Fishman P., Bar-Yehuda S., Shoenfeld Y. IVIg to prevent tumor metastases // *Int. J. Oncol.* — 2002. — Vol. 21(4). — P. 875-880.
- Galluzzi L., Kroemer G., Eggermont A. Novel immune checkpoint blocker approved for the treatment of advanced melanoma // *Oncoimmunology*. — 2014. — Vol. 3(11). — e967147.
- Galluzzi L., Vacchelli E., Bravo-San Pedro J.M. et al. Classification of current anticancer immunotherapies // *Oncotarget*. — 2014. — Vol. 5(24). — P. 12472-12508.
- Garon E.B., Balmanoukian A., Hamid O. et al. MK-3475 monotherapy for previously treated non-small cell lung cancer: preliminary safety and clinical activity // *Clin. Cancer Res.* — 2014. — Vol. 20. — abstract nr A20.
- Hamanishi J., Mandai M., Iwasaki M., Okazaki T. et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human

- ovarian cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104(9). — P. 3360-3365.
- Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369(2). — P. 134-144.
- Henick B.S., Herbst R.S., Goldberg S.B. The PD-1 pathway as a therapeutic target to overcome immune escape mechanisms in cancer // *Expert. Opin. Ther. Targets*. — 2014. — Vol. 18(12). — P. 1407-1420.
- Herbst R.S., Gordon M.S., Fine G.D. et al. A study of MPDL3280A engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors // *ASCO Meeting Abstract*. — 2013. — Vol. 31. — 3000.
- Joseph R.W., Elssaïss-Schaap J., Wolchok J.D. et al. Baseline tumor size as an independent prognostic factor for overall survival in patients with metastatic melanoma treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 32, abstr. 3015.
- Kyi C., Postow M.A. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy // *FEBS Lett.* — 2014. — Vol. 588(2). — P. 368-376.
- Langer C., Gadgeel S.M., Borghaei H. et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study // *Lancet Oncology*. — 2016. — Oct. 9 [Epub ahead of print].
- Ludvigsson J.F., Neovius M., Ye W., Hammarstrom L. IgA deficiency and risk of cancer: a population-based matched cohort study // *J. Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 35(2). — P. 182-188.
- Luke J.J., Ott P.A. PD-1 pathway inhibitors: the next generation of immunotherapy for advanced melanoma // *Oncotarget*. — 2015. — Vol. 6(6). — P. 3479-3492.
- Montaz P., Postow M.A. Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway // *Pharmacogenomics Pers. Med.* — 2014. — Vol. 7. — P. 357-365.
- Murie-Fernandez M., Gurpide A., de la Cruz S., de Castro P. Total remission of thymus carcinoma after treatment with intravenous immunoglobulin // *Clin. Transl. Oncol.* — 2006. — Vol. 8(9). — P. 697-699.
- Nishimura H. et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor // *Immunity*. — 1999. — Vol. 11. — P. 141-151.
- Nishimura H. et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice // *Science*. — 2001. — Vol. 291. — P. 319-322.
- Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // *Nat. Rev. Cancer*. — 2012. — Vol. 12(4). — P. 252-264.
- Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2016. Oct. 8 [Epub ahead of print].
- Ribas A., Hamid O., Daud A. et al. Association of Pembrolizumab with tumor response among patients with advanced melanoma // *JAMA*. — 2016. — Vol. 315(15). — P. 1600-1609.
- Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial // *Lancet*. — 2014. — Vol. 384. — P. 1109-1117.
- Thompson R.H. et al. B7-H1 glycoprotein blockade: a novel strategy to enhance immunotherapy in patients with renal cell carcinoma // *Urology*. — 2005. — Vol. 66. — P. 10-14.
- Wolchok J.D. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369. — P. 122-133.
- Wolchok J.D., Neyns B., Linette G. et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study // *Lancet Oncol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 155-164.
- Yervoy® (ipilimumab) prescribing information. Princeton, NJ, USA: 2013. Bristol-Myers Squibb Company. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_yervoy.pdf
- Zeng J. et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — Vol. 2013. — Vol. 86. — P. 343-349.

В Украине пембролизумаб зарегистрирован под торговым наименованием Китруда® и показан для лечения меланомы (нерезектабельной или метастатической) в виде монотерапии, а также для лечения локально прогрессирующего или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых, у которых опухоль экспрессирует PD-L1 и которые получали ранее как минимум один курс химиотерапии. Пациенты с *EGFR*- либо *ALK*-положительными мутациями также должны получать плановую терапию при этих мутациях до начала лечения препаратом Китруда®.

Настоящая информация предоставлена компанией MSD в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту(-ам), может не совпадать с инструкцией по применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации, до назначения.

ONCO-1205186-0000



Оценка эффективности метода гипертермической химиоперфузии в лечении больных с колоректальным раком, осложненным перитонеальным канцероматозом

В рамках проведения IV Съезда колопроктологов Украины, который проходил 26-28 октября в г. Киеве, был представлен интересный практический опыт выполнения внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии у больных с колоректальным раком (КРР), осложненным перитонеальным канцероматозом. От коллектива авторов выступил заведующий хирургическим отделением клиники Одесского национального медицинского университета, врач-хирург высшей категории Дмитрий Николаевич Осадчий.

Лечение больных с рецидивами злокачественных новообразований и канцероматоза брюшной полости в настоящее время остается одной из наиболее актуальных и серьезных проблем онкологии, поскольку является основной причиной недостаточно хороших результатов хирургического вмешательства, в том числе после операций с максимальным удалением опухолевой массы.

Развитие местного рецидива — основная причина высокой смертности больных со злокачественными новообразованиями брюшной полости. В большинстве случаев прогрессирование заболевания заключается в развитии внутрибрюшного рецидива канцероматоза брюшины, что обуславливает неблагоприятный результат с дальнейшим летальным исходом.

Докладчик напомнил: традиционно принято считать, что наличие канцероматоза у пациентов с КРР ухудшает прогноз общей выживаемости (ОВ), и перспективы лечения этих больных достаточно ограничены. Но в настоящее время достигнут определенный прогресс в терапии метастазов различных локализаций, что позволило в целом улучшить результаты лечения. У больных с перитонеальным канцероматозом в большинстве случаев используются различные схемы химиотерапии, которые не могут считаться максимально эффективными (показатель ОВ составляет не более 15-20 мес). В связи с этим стандартным подходом для данной категории больных является хирургическое лечение.

Современная концепция циторедуктивной хирургии основывается на том, что консервативная противоопухолевая терапия малоэффективна при наличии большой остаточной опухоли, но потенциально может способствовать излечению пациента с микроскопическими очагами болезни. Согласно принятому на сегодняшний день определению циторедуктивного вмешательства — это максимально возможное удаление опухолевой массы (первичной и метастатической), предпочтительно до остаточной опухоли в виде микрометастазов (Wong, De Cosse, 1990).

Д.Н. Осадчий подробно рассказал о факторах, от которых зависит перспектива лечения больных с КРР, осложненным перитонеальным канцероматозом. При любой онкологической ситуации следует рассматривать в первую очередь распространенность злокачественного процесса. Таким образом, специалист оценивает состояние всей брюшной полости, которая делится на двенадцать локализаций, и в зависимости от объема поражения рассчитывается индекс канцероматоза — сумма баллов измерения

очагов поражения. Соответственно, после проведенных расчетов определяется перспективность лечения. При небольшом индексе канцероматоза (до 10) медиана ОВ составляет 48 мес, при большем индексе канцероматоза (более 20) медиана ОВ существенно ниже — до 27 мес. Докладчик отметил, что при планировании хирургического лечения необходимо очень тщательно проводить отбор пациентов.

Оптимальным является выбор больных с индексом канцероматоза менее 12. При выборе пациентов с индексом канцероматоза более 17 эффективность лечения снижается, и значение медианы ОВ не отличается от соответствующего показателя пациентов, которые не подвергались хирургическому вмешательству.

Критерии отбора зависят от степени распространенности патологического процесса, индекса канцероматоза, отсутствия региональных метастазов, биологических свойств опухоли, возможности ответа на химиотерапию, способности пациента перенести такую операцию и технических возможностей медицинского центра, который предоставляет это лечение.

В докладе был рассмотрен показатель, который позволяет оценить прогноз заболевания у данной категории пациентов после оперативного лечения, — оценка полноты циторедукции от 0 до 3 в зависимости от размеров остаточных опухолевых очагов. При полной циторедукции медиана ОВ составляет около 40 мес, при больших очагах — всего 5 мес, что доказывает бесперспективность хирургического лечения. Авторы установили, что при полной циторедукции возможно достичь пятилетней выживаемости пациентов, при неполной циторедукции в зависимости от размера очагов можно осуществить оценку выживаемости. Докладчик уточнил, что важным фактором в проведении лечения является гипертермическая перитонеальная химиотерапия, так как невозможно в процессе циторедуктивной операции удалить все очаги, которые и являются причиной повторного канцероматоза в будущем. Проведение гипертермической перитонеальной химиоперфузии представляет собой длительную (30-90 мин) интраперитонеальную перфузию брюшной полости растворами, содержащими цитотоксические агенты, при температуре, превышающей физиологическую норму (41-43 °C), что позволяет достичь максимальной эффективности препарата.

Цель проведения гипертермической перитонеальной химиоперфузии — фармакологическое удаление микроскопических опухолевых очагов, неизбежно

остающихся после хирургического удаления опухоли (макроскопической циторедукции). При этом используются такие химиопрепараты: цисплатин, доксорубин, митомицин С, иринотекан и оксалиплатин. Механизм действия заключается в вымывании свободных опухолевых клеток (а также сгустков крови, лимфы, на которых эти клетки могут фиксироваться) потоком циркулирующей жидкости и в противоопухолевом влиянии цитостатиков. Повышение температуры раствора позволяет ему более глубоко проникать в ткани, увеличивая тем самым площадь действия. С другой стороны, температура 42-44 °C сама по себе вызывает повреждение и гибель опухолевых клеток (из-за особенностей их метаболизма). Гипертермия также увеличивает степень проникновения цитостатического препарата в брюшину.

Авторы определили следующие значимые преимущества этого метода:

- уменьшенная системная абсорбция цитотоксических химиопрепаратов через гематоперитонеальный барьер, что приводит к уменьшению системной токсичности;

- возможность использовать гораздо более высокие, а потому более эффективные концентрации цитотоксических химиопрепаратов;

- возможность локального введения препарата при высокой температуре и увеличении как его цитотоксической активности, так и проникновения в глубокие клеточные слои (глубиной до 3 мм).

В ходе анализа концентрации цитостатиков в плазме и перитонеальной жидкости установлено, что при интраперитонеальном введении в плазму наблюдается минимальная концентрация цитостатиков, при внутривенном она значительно выше.

Сочетание циторедуктивной хирургии и гипертермической перфузии позволяет повысить выживаемость данной категории больных до 48%.

В клинике Одесского национального медицинского университета для гипертермической химиоперфузии использовался аппарат Performer HT. Это наиболее передовая, простая в применении и безопасная система для проведения процедуры гипертермической перфузии, созданная для интраперитонеальной и интраплевральной гипертермической перфузии и изолированной (части тела или конкретных органов) гипертермической перфузии. Аппарат состоит из двух насосов, нагревательных датчиков и программного обеспечения, которое позволяет проводить эту процедуру автоматически и максимально безопасно для пациента. При выполнении этой процедуры пациенту вводится система дренажей во внутрибрюшную полость,

циркуляция осуществляется в закрытом контуре.

В период с февраля 2016 года была проведена терапия у 29 пациентов с канцероматозами различной этиологии, из них 9 больных КРР, 15 — раком яичников, 1 пациент с лейомиосаркомой тела матки, 1 больной раком желудка и 3 пациента с мезотелиомой брюшины. У 5 больных КРР была проведена паллиативная терапия при метастатических асцитах с помощью лапароскопии и осуществлялась перфузия в замкнутом контуре. Циторедуктивная операция в сочетании с гипертермической перфузией была выполнена у 4 пациентов. У 2 больных была проведена передняя резекция прямой кишки, у 1 пациента — резекция сигмовидной кишки и у 1 больного — правосторонняя гемиколэктомия, перитонэктомия, оментэктомия. Скорость перфузии составляла 0,5 л/мин, рабочий объем жидкости — примерно 5 л при объеме в брюшной полости пациента до 3,5-4 л.

Авторы не наблюдали выраженных осложнений от проведенного лечения, хотя количество пациентов было относительно небольшим.

Выполнение гипертермической перфузии не сопровождалось явлениями системной токсичности, отмечались умеренно выраженная тошнота и рвота, которые легко купировались с помощью стандартной терапии.

Таким образом, гипертермическая химиоперфузия может проводиться как самостоятельно, так и одновременно с выполнением циторедуктивной операции. Рассчитывать на положительный эффект от применения данного метода лечения можно лишь в тех случаях, когда учтены все возможные противопоказания. В их числе: наличие множественных отдаленных экстраперитонеальных метастазов (в костях, в тканях головного мозга, в легких и т.д.), массивное обсеменение опухолево-перерожденными листками брюшины, вовлечение в онкологический процесс аорты и прочих жизненно важных структур, а также выраженное общее ухудшение соматического состояния больного.

В рамках дискуссии после доклада специалисты обсуждали некоторые детали, в частности фармакоэкономические аспекты химиоперфузии, необходимое количество расходных материалов, число необходимых процедур для пациентов.

Интраоперационная внутриполостная гипертермическая химиоперфузия является безопасным и высокоэффективным методом хирургического лечения в сложных случаях, не увеличивает частоту развития осложнений и побочных эффектов и может быть применена не только в специализированных онкологических центрах, но и в хирургических отделениях общей лечебной сети.

Подготовила **Снежана Галустова**

3

Особенности терапии рефрактерных форм лимфомы Ходжкина

Успех лечения пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) зависит от ряда факторов, которые четко определены для больных с впервые установленным диагнозом, таких как: стадия и объем опухоли, наличие или отсутствие В-симптомов и экстралимфатических очагов, а также параметры крови (СОЭ) [1]. Для пациентов со стадиями 1А или 2А без факторов риска прогноз заболевания настолько хорош, что в настоящее время обсуждается возможность минимизировать химиотерапию, при этом поддерживая высокий процент излечения, так как вероятность смерти больных с наилучшим прогнозом выше от последствий терапии, чем от лимфомы. Согласно данным публикаций, около 10% пациентов с распространенными стадиями заболевания не достигают полной ремиссии в ходе терапии первой линии и от 20 до 30% ответивших больных будут иметь рецидив [2, 3]. Неудача первичной терапии значительно ухудшает прогноз. Выбор последующей терапии должен осуществляться с учетом прогностических факторов.



И.С. Коренькова

Прогностические факторы

Первично рефрактерные больные

Пациенты с первично рефрактерным течением, определяемым как отсутствие ответа, прогрессирование на фоне первичной терапии или в течение 90 дней после ее завершения и/или персистенция ПЭТ¹-позитивной резидуальной массы (с использованием 5-балльной шкалы Deauville для интерпретации результатов ПЭТ-КТ²), составляют приблизительно 5% при локализованной опухоли и около 10% — при диссеминированной [4]. Прогноз у этих больных крайне неблагоприятный. При применении стандартной терапии шансы выжить составляют от 0 до 8% [5, 6]. Выживаемость чаще зависит от того, сможет ли пациент перенести интенсивную химиотерапию (ХТ) и аутологичную или аллогенную трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток. По данным ретроспективного анализа базы данных Немецкой группы по изучению ЛХ (GHSG), проведенного для определения прогностических факторов и оценки результатов терапии у пациентов с первично прогрессирующим заболеванием, только в 34% (70 из 206) проанализированных случаев больные смогли получить высокодозовую химиотерапию (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток (АТСКГК) [7]. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов, перенесших ВДХТ с АТСКГК, составила 31%, и общая выживаемость (ОВ) — 43%. При этом 5-летняя ВБП в группе в целом (у получивших и не получивших ВДХТ) была только 17%, а ОВ — 26%.

По результатам мультивариантного анализа низкий статус по шкале Карновского на момент прогрессирования, возраст >50 лет и невозможность достичь временной ремиссии в ходе сальвадж-терапии были значимыми прогностическими факторами для ОВ. При отсутствии этих факторов риска 5-летняя выживаемость составила 55% по сравнению с 0 при наличии всех трех прогностически неблагоприятных факторов. Плохое общее состояние, быстрое прогрессирование ЛХ, связанная с лечением токсичность, невозможность выполнить коллекцию стволовых гемопоэтических клеток (СГК) не позволяют большинству больных проходить ВДХТ.

Рецидивы ЛХ

Пациенты с рецидивом классической ЛХ имеют несколько лучший прогноз. До эры интенсивных реиндукционных режимов прогнозируемая 20-летняя выживаемость пациентов с ранним рецидивом (<12 мес после завершения первичной терапии) составляла 11%, а с поздним рецидивом (>12 мес после первичной терапии) — 22% [5]. Только 80% пациентов с поздним рецидивом достигнут второй ремиссии [5]. В большом ретроспективном анализе 422 пациентов с рецидивом ЛХ, проведенном GHSG, клиническими факторами плохой 5-летней выживаемости были: время до рецидива (3-12 мес после завершения первичной терапии), стадия в рецидиве (III или IV) и анемия в рецидиве (<105 г/л у женщин и <120 г/л у мужчин) [8]. ВБП была 45, 32 и 18% у больных с 0, 1, 2 или 3 факторами риска соответственно. Причем все пациенты получили стандартные режимы сальвадж-терапии и ВДХТ с АТСКГК. По данным ряда исследований, дополнительное прогностическое значение имеют наличие экстранодального очага [9, 10] и В-симптомов в рецидиве. Moskowitz и соавт. (2001) использовали 3-факторную шкалу: 1 — ранний рецидив, 2 — наличие экстранодального очага

и 3 — В-симптомы в рецидиве. Все пациенты получили сальвадж-терапию по схеме ICE (ифосфамид, этопозид, карбоплатин), 2 цикла и ВДХТ с АТСКГК. Пациенты с 0 или 1 неблагоприятным фактором имели бессобытийную выживаемость (БСВ) и ОВ 83 и 90% соответственно. Показатели БСВ и ОВ составили у пациентов с двумя факторами риска только 27 и 57% и с тремя факторами риска — 10 и 25% [10].

Резюмируя сказанное, можно сделать вывод, что клиническими факторами плохого прогноза перед сальвадж-терапией считают первичную химиорезистентность, ранний рецидив, стадию заболевания, наличие В-симптомов и клинический статус больного.

Ответ на сальвадж-терапию перед ВДХТ

Наличие рефрактерности к сальвадж-терапии предполагает крайне неблагоприятный прогноз [18, 19]. Так, в серии исследований с участием 494 пациентов, которым была выполнена ВДХТ с АТСКГК, представленных Sureda и соавт. в 2001 году, состояние больных и число линий терапии до трансплантации являлись основными факторами прогноза. Прогноз у пациентов с полной ремиссией был существенно лучше по сравнению с больными, у которых оставалась визуализируемая опухоль. Пятилетняя БСВ у больных с полной ремиссией была 63,2%, а у пациентов с резидуальной опухолью перед ВДХТ — 32,2%. Пациенты с рефрактерным рецидивом и первично рефрактерным течением заболевания имели наихудшую выживаемость (26 и 13% соответственно). ОВ также зависела от ремиссионного статуса и числа линий терапии перед трансплантацией [20].

Ответ на терапию второй линии является в настоящее время одним из основных факторов отбора пациентов для ВДХТ.

Появление новых технологий функциональной визуализации позволило точнее оценивать статус заболевания и прогноз для пациента. Отсутствие метаболически активной опухоли по данным ПЭТ/КТ после сальвадж-терапии на сегодня считается хорошим прогностическим индикатором результатов ВДХТ с АТСКГК с прогнозом 3-5-летней ВБП более 70% [21, 22, 23, 24]. Остаточное накопление опухолью радиофармпрепарата после проведенной сальвадж-терапии связано с худшим прогнозом ВДХТ, даже если трансплантация проводится пациентам, достигшим как минимум частичного ответа с учетом обычных КТ-критериев (25-30% 5-летняя ВБП). Таким образом, 55-60% больных с частичным ответом перед ВДХТ по данным КТ будут иметь ФДГ-активную опухоль после одной линии сальвадж-терапии [22].

В 2012 г. были опубликованы результаты большого исследования II фазы, где оценивалась роль промежуточного ПЭТ-исследования у химиочувствительных больных с рецидивом или рефрактерным течением ЛХ. Пациенты, достигшие нормализации ПЭТ после двух циклов сальвадж-терапии по схеме ICE, получали ВДХТ с АТСКГК. Пациенты, у которых после рестадирования сохранялась позитивная ПЭТ, получали дополнительно терапию по схеме GVD (гемцитабин, винорельбин и липосомальный доксорубин), 2 цикла, и при отсутствии прогрессирования заболевания — ВДХТ с АТСКГК. У 50% больных, получавших GVD, был достигнут полный метаболический ответ (ПЭТ-негативность). Выживаемость больных, у которых, по данным ПЭТ, наблюдалась полная ремиссия, составила более 80% как после одного, так и после двух проведенных сальвадж-режимов. Только 28,8% ПЭТ-позитивных больных имели длительную выживаемость. По мнению авторов, пациенты, не достигшие негативного ПЭТ-статуса после двух

линий сальвадж-терапии, должны получать экспериментальное лечение, включая немиелоаблятивную аллогенную трансплантацию [25].

Рецидивы в зоне проведения лучевой терапии

Рецидив в зоне лучевой терапии перед ВДХТ также существенно влияет на выживаемость: только 22% пациентов с таким рецидивом не имели прогрессии по сравнению с 54% больных без рецидива в поле лучевой терапии [26].

В таблице 1 представлены прогностические факторы, которые упоминаются в опубликованных литературных источниках, у пациентов с рефрактерным течением, рецидивом ЛХ и перед ВДХТ.

Таблица 1. Факторы прогноза у пациентов с рефрактерным течением, рецидивом ЛХ и перед трансплантацией

Больные		
Рефрактерные	С рецидивами	Перед аутологичной трансплантацией СГК
Плохой клинический статус [7, 8, 10-14] Возраст >50 лет [7] Невозможность достичь временной ремиссии [7] В-симптомы [10] Стадия III-IV (IV: Martin) [10-13]	Время до рецидива <1 года [8, 10, 13-15] Стадия III-IV (IV: Lohri, Martin) [8, 10, 11, 13, 15] Анемия [8] В-симптомы [10, 15] Плохой клинический статус [14]	Ранее нелеченный рецидив [14] Ответ на химиотерапию [11] Низкий уровень альбумина в сыворотке крови [16] Анемия [16] Возраст [16] Лимфоцитопения [16] В-симптомы [17] Экстранодальное вовлечение [17] Время до рецидива <1 года [17] Состояние болезни на момент трансплантации [12] Рецидив в зоне лучевой терапии [12]

Таким образом, наличие остаточной опухоли после сальвадж-терапии, время до рецидива, продвинутая стадия и клинический статус больного считаются основными негативными прогностическими факторами перед ВДХТ. Выделяют и другие: экстранодальное вовлечение, В-симптомы, рефрактерное заболевание, продолжительность первой ремиссии, проведенную ранее лучевую терапию и др.

Подходы к лечению

Роль стандартной терапии. Обычная ХТ практически не обладает куративным потенциалом при рефрактерном течении или раннем рецидиве ЛХ [5, 27]. Ее роль сводится к решению двух основных задач: достигнуть максимальной редукции опухоли перед ВДХТ/АТСКГК и эффективно мобилизовать стволовые кроветворные клетки в периферическую кровь для их дальнейшей коллекции и использования после ВДХТ. Более того, обычная ХТ используется в лечении больных, которым не рекомендуется проведение ВДХТ ввиду возраста или наличия противопоказаний. В некоторых случаях очень позднего локализованного рецидива при условии отсутствия негативных факторов прогноза лечение может быть ограничено проведением стандартной химио- и/или лучевой терапии.

Так как состояние больного перед ВДХТ с АТСКГК служит наиболее важным фактором конечного результата терапии, целью предтрансплантационной терапии является достижение ремиссионного статуса заболевания или минимально детектируемой опухоли без избыточной токсичности.

Преимущества аутологичной трансплантации перед стандартной ХТ. Преимущества ВДХТ с АТСКГК перед стандартной терапией у пациентов с химиочувствительным

¹ ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

² КТ — компьютерная томография.

рецидивом и рефрактерным заболеванием наиболее наглядно были продемонстрированы в исследованиях Британской группы по изучению лимфом и Европейской группы трансплантации крови и костного мозга (ЕВМТ) [28, 29].

В первом исследовании пациенты получали стандартную терапию по схеме mini-BEAM или высокодозовый режим BEAM с АТСКГ; актуаральная 3-летняя выживаемость была значительно лучше у пациентов, получивших ВДХТ (53 против 10%). В исследовании ЕВМТ пациенты с рецидивом были рандомизированы в группы, получавшие 4 цикла mini-BEAM+dexamethasone (dеха-mini-BEAM) или 2 цикла dеха-mini-BEAM с последующей ВДХТ по схеме BEAM и АТСКГ. Финальный анализ продемонстрировал значительно лучшую ВБП в группе BEAM+АТСКГ (55 против 34%).

Был проведен и ряд других нерандомизированных исследований, сравнивавших обычную сальвадж-терапию и ВДХТ. Так, по опыту Стэндфордской группы [30], 4-летняя ВБП составила 52% в группе получивших трансплантацию и 19% в группе стандартной химиотерапии. Исследование French Transplant Registry [31] продемонстрировало 6-летнюю ВБП 25% у пациентов после трансплантации и 0 у тех, кто ее не получал. Благодаря выявлению в последние годы четкой тенденции к уменьшению смертности, связанной с трансплантацией, ВДХТ с АТСКГ стала стандартом терапии больных с рецидивом или рефрактерным течением ЛХ. Аутооттрансплантация является терапией выбора независимо от продолжительности первой ремиссии.

Результаты АТСКГ при рефрактерном течении заболевания менее обнадеживающие. Данные терапии 64 химиорезистентных пациентов (достигнутый ответ меньше, чем частичная ремиссия) продемонстрировали 5-летнюю ВБП 17%, а ОВ – 31% [32].

Тандемная аутологичная трансплантация. Такая трансплантация на сегодняшний день считается экспериментальной, и ее роль пока не определена.

Роль аллогенной трансплантации. Рецидив заболевания – наиболее частая причина неудачного исхода АТСКГ. Большинство рецидивов происходят в течение первого года после аутологичной трансплантации [33]. Медиана выживаемости после рецидива, как правило, менее 2 лет, и ответ на последующую сальвадж-терапию является самым важным фактором прогноза. Аллогенная трансплантация наряду с прямым противоопухолевым эффектом ХТ может обеспечить адаптивный иммунный ответ благодаря реакции «трансплантат против лимфомы». Число аллогенных трансплантаций при ЛХ в последние годы растет, но все еще остается относительно невысоким. В Европе в последние годы выполняется около 400 аллотрансплантаций в год. При этом летальность, связанная с трансплантацией, остается высокой (22-61%) и число выживших пациентов невелико [34-36]. Факторы, прогнозирующие ответ на аллогенную трансплантацию, включают химиочувствительность и продолжительность ответа на аутологичную трансплантацию [37]. Трехлетняя ВБП после кондиционирующих режимов с редуцированной интенсивностью составляет около 30% [38, 39, 40]. С появлением новых препаратов – моноклональных антител против CD30 (брентуксимаб) и PD-1-ингибиторов, таких как пембролизумаб и ниволумаб, – роль и время проведения аллогенной трансплантации требуют переосмысления.

Таким образом, часть пациентов с неудачным исходом аутологичной трансплантации могут иметь длительный ответ после проведения аллогенной трансплантации, несмотря на относительно высокую смертность и невысокий куративный потенциал. В случае если пациент из группы очень высокого риска молод и имеет совместимого родственного донора, приоритетом может быть выполнение аллогенной, а не аутологичной трансплантации.

Сальвадж-терапия

Сальвадж-терапия с последующей ВДХТ и аутологичной трансплантацией СКГ на данный момент является стандартом терапии и может излечить около 50% пациентов [41].

Цель проведения терапии 2-й линии – максимальная редукция опухоли перед ВДХТ при отсутствии значимой органной токсичности, а также хорошая мобилизационная способность – возможность выполнения адекватной коллекции стволовых гемопоэтических клеток после курса терапии, то есть минимальная токсичность для стволовых кроветворных клеток.

На сегодняшний день существует ряд апробированных химиотерапевтических режимов, используемых для терапии пациентов с рецидивом или рефрактерным течением лимфомы Ходжкина [42, 43]. Основные из них суммированы в таблице 2. Общий ответ (полный и частичный ответ), ранее оцениваемый прежде всего по КТ, составляет

от 70 (n=54) до 90% (n=88), из них полный ответ, по данным разных авторов, достигается у 20-55% больных. Так как рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность режимов сальвадж-терапии, не проводилось, выбор терапии 2-й линии должен основываться на особенностях пациента (нарушение почечной функции, наличие нейропатии, риск развития энцефалопатии и т.д.), предшествовавшей терапии и возможностях отделений, где проводится терапия. Общепринятым является проведение 2-3 циклов сальвадж-режимов до оценки ответа на лечение. Учитывая соотношение риск/польза, проведение 4-го цикла может быть оправданным, если откладывается проведение ВДХТ.

Таблица 2. Режимы химиотерапии 2-й линии при рецидиве классической ЛХ, описанные в опубликованных литературных источниках					
Режим	Количество больных	Общий ответ, %	Полный ответ, %	Смерть	Литература
ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид)	65	88	26	0	Moskowitz et al. (2001), [10]
IVE (ифосфамид, эпирубицин, этопозид)	46	85	37	0	Proctor et al. (2001), [50]
MINE (митоксантрон, ифосфамид, винорельбин, этопозид)	157	75	34	7	Ferne et al. (1995), [14]
ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин)	22	73	41	1	Aparicio et al. (1999), [47]
ASHAP (доксорубицин, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин)	56	70	34	0	Rodriguez et al. (1999), [46]
DHAP (дексаметазон, цитарабин, цисплатин)	102	89	21	0	Josting et al. (2002), [48]
DHAOx (дексаметазон, цитарабин, оксалиплатин)	70	73	43	0	Rigacci et al. (2010), [49]
Mini-BEAM (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан)	44	84	32	0	Colwill et al. (1995), [45]
ДехаBEAM (дексаметазон, кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан)	144	81	27	8	Schmitz et al. (2002), [29]
IVOX (ифосфамид, этопозид, оксалиплатин)	34	76	32	0	Sibon et al. (2011), [51]
IGEV (ифосфамид, гемцитабин, винорельбин)	91	81	54	0	Santoro et al. (2007), [54]
GEM-P (гемцитабин, цисплатин, метилпреднизолон)	21	80	24	0	Chau et al. (2003), [55]
GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин)	23	70	52	0	Baetz et al. (2003), [53]
GVD (гемцитабин, винорельбин, липосомальный доксорубицин)	91	70	19	0	Bartlett et al. (2007), [52]
Бендамустин (NB) Ранее леченные пациенты	34	53	33	0	Moskowitz et al. (2013), [56]

Учитывая, что большинство пациентов получали ранее доксорубицин, использование потенциально кардиотоксичных препаратов группы антрациклинов невозможно, если уже достигнута кумулятивная доза 400 мг/м². Особенно это актуально, если проводилась лучевая терапия на средостение. Химиотерапевтические сальвадж-режимы могут условно быть поделены на поддерживающие стандартные комбинации химиопрепаратов (mini-BEAM и dеха-BEAM) [28, 29, 44, 45], платиносодержащие комбинации (ESHAP, DHAP, ASHAP, DHAOx) [46-49], режимы на основе ифосфамида и этопозид (MINE, ICE, IVE) [10, 14, 50, 51] и гемцитабина (GVD, GDP и IGEV) [52, 53, 54].

В случае недостаточного ответа на первую сальвадж-терапию (не достигнут хотя бы частичный ответ) пациенту может быть предложено проведение второго курса с использованием препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью. Так, по данным британских авторов, 19 пациентам с недостаточным ответом на первый сальвадж-режим – ESHAP (15, т.е. 79%, имели прогрессирование заболевания и 4, т.е. 21%, – стабильное заболевание) был проведен второй сальвадж-режим – mini-BEAM. Из них 12 (63%) достигли

ответа: полного – 47% и частичного – 16%. Из этих 12 больных 10 была проведена трансплантация: восьмерым – аллогенная, двум – аутологичная. Один пациент из этой группы, не ответивший на mini-BEAM, ответил в дальнейшем на монотерапию гемцитабином [57].

Однако интенсивная ХТ перед ВДХТ связана со значительной токсичностью, прежде всего иммуносупрессией; возможными повторными эпизодами фебрильной нейтропении; необходимостью трансфузий продуктов крови, введения колониестимулирующих факторов, колонизации пациентов рефрактерной микрофлорой, а также избыточной органной токсичностью, что может стать причиной развития в посттрансплантационном периоде большего числа осложнений, а в некоторых случаях может препятствовать проведению ВДХТ. С другой стороны, интенсивное химиотерапевтическое лечение может не позволить провести адекватную коллекцию гемопоэтических стволовых клеток для ВДХТ/АТСКГ. Процент неудачных коллекций после проведения сальвадж-терапии составляет около 15% при отсутствии плериксафора [58].

Доказанным является факт, что лучшие результаты ВДХТ и АТСКГ наблюдаются у пациентов с полным анатомическим и/или метаболическим ответом на сальвадж-терапию.

Таргетные препараты

Успехи в понимании биологии опухолевого процесса при ЛХ и идентификация новых таргетных препаратов позволили улучшить терапевтические возможности и снизить токсичность терапии. В последние годы активно изучаются препараты, направленные на поверхностные клеточные антигены, онкогенную зависимость клеток Березовского – Штернберга от активации внутриклеточных сигнальных путей и индукцию иммунного ответа через модуляцию микроокружения (моноклональные антитела, ингибиторы активности гистондеацетилаз, ингибиторы PI3K/Akt/mTOR, леналидомид, ингибиторы протеасом) [59, 60, 61].

Некоторые из этих препаратов продемонстрировали значительную клиническую активность (леналидомид, эверолимус, панобиностат) [62, 63, 64]. Исследования Younes и соавт. (2012) показали эффективность ингибитора гистондеацетилаз панобиностата в режиме монотерапии у пациентов с рецидивом ЛХ после ВДХТ с АТСКГ [64]. В этом исследовании редукция опухоли наблюдалась у 74% пациентов, а также 27% пациентов достигли полной или частичной ремиссии. Средняя продолжительность ответа составила 6,9 мес, а общая выживаемость в течение 1 года – 78%.

К позитивным изменениям привело добавление новых препаратов к традиционным режимам ХТ. Результаты клинического исследования I фазы с использованием комбинации панобиностата и режима ICE были доложены на съезде Американского общества гематологов (ASH) в 2013 году [65]. Полной ремиссии достигли 15 из 21 пациента (71%), 17 пациентов смогли получить ВДХТ с АТСКГ. Также добавление бортезомиба к схеме ICE продемонстрировало значительную частоту достижения ремиссий и хорошую переносимость [66].

Наибольшую активность и наилучшие результаты продемонстрировали многообещающие препараты – брентуксимаб³, ниволумаб и пембролизумаб⁴. PD-1 сигнальный путь является потенциальным способом «уклонения» опухоли от иммунного ответа и может быть мишенью для таргетной терапии. Блокаторы PD-1 успешно применяются в лечении солидных опухолей и проходят испытания при гематологических заболеваниях. В таблице 3 представлены результаты недавно опубликованных клинических исследований с использованием анти-PD-1 (рецептора программированной клеточной гибели-1) антител – ниволумаба и пембролизумаба – у пациентов с рецидивом и рефрактерной ЛХ.

³ В Украине брентуксимаб ведотин (ИНН) зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной формой CD30-положительной ЛХ: после АТСКГ; после хотя бы 2 предшествующих линий терапии, если АТСКГ или полихимиотерапия не являются целесообразными; а также для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой в рекомендуемой дозе 1,8 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии по 30 мин каждые 3 недели (в случае стабилизации заболевания или улучшения состояния проходят от 8 до 16 циклов лечения). Для более детальной информации см. инструкцию по медицинскому применению.

⁴ Препараты ниволумаб и пембролизумаб не зарегистрированы в Украине для терапии ЛХ.

Особенности терапии рефрактерных форм лимфомы Ходжкина

Продовження. Початок на стор. 48.

Таблица 3. Клинические результаты терапии пациентов с рецидивом и рефрактерной ЛХ анти-PD-1 антителами					
Препарат	Количество пациентов, чел.	Предшествующая трансплантация, % пациентов	Предшествующая терапия брентуксимабом, % пациентов	Общий ответ, %	Источник
Пембролизумаб	31	71 (все аутологичные)	100	65	Armand et al. (2015), [67]
Ниволумаб	23	78 (все аутологичные)	78	87	Ansell et al. (2015), [68]
Ниволумаб	12	100 (все аллогенные)	Нет данных	88	Herbaux et al. (2015), [69]

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) характеризуется уникальным PD-1-рецепторным профилем, что делает клетки опухоли особенно уязвимыми к данной таргетной терапии. Вследствие вышеперечисленного пациенты с кЛХ были включены в продолжающееся мультицентровое открытое исследование Ib фазы по изучению эффективности моноклонального антитела — пембролизумаба (МК-3475) — у пациентов с гематологическими опухолями (KEYNOTE-013; ClinicalTrials.gov, NCT01953692). Общий ответ у 31 пациента составил 65% (5 пациентов, т.е. 16%, достигли полного ответа, 15, т.е. 48%, — частичного и 7, т.е. 23%, сохраняли стабильное заболевание). ВБП была 69% [67].

Первые результаты применения ниволумаба были опубликованы в 2015 г. в *The New England Journal of Medicine*. Большинство больных получили ранее брентуксимаб и АТСГК. Ответ наблюдался у 87% из 23 включенных в исследование пациентов: 17% полных ответов и 70% — частичных. У оставшихся 3 пациентов достигнута стабилизация заболевания. ВБП через 24 недели составила 86% [68]. Более того, ниволумаб продемонстрировал свою эффективность у пациентов и после неудачного исхода аллогенной трансплантации [69]. Таким образом, терапия анти-PD-1 антителами подтвердила свою безопасность, хорошую переносимость и клинический эффект у пациентов с «тяжело предлеченной» кЛХ.

В последние годы препаратом, изменившим привычные терапевтические подходы, стал брентуксимаб ведотин. 19 августа 2011 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США одобрило брентуксимаб ведотин для лечения CD30-положительной ЛХ и одной из редких форм Т-клеточной неходжкинской лимфомы — системной анапластической крупноклеточной лимфомы [70]. Брентуксимаб ведотин стал первым новым препаратом для лечения ХЛ, утвержденным FDA с 1977 г., и вообще первым препаратом, одобренным специально для лечения системной анапластической крупноклеточной лимфомы [70]. Показания препарата были сфокусированы на пациентах с ЛХ в случае прогрессирования заболевания после АТСГК или проведенных 2 линий химиотерапии, а также системной анапластической крупноклеточной лимфомы при неэффективности 1-й линии химиотерапии.

В октябре 2012 г. брентуксимаб ведотин был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). Такое решение было принято в результате тщательной оценки рисков и преимуществ препарата, а также на основании высоких показателей ответной реакции на лечение им [71]. В 2016 г. FDA и EMA одобрили расширение показаний к применению брентуксимаба ведотина фармацевтической компании Takeda: препарат показан для лечения взрослых пациентов с CD30-положительной ЛХ с повышенным риском рецидива или прогрессирования после АТСГК³. Основой для одобрения стали результаты клинического исследования AETHERA III фазы. Прогнозируемая 2-летняя ВБП среди пациентов, получавших брентуксимаб сразу после АТСГК, составила 65%, тогда как в группе плацебо этот показатель был равен 45% [72].

Брентуксимаб ведотин представляет собой анти-CD30 моноклональное антитело, которое связывается

с рецептором CD30, экспрессируемым большинством клеток кЛХ, соединенное с цитостатическим препаратом монометил омуретином Е — веществом, разрушающим микротубулин в клетке. На данный момент препарат не зарегистрирован для применения в 1-й линии или в комбинации с другими препаратами для терапии ЛХ. Тем не менее брентуксимаб ведотин продемонстрировал значительный успех в терапии как рефрактерных форм, так и в 1-й линии терапии [73, 74].

Результаты более чем 45 продолжающихся клинических исследований применения брентуксимаба ведотина в монорежиме и комбинированном режиме у пациентов с ЛХ были представлены на 57-м съезде Американского общества гематологов (ASH) в декабре 2015 г., а позже по ним были опубликованы обновленные данные. Активные исследования III фазы с применением брентуксимаба ведотина³ в 1-й линии терапии продолжаются как среди пациентов с кЛХ (ECHELON-1) и со зрелыми Т-клеточными лимфомами (ECHELON-2), так и с участием больных со многими другими экспрессирующими CD30 опухолями.

Брентуксимаб в монотерапии. Результаты базисного клинического исследования II фазы — монотерапии брентуксимабом ведотином у больных с рецидивом или рефрактерным течением кЛХ — были представлены в июне 2012 г. в журнале *Blood* [75]. Это первое исследование, получившее подтверждение длительной ремиссии у пациентов, у которых все остальные терапевтические опции были исчерпаны. Эффективность брентуксимаба ведотина оценивалась в режиме монотерапии у 102 пациентов с кЛХ, ранее получавших ВДХТ с АТСГК. Пациенты перед включением в исследование получали в среднем более трех ХТ-режимов. В данном исследовании было отмечено уменьшение опухолевой массы у 94% пациентов, частота общего ответа составила 75% (95% доверительный интервал 64,9-82,6), 34% пациентов достигли полного ответа [75].

После 5-летнего периода наблюдений финальные результаты продемонстрировали медиану ОВ 40,5 мес и ВБП 9,3 мес. Ожидаемые 5-летние показатели ОВ и ВБП были 41 и 22% соответственно. Из 102 пролеченных больных 34 (33%) достигли полной ремиссии, медиана ОВ и ВБП достигнута не была. У достигших полного ответа ожидаемая 5-летняя ОВ была 64% и вероятность 5-летней ВБП — 52%. Тринадцать из 34 пациентов остаются в ремиссии более 5 лет. Из них 9 не получали больше терапии, а 4 получили консолидирующую аллогенную трансплантацию. Эти данные 5-летнего наблюдения за больными продемонстрировали, что часть пациентов с рецидивом или рефрактерным течением кЛХ, которые достигли полного ответа на монотерапию брентуксимабом ведотином, имели длительный контроль над заболеванием и потенциально могут быть излечены [76].

Брентуксимаб после трансплантации³. Исследование III фазы AETHERA было предложено для оценки потенциала брентуксимаба ведотина у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания после ВДХТ. Пациенты получали терапию этим препаратом или плацебо каждые 3 недели в течение 1 года (всего 16 циклов) после АТСГК. Всего в исследование было включено 329 пациентов: 165 получали брентуксимаб ведотин и 164 — плацебо [77].

Обновленные данные по эффективности и безопасности подтвердили полученные результаты: пациенты, получавшие брентуксимаб ведотин после АТСГК, имели 3-летнюю ВБП 61% в сравнении с 43% в группе плацебо. Медиана ВБП в группе брентуксимаба ведотина не была достигнута, при этом в группе плацебо составила 15,8 мес.

Анализ эффективности терапии в зависимости от факторов риска продемонстрировал, что максимальную пользу от брентуксимаба получили пациенты с большим количеством факторов риска. Свободный от прогрессирования интервал у пациентов из группы брентуксимаба ведотина был у тех, которые получали этот препарат дольше. В группе брентуксимаба ведотина 112 (67%) пациентов имели периферическую сенсорную нейропатию, из них у 88% наблюдалось улучшение или исчезновение ее симптомов, а у 66% состояние полностью разрешилось. Пациенты продолжают наблюдение. Финальная оценка эффективности запланирована на 2020 год.

Комбинированная терапия. Промежуточный анализ результатов исследования II фазы комбинированной терапии брентуксимабом ведотином³ с дакарбазином или бендамустином у пациентов с кЛХ >60 лет, не получавших ранее терапию, представил Ch. Yassenchak (США). Результаты комбинированной терапии были представлены у 22 больных из группы дакарбазина и у 20 больных в группе бендамустина. Средний возраст больных в группе дакарбазина был 69 лет и 75 лет в группе комбинации с бендамустином. Минимум 70% больных имели III-IV стадию заболевания на момент диагностики и большинство — значительную сопутствующую патологию.

В группе пациентов, получавших комбинацию брентуксимаба ведотина и дакарбазина, у всех 100% участников удалось получить объективный ответ, при этом 14 (67%) достигли полной ремиссии и 7 (33%) — частичной. Медиана наблюдения составила 13,4 мес, а 6-месячная ВБП — 95%, на 9 мес — 89% и на 12 мес — 66%. В группе комбинированной терапии с бендамустином все 16 доступных для анализа больных имели объективный ответ, включая 13 пациентов (81%) с полной ремиссией и 3 (19%) — с частичной. Время наблюдения было слишком коротким для оценки выживаемости.

Наиболее частыми побочными эффектами, которые наблюдались у 25% больных, были: периферическая сенсорная нейропатия (77%), запоры (45%), слабость и тошнота (по 41%), боли в суставах и периферические отеки (по 32%) [78].

Таким образом, брентуксимаб ведотин представляет собой эффективный вариант терапии с благоприятным профилем безопасности, который показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной формой CD30-положительной ЛХ: после АТСГК или после хотя бы 2 предшествующих линий терапии, если АТСГК или полихимиотерапия не могут быть проведены. Препарат подтвердил свою эффективность³ как после АТСГК с целью уменьшения риска рецидива у больных ЛХ из группы повышенного риска, так и в случае рецидива или рефрактерного течения ЛХ перед проведением АТСГК или аллогенной ТСГК. Более раннее включение брентуксимаба в схемы терапии позволит улучшить результаты лечения и снизить ее токсичность.

Таблица 4. Характеристика пациентов с ЛХ, получивших ВДХТ в Киевском центре трансплантации костного мозга		
	Пациенты	%
Мужчины	127	43,8
Возраст, лет	6-57	
Женщины	163	56,2
Возраст, лет	12-54	
Рецидивы:		
– ранние	47	29,4
– поздние	65	40,6
– множественные	40	25
– нет данных	8	5
Всего	160	55,2
Первично-рефрактерные	130	44,8
Количество линий терапии до начала сальваджа:		
– 1 линия	114	39,3
– 2 линии	105	36,2
– 3 и более	65	22,4
– не проводились, или нет данных	6	2
Сальвадж-терапия перед трансплантацией (1 линия терапии):		
– платиносодержащие (DHAP, DHAOx, ESHAP, ISHAP, ESHAC)	94	82,5
– ифосфамидсодержащие (MINE, ICE)	6	5,3
– гемцитабинсодержащие (GVD, GDP, GEM-P, IGEV)	10	8,7
– BEACOPP, ABVD	4	3,5
Ответ на сальвадж перед 1-й трансплантацией (все пациенты):		
– полный ответ	36	12,4
– частичный ответ	151	52
– стабилизация	58	20
– прогрессирование	8	2,8
– нет данных	37	12,8

Опыт Киевского центра трансплантации костного мозга

С 30 сентября 2000 г. по 1 октября 2016 г. в Киевском центре трансплантации костного мозга выполнено 305 трансплантаций гемопоэтических клеток 290 пациентам с рецидивом или рефрактерным течением ЛХ. Из них 290 первичных аутологичных трансплантаций, 9 tandem-ных, 3 повторных и одна аллогенная (после аутологичной). Характеристика пациентов представлена в таблице 4.

На 1 октября 2016 г. живы 198 пациентов, умерли 76, 16 потеряны для наблюдения. Пятилетняя бессобытийная выживаемость составила 65% и ОВ – 74%. Статистическая обработка данных при подсчете показателей не проводилась, не учтены пациенты, вышедшие из-под наблюдения. Анализ по подгруппам не проводился. Основная причина смерти – рецидив/прогрессирование основного заболевания.

Заключение

Стандартным лечением пациентов с рецидивом или рефрактерным течением ЛХ является проведение сальвадж-терапии с последующей ВДХТ и АТСГК. Достижение и поддержание полной ремиссии до трансплантации является основным фактором благоприятного прогноза и длительной выживаемости. Использование новых препаратов в предтрансплантационной сальвадж-терапии, особенно в группе высокого риска, позволяет значительно уменьшить токсичность проводимого лечения и увеличить шансы больных на выздоровление.

Литература

- Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998 Nov 19; 339(21): 1506-14.
- Armitage J.O. Early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010; 363(7): 653-662.
- Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkinlymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009; 497-506.
- Josting A., Rudolph C., Mapara M. et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Ann Oncol. 2005; 16(1): 116-123.
- Longo D.L., Duffey P.L., Young R.C., Hubbard S.M., Ihde D.C., Glatstein E., Phares J.C., Jaffe E.S., Urba W.J. & DeVita V.T., Jr. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. J Clin Oncol. 1992; 10: 210-218.
- Bonfante V., Santero A., Viviani S., Devizzi L., Balzarotti M., Sonciani F., Zanini M., Valagussa P., Bonnadonna G. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. J Clin Oncol. 1997; 15: 528–34.
- Josting A., Rueffer U., Franklin J., Sieber M., Diehl V., Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2000 Aug 15; 96(4): 1280-6.
- Josting A., Franklin J., May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. J Clin Oncol. 2002; 20(1): 221-230.
- Brice P., Bouabdallah R., Moreau P. et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. Societe Francaise de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant. 1997; 20: 21-26.
- Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zelenetz A.D. et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood. 2001; 97(3): 616-623.
- Martin A., Fernandez-Jimenez M.C., Caballero M.D. et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. Br J Haematol. 2001; 113(1): 161-171.
- Crump M., Smith A.M., Brandwein J. et al. High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. J Clin Oncol. 1993; 11(4): 704-711.
- Brice P., Bastion Y., Divine M. et al. Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients. Cancer. 1996; 78(6): 1293-1299.
- Ferre C., Bastion Y., Lepage E. et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. Ann Oncol. 1995; 6(6): 543-549.
- Lohri A., Barnett M., Fairey R.N. et al. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. Blood. 1991; 77(10): 2292-2298.
- Bierman P.J., Lynch J.C., Cociak R.G. et al. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. Ann Oncol. 2002; 13(9): 1370-1377.
- Reece D.E., Barnett M.J., Shepherd J.D. et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. Blood. 1995; 86(2): 451-456.
- Jagannath S., Armitage J.O., Dicke K.A. et al. Prognostic factors for response and survival after high-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1989; 7:179-185.
- Yahalom J., Gulati S.C., Toia M. et al. Accelerated hyperfractionated total-lymphoid irradiation, high-dose chemotherapy, and autologous bone marrow transplantation for refractory and relapsing patients with Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1993; 11: 1062-1070.
- Sureda A., Arranz R., Iriondo A., Carreras E., Lahuerta J.J., Garcia-Conde J., Jarque I., Caballero M.D., Ferrá C., Lopez A., Garcia-Larana J., Cabrera R., Carrera D., Ruiz-Romero M.D., Leon A., Rifon J., Diaz-Mediavilla J., Mataix R., Morey M., Moraleda J.M., Altes A., Lopez-Guillermo A., de la Serna J., Fernandez-Ranada J.M., Sierra J., Conde E.; Grupo Espanol de

- Linformas / Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Espanol de Linformas / Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group. J Clin Oncol. 2001 Mar 1; 19(5): 1395-404.
- Jabbour E., Hosing C., Ayers G. et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. Cancer. 2007; 109: 2481-2489.
- Moskowitz A.J., Yahalom J., Kewalramani T. et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2010; 116: 4934-4937.
- Smeltzer J.P., Cashen A.F., Zhang Q. et al. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2011; 17: 1646-1652.
- Thomson K.J., Kayani I., Ardeshtna K. et al. A response-adjusted PET-based transplantation strategy in primary resistant and relapsed Hodgkin Lymphoma. Leukemia. 2013; 27: 1419-1422.
- Moskowitz C.H., Matasar M.J., Zelenetz A.D. et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood. 2012; 119(7): 1665-1670.
- Crump M., Smith A.M., Brandwein J. et al. High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. J Clin Oncol. 1993; 11(4): 704-711.
- Brusamolino E., Orlandi E., Canevari A., Morra E., Castelli G., Alessandrino E.P. et al. Results of CAV regimen (CCNU, melphalan, and VP-16) as third-line salvage therapy for Hodgkin's disease. Ann Oncol. 1994; 5: 427-32.
- Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H., Moir D., Hancock B., McMillan A. et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease. Results of a BNLI randomized trial. Lancet. 1993; 341: 1051-4.
- Schmitz N., Pfistner B., Sextro M., Sieber M., Carella A.M., Haenel M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002; 359: 2065-71.
- Yuen A.R., Rosenberg S.A., Hoppe R.T., Halpern J.D., Horning J.S. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. Blood. 1997; 89: 814-22.
- Andre M., Henry-Amar M., Pico J.L., Brice P., Didier B., Kuentz M. et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: A case-control study. J Clin Oncol. 1999; 17: 222-9.
- Gopal A.K., Metcalfe T.L., Gooley T.A., Pagel J.M., Petersdorf S.H., Bensinger W.I., Holmberg L., Maloney D.G., Press O.W. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemoresistant Hodgkin lymphoma: the Seattle experience. Cancer. 2008 Sep 15; 113(6): 1344-50.
- Mauch P.M., Armitage J.O., Diehl V., Hoppe R.T., Weiss L.M., Goldstone A.H., Carella A.M., Schmitz N., Phillips G., Bierman P.G. Role of bone marrow transplantation in Hodgkin's Disease. Hodgkin's Disease (Ed.) Mauch P.M., Armitage J.O., Diehl V., Hoppe R.T., Weiss L.M. (Eds) Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 521-30.
- Anderson J.E., Litow M.R., Appelbaum F.R., Schoch G., Fisher L.D., Buckner C.D. et al. Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: The 21- year Seattle experience. J Clin Oncol. 1993; 11: 2342-50.
- Milpied N., Fielding A.K., Pearce R.M., Ernst P., Goldstone A.H. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 1996; 14: 1291-6.
- Gajewski J.L., Phillips G.L., Sobocinski K.A., Armitage J.O., Gale R.P., Champlin R.E. et al. Bone marrow transplants from HLA identical siblings in advanced Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1996; 14: 572-8.
- Alvarez I., Sureda A., Caballero M.D., Urbano-Ispizua A., Ribera J.M., Canales M., Garcia-Conde J., Sanz G., Arranz R., Bernal M.T., de la Serna J., Diez J.L., Moraleda J.M., Rubio-Felix D., Xicoy B., Martinez C., Mateos M.V., Sierra J. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. Biol Blood Marrow Transplant. 2006 Feb; 12(2): 172-83.
- Robinson S.P., Sureda A., Canals C., Russell N., Caballero D., Bacigalupo A., Iriondo A., Cook G., Pettitt A., Socie G., Bonifazi F., Bosi A., Michallet M., Liakopoulou E., Maertens J., Passweg J., Clarke F., Martino R., Schmitz N. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. Haematol. 2009 Feb; 94(2): 230-238.
- Marcais A., Porcher R., Robin M., Mohty M., Michalet M., Blaise D., Tabrizi R., Clement L., Ceballos P., Daguindau E., Bilger K., Dhedin N., Lapusan S., Bay J.O., Pautas C., Garban F., Ifrah N., Guillemin G., Contentin N., Bourhis J.H., Yakoub Agha I., Bernard M., Cornillon J., Milpied N. Impact of disease status and stem cell source on the results of reduced intensity conditioning transplant for Hodgkin's lymphoma: a retrospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Haematol. 2013 Sep; 98(9): 1467-75.
- Kako S., Izutsu K., Kato K., Kim S.W., Mori T., Fukuda T., Kobayashi N., Taji H., Hashimoto H., Kondo T., Sakamaki H., Morishima Y., Kato K., Suzuki R., Suzumiya J. Adult Lymphoma Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2015 Feb; 90(2): 132-8.
- Majhail N.S., Weisdorf D.J., Defor T.E. et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12(10): 1065-1072.
- Kuruvilla J., Keating A., Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2011; 117(16): 4208-17.
- Mendler J.H., Friedberg J.W. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. The Oncologist. 2009; 14(4): 425-32.
- Martin A., Fernandez-Jimenez M.C., Caballero M.D. et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. Br J Haematol. 2001; 113(1): 161-171.
- Colwill R., Crump M., Couture F. et al. Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 1995; 13(2): 396-402.
- Rodriguez J., Rodriguez M.A., Fayad L. et al. ASHAP: a regimen for cytoreduction of refractory or recurrent Hodgkin's disease. Blood. 1999; 93(11): 3632-3636.
- Aparicio J., Segura A., Garcera S. et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. Ann Oncol. 1999; 10(5): 593-595.
- Josting A., Rudolph C., Reiser M., Mapara M., Sieber M., Kirchner H.H., Dorken B., Hossfeld D.K., Diehl V., Engert A. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in

patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. Ann Oncol. 2002 Oct; 13(10): 1628-35.

- Rigacci L., Fabbri A., Puccini B., Chitarrelli I., Chiappella A., Vitolo U., Levis A., Lauria F., Bosi A. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin)±rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. Cancer. 2010 Oct 1; 116(19): 4573-9.
- Proctor S.J., Taylor P.R., Angus B., Wood K., Lennard A.L., Lucraft H., Carey P.J., Stark A., Iqbal A., Haynes A., Russel N., Leonard R.C., Culligan D., Conn J., Jackson G.H. High-dose ifosfamide in combination with etoposide and epirubicin (IVE) in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: a report on toxicity and efficacy. Eur J Haematol Suppl. 2001 Jul; 64: 28-32.
- Sibon D., Ertault M., Al Nawakil C., de Bazelaire C., Franchi P., Briere J., de Kerviler E., Beranger N., Thiebtemont C., Brice P. Combined ifosfamide, etoposide and oxalipatin chemotherapy, a low-toxicity regimen for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma after ABVD/EBVP: a prospective monocentre study on 34 patients. British Journal of Haematol. 2011; 153: 191-198.
- Bartlett N.L., Niedzwiecki D., Johnson J.L., Friedberg J.W., Johnson K.B., van Besien K., Zelenetz A.D., Cheson B.D., Canellos G.P.; Cancer Leukemia Group B. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Ann Oncol. 2007 Jun; 18(6): 1071-9. Epub 2007 Apr 10.
- Baetz T., Belch A., Couban S. et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and nontoxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Ann Oncol. 2003; 14: 1762-1767.
- Santoro A., Magagnoli M., Spina M., Pinotti G., Siracusano L., Michieli M., Nozza A., Sarina B., Morengi E., Castagna L., Tirelli U., Balzarotti M. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematol. 2007 Jan; 92: 35-41.
- Chau I. et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone chemotherapy (GEM-P) is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol. 2003; 120: 970-977.
- Moskowitz A.J., Hamlin P.A. Jr., Perales M.A. et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013; 31: 456-460.
- Moore S., Kayani I., Peggs K., Qian W., Lowry L., Thomson K., Linch D.C., Ardeshtna K. Mini-BEAM is effective as a bridge to transplantation in patients with refractory or relapsed Hodgkin lymphoma who have failed to respond to previous lines of salvage chemotherapy but not in patients with salvage-refractory DLBCL. Br J Haematol. 2012 Jun; 157(5): 543-52.
- Wuchter P., Ran D., Bruckner T., Schmitt T., Witzens-Harig M., Neben K. et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 490-499.
- Younes A. Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009; 507-19.
- Jona A., Younes A. Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. Blood Rev. 2010; 24(6): 233-8.
- Moskowitz A.J. Novel agents in Hodgkin lymphoma. Curr Oncol Rep. 2012; 14(5): 419-23.
- Fehniger T.A., Larson S., Trinkaus K. et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2011; 118(19): 5119-5125.
- Johnston P.B., Inwards D.J., Colgan J.P. et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2010; 85(5): 320-324.
- Younes A., Sureda A., Ben-Yehuda D. et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2012; 30(18): 2197-2203.
- Oki Y., Fanale M.A., Westin J. et al. A phase I study of panobinostat in combination with ICE (ifosfamide, carboplatin and topotecan) in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) [ASH abstract 252]. Blood. 2013; 122(21 suppl).
- Fanale M., Fayad L., Pro B. et al. Phase I study of bortezomib plus ICE (BICE) for the treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2011; 154(2): 284-286.
- Armand P., Shipp M.A., Ribrag V. et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Safety, Efficacy, and Biomarker Assessment. 57th ASH Annual Meeting. 2015; Abstract 584.
- Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015; 372: 311-319.
- Herbaux C., Gauthier J., Brice P. et al. Nivolumab Is Effective and Reasonably Safe in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Study from the Lysa and SFGM-TC. 57th ASH Annual Meeting. 2015; Abstract 3979.
- Ссылка на информацию с сайта FDA: <http://www.fda.gov>.
- Ссылка на информацию с сайта EMA: <http://www.ema.europa.eu>.
- Moskowitz C.H. et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. Vol. 385, Issue 9980. 2015 May 9-15; 1853-1862.
- Younes A. et al. Frontline therapy with brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD in patients with newly diagnosed advanced stage hodgkin lymphoma [abstract]. Blood. 2011; 118: 955.
- Younes A. et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010; 363(19): 1812-1821.
- Younes A. et al., Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012 Jun 20; 30(18): 2183-9.
- Chen R., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J., Connors J.M., Engert A., Larsen E.K., Huebner D., Fong A., Younes A. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2016 Sep 22; 128(12): 1562-6.
- Updated Efficacy and Safety Data from the AETHERA Trial of Consolidation with Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse (Abstract #3172, poster presentation on Sunday, December 6, 2015).
- Yasenachak C.A., Forero-Torres A., Cline-Burkhardt V.J.M. et al. Brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine for frontline treatment of Hodgkin lymphoma in patients aged 60 years and above: interim results of a multi-cohort phase 2 study [ASH abstract 587]. Blood. 2015; 126 (suppl 23).

При поддержке ООО «Такеда Україна».

UA/ADC/1216/0031

Проблема лучевого проктита и современные возможности ее решения

Радиационный проктит является широко известным осложнением после лучевой терапии (ЛТ) злокачественных опухолей органов малого таза. Понимание доступных методов неинвазивной коррекции этого состояния имеет решающее значение для обеспечения адекватной помощи пациентам. Предлагаем вниманию читателей обзор современных методов терапии лучевого проктита.

Как известно, ЛТ вызывает апоптоз и гибель опухолевых клеток вследствие повреждения ДНК, белков, липидов и обычно воздействует на быстро пролиферирующие клетки опухоли. Облучение является важной составляющей комплексного лечения локализованных в тазовой области злокачественных новообразований и проводится в неoadъювантном либо адъювантном режиме. Первоначально ЛТ считалась неэффективной для лечения пациентов с опухолями этих локализаций (особенно при раке прямой кишки) из-за устойчивости к облучению. Со временем было обнаружено, что повышение дозы облучения позволяет преодолеть сопротивление опухоли, но способно приводить к повреждению органов, находящихся в зоне облучения или поблизости от нее. Наиболее часто лучевой (радиационный) проктит развивается после ЛТ рака предстательной железы (РПЖ).

Доза облучения может подбираться к целевой области с помощью внешнего пучка излучения либо посредством внедрения радиоактивных имплантатов (брахитерапия). В первом случае используется внешний генератор фотонов из различных источников, включая γ -лучи, электроны и рентгеновские лучи, подводящий к опухоли четырехмерный пучок облучения. Отрицательное воздействие такой ЛТ на окружающие органы и ткани особенно выражено при лечении РПЖ, когда некоторые области прямой кишки подвергаются облучению в тех же дозах, что и предстательная железа. С точки зрения профилактики лучевых поражений перспективны новые методы целевой доставки внешнего пучка излучения, позволяющие снизить токсичность для окружающих опухоль органов и тканей; эти условия включают в себя трехмерную конформную лучевую терапию (3D-CRT) и модулированную по интенсивности лучевую терапию (IMRT). Оба этих метода (а также другие, которые сейчас исследуются) позволяют использовать более высокие дозы облучения для тканей-мишеней при меньшем воздействии на нормальную ткань. В то же время стоимость инновационных методов значительно превышает стоимость обычной ЛТ, что ограничивает их широкое применение.

Брахитерапия уменьшает лучевое повреждение окружающей ткани за счет тщательного позиционирования имплантированных гранул. Частота развития колоректальных осложнений при применении брахитерапии, как правило, ниже

по сравнению с таковыми при использовании внешнего пучка облучения. Исследование, проведенное Lesperance и соавт. (2008), показало снижение острых (6 против 43%) и хронических (2 против 21%) осложнений при использовании брахитерапии по сравнению с обычной ЛТ.

Частота развития лучевого проктита окончательно не определена из-за отсутствия консенсуса по методологии ее определения и медицинской отчетности. Существует общее представление о связи его развития с дозой облучения, способом ее доставки и областью воздействия. Как правило, лучевой проктит возникает при облучении области таза в дозах от 45 до 50 Гр в адъювантном или неoadъювантном режиме при РПЖ или анархических злокачественных опухолях; повышение дозы до 90 Гр считается радикальным режимом ЛТ при гинекологических злокачественных опухолях. Если дозы от 45 до 70 Гр (диапазон доз, применяющийся в большинстве случаев) сопровождаются относительно незначительными осложнениями, то дозы выше 70 Гр вызывают значительное и продолжительное повреждение окружающих органов и тканей. Онкологическая группа лучевой терапии (Radiation Therapy Oncology Group — RTOG) и Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) независимо друг от друга пытались классифицировать степень лучевого проктита в градуированную систему симптомов, прогрессирующих от незначительных проявлений до фатальных осложнений (табл.). В разных исследованиях частота развития лучевого проктита при использовании обычной ЛТ колебалась в диапазоне от 2 до 39% (в зависимости от оцениваемой тяжести/класса проктита) и от 1 до 9% при применении IMRT. Заболеваемость лучевым проктитом у пациентов, получавших только брахитерапию, колебалась от 8 до 13% и повышалась до 21% при использовании в комбинации с другими методами.

Лучевой проктит следует подозревать у любого пациента, которому проводилось облучение тазовой области и у которого наблюдаются соответствующие симптомы (см. табл.). Большинство симптомов диагностируются при проведении колоноскопии или ректороманоскопии, при которых выявляются характерная бледность и рыхлость слизистых оболочек, а также телеангиэктазии. При диагностике должны быть исключены другие причины этих



Рис. Алгоритм ведения пациентов с лучевым проктитом

нарушений, в частности инфекции или воспалительные заболевания кишечника. Развитие ректовагинальных, ректоуретральных и ректовезикулярных свищей может быть поздним симптомом лучевого проктита, но их развитие, как правило, предшествуют другие симптомы.

С целью снижения степени лучевых повреждений слизистой оболочки прямой кишки исследуются возможности модификации доз ЛТ или методов ее проведения, однако результаты исследования всех существующих профилактических подходов разочаровывают. В целом все предложенные меры профилактики не способны обеспечить достоверное снижение заболеваемости лучевым проктитом.

Острый проктит является самоограничивающимся заболеванием, более 20% пациентов, проходящих ЛТ, нуждаются в коротких перерывах в лечении, чтобы купировать его симптомы. В этом случае, как правило, требуется только поддерживающее медикаментозное лечение, включающее в себя гидратацию, антидиарейные препараты и, возможно, клизмы со стероидами или 5-аминосалицилатом (месалазином). С прекращением ЛТ необходимость в дальнейшем лечении обычно падает.

Лечение хронического проктита может осуществляться неинвазивными (противовоспалительные препараты, сульфат, короткоцепочечные жирные кислоты, гипербарическая терапия, антиоксиданты) и инвазивными методами (абляции и хирургическое вмешательство). Хотя могут быть значительные различия в стратегиях терапии хронического проктита у разных пациентов, как правило, принято использовать наименее инвазивные вмешательства, прежде чем симптомы заболевания ухудшатся вследствие прогрессирования лучевых поражений. Общие принципы выбора терапии лучевого проктита в зависимости от степени поражения представлены в алгоритме (рис.).

Неинвазивная терапия хронического лучевого проктита начинается с введения стероидных противовоспалительных препаратов, сульфата, короткоцепочечных жирных кислот, гипербарической оксигенации, а также антиоксидантов.

Препаратами первого выбора, как правило, являются противовоспалительные средства, такие как сульфасалазин или 5-аминосалициловая кислота (месалазин). Считается, что механизм их действия связан с ингибированием синтеза простагландинов либо подавлением активности нейтрофильной липооксигеназы. Другие предложенные эффекты включают ингибирование фолатзависимых ферментов и активности свободных радикалов. Сульфасалазин экскретируется с желчью после поглощения через тонкую кишку и расщепляется на сульфапиримидин и 5-аминосалициловую кислоту бактериями ободочной кишки. Исследования показали, что 5-аминосалициловая кислота является активным метаболитом сульфасалазина.

Другие противовоспалительные средства, которые используются в сочетании с сульфасалазином или 5-аминосалициловой кислотой, включают преднизолон, бетаметазон, гидрокортизон и метронидазол. Стероиды обладают несколькими механизмами терапевтического воздействия, которые обеспечивают разнообразные противовоспалительные эффекты — от стабилизации лизосом в нейтрофилах, что позволяет предотвратить дегрануляцию, до повышающей регуляции противовоспалительных генов путем связывания с рецепторами кортикостероидов.

Сохранение симптомов лучевого проктита после лечения противовоспалительными агентами, такими как 5-аминосалициловая кислота, в течение более пяти месяцев обуславливает необходимость лечения с применением сульфата или пентозана полисульфата. Сульфат представляет собой комплекс сульфатированных сахарозы и гидроксида алюминия и предположительно способен стимулировать заживление эпителия и образование защитного барьера. Результаты нескольких исследований, в том числе рандомизированных плацебо-контролируемых, показали преимущества в достижении клинических исходов при применении ректального сульфата (2 г 2 р день). Также было показано, что ректальный сульфат (3 г) превосходит по эффективности

Степень	Симптомы или признаки	Общие принципы ведения
0	Нет симптомов	Не требует вмешательства
1	Время от времени дискомфорт и боль; поверхностные изъязвления <1 см ² , скрытое кровотечение, слабые стриктуры	Амбулаторное ведение; нет изменений в образе жизни
2	Периодический дискомфорт и периодические боли; поверхностные изъязвления >1 см ² , время от времени развитие кровотечений, умеренные стриктуры	Амбулаторное ведение; незначительная модификация образа жизни
3	Персистирующий дискомфорт и постоянные боли; глубокие изъязвления, постоянные кровотечения, тяжелые стриктуры	Возможна краткая госпитализация или незначительное хирургическое вмешательство. Значительные изменения образа жизни
4	Рефрактерный дискомфорт и неконтролируемая боль; крупные кровоизлияния, перфорации, фистулы, полная обструкция	Продолжительная госпитализация или объемное хирургическое вмешательство
5	Сепсис, полиорганная недостаточность, смерть	Фатальные осложнения

противовоспалительные схемы при лечении лучевого проктита и может привести к облегчению симптомов у 75% пациентов.

Короткоцепочечные жирные кислоты обеспечивают питание и стимулируют пролиферацию слизистой оболочки толстой кишки. Кроме того, они оказывают сосудорасширяющее влияние на артериолы кишечной стенки, способствуя улучшению кровотока. В здоровом организме такие кислоты синтезируются кишечными бактериями. Радиационная травма приводит к ишемии и потере архитектуры микроворсинок, что может нарушить процесс поглощения жирных кислот, тем самым способствуя патологическим изменениям при хроническом лучевом проктите. Добавление в схемы лечения лучевого проктита клизм, содержащих короткоцепочечные жирные кислоты, способствует скорейшему заживлению слизистой оболочки. Два рандомизированных исследования с использованием клизм на основе бутирата (бутират 40 мМ) показали недостоверное улучшение симптомов лучевого проктита вопреки предшествующим сообщениям об отсутствии эффективности этого подхода.

Данные об использовании гипербарической оксигенации при хроническом лучевом проктите очень ограничены. Преимущество этого метода в лечении лучевого проктита теоретически достигается за счет уменьшения тканевой гипоксии, возможно, посредством стимуляции развития кровеносных сосудов, а также за счет антибактериального эффекта. Большинство исследований показывают, что гипербарическая оксигенация – дорогостоящий метод лечения, который недоступен для пациентов, проходящих лечение за пределами высокоспециализированных медицинских центров, поскольку требует повторяющихся процедур и специализированного оборудования.

Считается, что окислительный стресс является основным механизмом развития хронического лучевого проктита; вещества, обладающие антиоксидантными свойствами, использовались при попытке ограничить повреждение тканей в области лучевой травмы. Исследование, проведенное М. Kennedy и соавт. (2001) с участием только 10 пациентов, показало, что использование витаминов Е и С значительно снижает частоту диареи. Также изучалась эффективность витамина А как монотерапии и в сочетании с другими методами. В двойном слепом исследовании, проведенном Е. Ehrenpreis и соавт. (2005), применение витамина А значительно снижало симптомы проктита и эффекты, наблюдавшиеся у пациентов в группе плацебо после кроссовера.

Менее 10% пациентов с лучевым проктитом нуждаются в хирургическом вмешательстве. Хирургические методы лечения направлены на конкретные симптомы и осложнения лучевого проктита, такие как непрекращающиеся кровотечения, перфорации, стриктуры и свищи. В редких случаях хирургические вмешательства используются для лечения неконтролируемой боли. При рассмотрении возможности хирургического лечения важно принимать во внимание патофизиологию радиационного повреждения: микроваскулярные лучевые повреждения не только вызывают симптомы проктита, но также способны значительно ухудшить заживление после любой операции. Целесообразность хирургического лечения рекомендуется обсуждать с пациентами, поскольку даже в случае технического успеха операции высока вероятность нежелательных долгосрочных отрицательных эффектов, включая осложненное рубцевание, стриктуры и недержание мочи. При тяжелых и непрекращающихся кровотечениях хирургические варианты лечения очень ограничены, поскольку редко позволяют полностью контролировать кровотечение. Во всех случаях, принимая во внимание плохое качество тканей в облученной области, следует рассматривать по крайней мере временную отсрочку операции.

Большинство исследований демонстрируют плохие результаты хирургического лечения лучевого проктита и высокую частоту осложнений (15-80%), в том числе приводящих к гибели пациента в 3-9% случаев.

В целом лучевой проктит является относительно редким осложнением ЛТ. Частота развития острого и хронического проктита уменьшается с развитием методов ЛТ, которые обеспечивают целевую доставку высоких доз облучения. Лучевой проктит возникает в результате облучения в дозах, находящихся за пределами способности нормальной ткани к репарации или восстановлению от лучевой травмы. Последние данные свидетельствуют о том, что ухудшение состояния слизистой оболочки прямой кишки, требующее лечения, может также означать, что на другие органы воздействуют столь же высокие дозы облучения, и впоследствии они могут быть подвержены повышенному риску развития злокачественной трансформации. Было высказано предположение, что пациенты, подвергающиеся ЛТ в высоких дозах, должны быть более тщательно экранированы, в этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

Для справки

Месалазин (Салофальк) выпускается в нескольких лекарственных формах: таблетки, гранулы, суппозитории и клизма. Выбор лекарственной формы зависит от длительности пораженного участка кишечника и локализации патологического процесса. При проктите и проктосигмоидите (дистальные формы колита) рекомендуется преимущественно ректальное введение в виде клизм или в форме суппозитория. У пациентов с левосторонним патологическим процессом в толстой кишке возможна монотерапия в виде местного назначения клизм и суппозитория или комбинация местной формы с таблетками или гранулами. Обычно применяют в дозах 500 мг 3 р/сут, рекомендованная суточная доза составляет 1500 мг. При тяжелом течении заболевания суточная доза может быть повышена до 3-4 г.

Хотя в настоящее время не существует никаких адекватных профилактических мер, большинство случаев лучевого проктита поддаются лечению. Противовоспалительные препараты, сукральфат, стероиды в сочетании с контролем боли обеспечивают успешное устранение симптомов в большинстве клинических случаев. В более тяжелых случаях, особенно при наличии кровотечений, эффективно химическое (формалин) или термическое (эндоскопическая коагуляция) воздействие. Хирургическое вмешательство редко требуется для лечения этого состояния и в тяжелых клинических случаях может привести к значительному

улучшению, однако сопровождается повышенным риском послеоперационных осложнений. Необходимы дополнительные исследования, чтобы оценить дальнейшие перспективы профилактики и лечения лучевого проктита, особенно с учетом наличия у пациентов некоторых сопутствующих заболеваний.

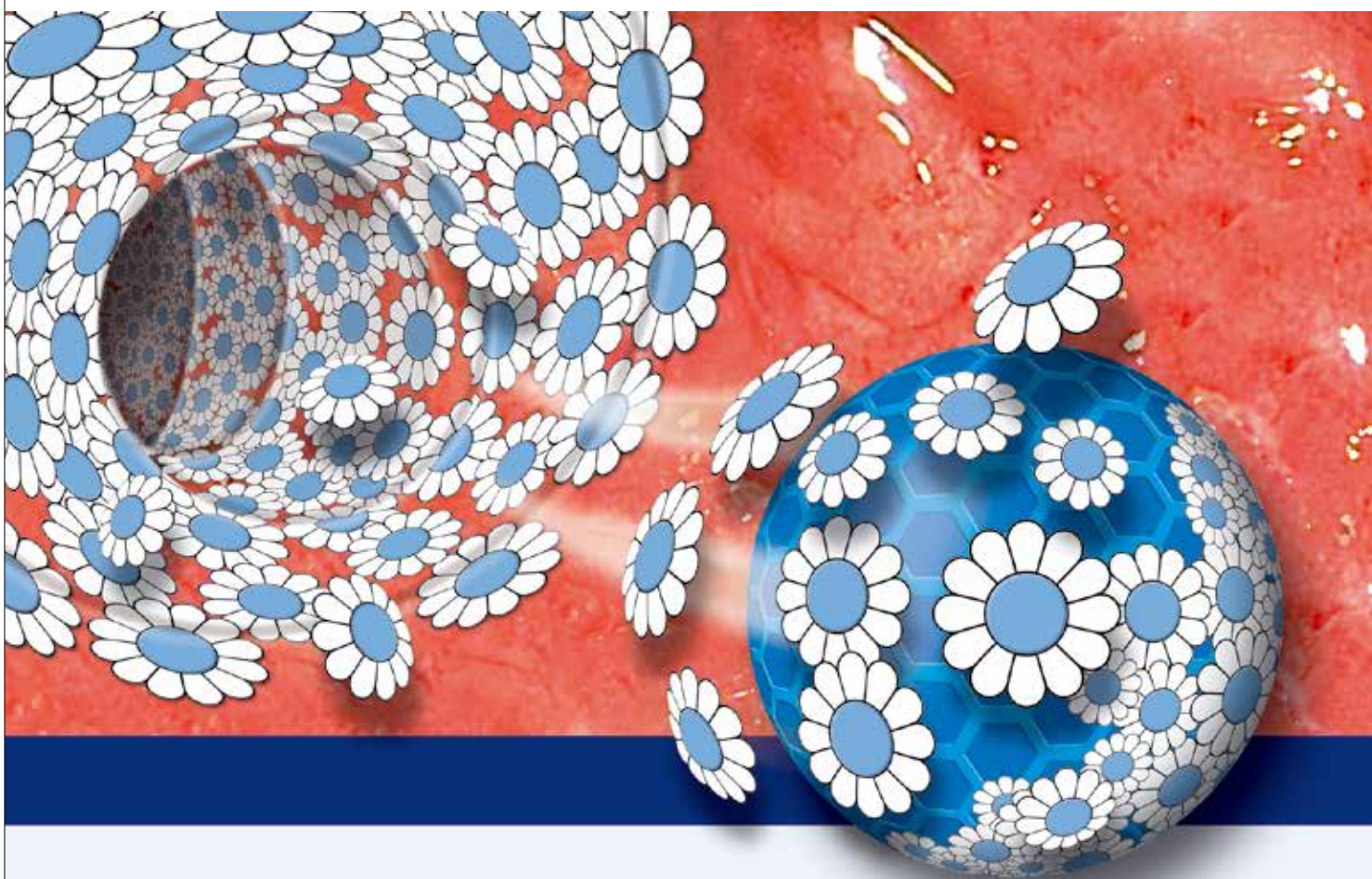
Do N., Nagle D., Poylin V. Radiation Proctitis: Current Strategies in Management. Gastroenterology Research and Practice. Volume 2011, Article ID917941

Сокращенный перевод и адаптация
Катерины Котенко

3y

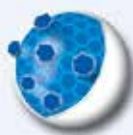
Салофальк Гранулы

500 мг, 1000 мг



Доведені переваги у групі Месалазину

Тільки Гранули Салофальк мають запатентовану подвійну технологію вивільнення 5-АСК



- гарантоване охоплення дією всього товстого кишечника та прямої кишки включно
- висока ефективність при проктосигмоїдитах: ремісія у 86 % пацієнтів
- найбільш оптимальне співвідношення параметрів: ефективність\безпека



«Наведена інформація є рекламою лікарського засобу, який вживається та розповсюджується тільки за приписом (рецептом) лікаря у відповідності до Закону України «Про рекламу» та призначена виключно для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на семінарах, конференціях та симпозиумах з медичної тематики»



Alpen Pharma AG

Представительство «АльпенФарма АГ»

04075, Киев, Пушча-Водица, ул. Лесная, 30-А
Тел. (044) 401-81-03, 401-81-04, 401-84-31
Факс. (044) 401-81-01
www.alpenpharma.ua
www.alpenpharma.com

ІНФУЛГАН®

paracetamol

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



Місце мультимодальної аналгезії в програмі ERAS в онкохірургії

6 і 7 жовтня 2016 р. на території київського Національного комплексу «Експоцентр України» (ВДНГ) відбулася важлива для медичної спільноти України подія – III Міжнародний конгрес з інфузійної терапії. Крім власне інфузійної терапії в різних областях медицини, велику увагу було приділено сучасним принципам періопераційного знеболення. Про мультимодальну аналгезію в програмі ERAS в онкохірургії розповів у своїй доповіді завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Іван Іванович Лісний.



І.І. Лісний

Останніми десятиріччями спостерігається зростання онкологічної захворюваності, що пов'язано з поширенням нездорового способу життя й постарінням популяції. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2035 р. глобальна захворюваність на рак зросте з 14 млн до 22 млн випадків на рік. Злоякісні новоутворення залишаються провідною причиною смерті людей віком до 85 років. У пацієнтів старше 65 років частота розвитку раку в 10 разів, а смертність від нього – у 16 разів вищі, ніж у людей молодшого віку.

Зазвичай хірургічне втручання є єдиним методом, що дозволяє вилікувати пацієнтів з ранніми стадіями багатьох злоякісних пухлин. Частота операцій з приводу раку постійно збільшується, тож запобігання післяопераційному болю і його лікування залишаються важливою проблемою сучасної онкохірургії. Незважаючи на великий арсенал опіоїдних і неопіоїдних аналгетиків, адекватність післяопераційної аналгезії, за даними літератури, становить лише 30-70%. На думку австралійського хірурга Майкла Кузінса, неналежне знеболення є непрофесійним, неетичним і таким, що порушує фундаментальні права людини (M. Cousins, 2007). Утім, неадекватне знеболення в онкології може розглядатися як окремий несприятливий фактор, що обумовлює прогресування пухлини. Стрес-реакція організму, спровокована больовим синдромом, призводить до імуносупресії і може підвищувати ризик розвитку рецидивів і метастазів.

Мультимодальна програма ранньої реабілітації пацієнтів після хірургічних втручань (Enhanced Recovery After Surgery – ERAS) уперше була запропонована у 1990 р. датським дослідником Н. Kehlet. Найбільший розвиток і успіх вона отримала при хірургічному лікуванні колоректального раку, а потім була застосована в кардіохірургічній практиці серед пацієнтів, яким проводили стентування коронарних артерій і аортокоронарне шунтування. Згодом були розроблені протоколи ERAS, які продемонстрували досягнення в ортопедії, гінекології та загальнохірургічній практиці.

За визначенням професора Н. Kehlet, програма ERAS «...передбачає застосування епідуральної або регіонарної анестезії, мініінвазивних оперативних втручань і техніки агресивної післяопераційної реабілітації, що включають раннє ентеральне харчування і ранню активізацію. У комбінації ці заходи дозволяють знизити стресові реакції організму і значно скоротити час, необхідний для цілковитого відновлення». Тобто в основі будь-якого протоколу ERAS лежить спроба вплинути на стрес, спричинений хірургічною травмою, за допомогою корекції тих змін гомеостазу, які відбулися в організмі через необхідність пристосуватися до нових умов навколишнього середовища.

Основні положення ERAS мають потужну доказову базу і включають роботу мультидисциплінарної команди медиків; профілактику тромбозу глибоких вен, нудоти і блювання; оптимізацію перед- і післяопераційної нутритивної підтримки; профілактику кишкової непрохідності (призначення прокінетиків); відмову від передопераційної підготовки кишечника, застосування зонда, премедикації; використання анестетиків короткої дії та епідуральної анестезії; відмову від наркотичних аналгетиків; видалення дренажів у ранні строки; контроль інфузії, ранню мобілізацію та ін. Ключовими принципами програми є епідуральний блок і аналгезія без опіоїдів. Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень показав, що впровадження ERAS дозволяє скоротити час перебування в стаціонарі на 30%, знизити частоту ускладнень на 45% і летальність на 30% (Varadhan et al., 2010).

Знеболення пацієнтів має бути послідовним та адекватним на всіх етапах лікування і ґрунтуватися на принципах мультимодальності. Дотримання протоколів ERAS передбачає широке використання регіонарних методик аналгезії та анестезії. Метою періопераційного знеболення є раціональна мінімізація застосування опіоїдних аналгетиків.

Принцип мультимодальної аналгезії (ММА) передбачає одночасне застосування різноманітних аналгетиків і технік, які мають різні механізми дії на периферичну та/або центральну нервову систему, а також синергічні або адитивні ефекти, що забезпечує більш високу якість знеболення порівняно з використанням кожного препарату окремо. З цієї метою широко використовуються внутрішньовенний парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), габапентиноїди, антагоністи NMDA-рецепторів, α_2 -агоністи, а також локальна інфільтрація ділянки операції місцевими анестетиками (МА).

Аналгетики й техніки знеболення, що застосовуються в ММА, можуть по-різному впливати на результати лікування раку. Так, вважається, що загальна анестезія індукує реакцію, яка є імуносупресивною за своєю природою. Внутрішньовенна й інгаляційна анестезія індукують апоптоз лімфоцитів і порушення фагоцитозу нейтрофілами (H. Matsuoka et al., 2001).

Регіонарна анестезія/аналгезія не справляє значного впливу на рецидив захворювання, проте може уповільнювати його прогресування, забезпечуючи більш тривале виживання (Y. Sun et al., 2015). Крім того, вона може збільшувати виживання за рахунок кращої реабілітації, меншої хронізації болю і власних протизапальних властивостей МА. У дослідженні А.М. Tsigonis та М. Al-Namadani (2016) загальна виживаність пацієнток, оперованих з приводу раку грудної залози, була вищою при регіонарній анестезії, ніж при загальній. У більшості досліджень, які не показали позитивний ефект епідуральної анестезії/аналгезії на рецидивування захворювання, епідуральний блок застосовувався лише для післяопераційного знеболення, а не під час хірургічного втручання.

Місцеві анестетики гальмують запальну реакцію в місці пошкодження, і тому можуть знижувати ризик гіпералгезії. Головною перевагою МА є те, що вони безпосередньо діють на тканини в місці введення і не мають побічних ефектів опіоїдів. Завдяки цьому МА є важливим компонентом ММА.

Опіоїди збільшують ризик рецидиву й метастазування раку внаслідок гіперекспресії μ -опіоїдних рецепторів на поверхні клітин деяких типів раку, стимулюючи проліферацію й інвазію пухлинних клітин. У дослідженні F.E. Lennop та T. Mirzazadeva (2014) було встановлено, що кількість μ -опіоїдних рецепторів з розвитком раку збільшується, і гіперекспресія цих рецепторів підсилює ріст пухлини й метастазів.

Також продемонстровано, що опіоїди порушують бар'єрну функцію ендотелію (A. Le Guelle et al., 2011), внаслідок чого пухлинні клітини, що вивільняються під час операції, проникають через ендотеліальний бар'єр і інвазують підлеглі тканини, потенційно спричиняючи метастазування.

Як відомо, фібробласти відіграють важливу роль у загоєнні ран, їх основною функцією є синтез компонентів міжклітинної речовини – колагену, еластину, протеогліканів і глікопротеїнів. У клінічних концентраціях морфін чинить цитотоксичний ефект на проліферацію фібробластів, що може перешкоджати загоєнню післяопераційних ран.

Опіоїди також асоціюються з вираженими побічними ефектами, такими як депресія дихання, нудота і блювання, запори, звикання, толерантність, розвиток гіпералгезії і уповільнення загоєння рани.

На відміну від опіоїдів, парацетамол і НПЗП знижують ризик рецидиву й метастазування. Передусім це пояснюється гіперекспресією циклооксигенази на багатьох ракових пухлинах. Крім того, ці препарати знижують синтез простагландинів, які сприяють адгезії, міграції та інвазії ракових клітин.

На конгресі Європейського товариства регіонарної анестезії (ESRA), який відбувся у вересні 2016 г.

у м. Маастрихт (Нідерланди), були представлені оновлені рекомендації з покрокового ведення післяопераційного болю. На всіх кроках, незалежно від інтенсивності болю, слід застосовувати парацетамол, тобто цей препарат є основою ММА. При цьому призначення парацетамолу не виключає одночасного застосування НПЗП і, навпаки, використання НПЗП / інгібіторів циклооксигенази-2 не виключає одночасного введення парацетамолу.

Сьогодні парацетамол розглядається як високо-ефективний неопіоїдний аналгетик для лікування гострого болю з мінімальними побічними ефектами за умови правильно підбраної дози, який може застосовуватися впродовж тривалого часу. Перевагами парацетамолу для внутрішньовенного введення (порівняно з пероральною формою) є більш швидке досягнення клінічно значущої аналгезії, зменшення часу до максимальної аналгезії й відсутність значних коливань концентрацій у плазмі.

У відділенні анестезіології й інтенсивної терапії Національного інституту раку парацетамол для внутрішньовенного введення (Інфулган) застосовується з 2012 р. Препарат продемонстрував дійсно гарний профіль безпеки й високу ефективність у післяопераційному знеболенні як компонент ММА.

Внутрішньовенний парацетамол представлений у багатьох зарубіжних рекомендаціях з ведення післяопераційного болю, зокрема, у проєкті PROSPECT (Procedure Specific Postoperative Pain Management), а також у рекомендаціях з ведення гострого болю Австралійської і Новозеландської колегії анестезіологів і факультету медицини болю.

У листопаді 2010 р. Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США підтвердило безпеку внутрішньовенного парацетамолу в полімодальних протоколах для лікування середньотяжкого й інтенсивного болю в комбінації з опіоїдами і як монопрепарату для лікування болю слабкої і середньої інтенсивності. Також парацетамол є препаратом вибору в післяопераційному періоді для всіх пацієнтів, які не отримують МА.

Група експертів Американського товариства болю рекомендує використовувати в ММА неопіоїдні аналгетики (парацетамол і НПЗП) рутинно – погодино у супроводі нефармакологічних технік. Такий підхід дозволяє значно знизити потребу в опіоїдах або взагалі відмовитись від їх застосування.

Таким чином, знеболення є важливим аспектом хірургічного лікування онкологічних хворих. Дослідження свідчать про те, що адекватний контроль болю може бути протективним заходом проти метастазування в онкохворих при хірургічному лікуванні. Своєю чергою неадекватне лікування гострого післяопераційного болю є несприятливим фактором, здатним спричинити прогресування раку й розвиток рецидиву. Застосування ММА у межах програми ERAS навіть після значних і травматичних онкологічних втручань сприяє зниженню частоти ускладнень і тривалості госпіталізації, а отже, значно підвищує безпеку й комфортність періопераційного періоду і дозволяє скоротити витрати на лікування.

Підготував Олександр Гладкий



Лечение опухолей головного мозга в мировой практике: последние опубликованные данные

В нейроонкологии изобретение и внедрение новых методов терапии не является столь стремительным, как в других областях медицины. Эффективность лечения по-прежнему основывается главным образом на мастерстве хирурга. Совершенствование терапии онкологических заболеваний головного мозга (ГМ) в мировой практике сегодня происходит за счет развития нейронавигационных систем, улучшения методик интраоперационной диагностики, а также поиска способов воздействия на проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Проведение операций под контролем МРТ

Интраоперационное МРТ способствует выявлению ранних осложнений, улучшает результаты лечения первичных глиальных опухолей с плохо определенными границами, позволяет адаптировать хирургическую тактику в режиме реального времени. К недостаткам, связанным с этим методом, относится повышение длительности оперативного вмешательства, увеличение затрат на оснащение операционной и сложность интерпретации контрастных изображений из-за ятрогенных нарушений структуры ГЭБ [1].

Опубликованы данные о применении МРТ-управляемой лазерной термотерапии с использованием системы Visualase в крупной серии операций. В ретроспективный анализ (данные $n=102$ за период 2010-2014 гг.) вошли пациенты с глиомой, рецидивирующими метастазами, лучевым некрозом, хроническими болями, эпилепсией. В общей сложности были использованы 133 лазера у 102 пациентов; 90,2% пациентов ранее получали терапию по поводу внутримозговых опухолей. Лазерные катетеры размещали стереотаксически, абляция выполнялась под контролем МРТ. Общая продолжительность процедуры составила $170,5 \pm 34,4$ мин, время лазерного воздействия — $8,7 \pm 6,8$ мин. Среднее пребывание в отделении интенсивной терапии и время общей госпитализации составили 1,8 и 3,6 дня соответственно. В первый послеоперационный день 54% больных были неврологически стабильными, зарегистрировано 27 случаев послеоперационных осложнений, включая 2 случая послеоперационной смерти. У 14 пациентов после процедуры зарегистрированы новые проявления неврологического дефицита, из них у 64,3% полное разрешение дефицита наблюдалось в течение 1 мес, у 7,1% — частичное разрешение симптомов в течение 1 мес, у 14,3% не было позитивной динамики [2]. Авторы заключили, что МРТ-управляемая лазерная термотерапия эффективна в лечении внутримозговых опухолей, эпилепсии и хронических болевых синдромов.

Предоперационное картирование моторной коры

Опубликованы данные наблюдательного исследования по определению влияния навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) на результаты хирургического вмешательства при лечении глиобластомы, в том числе вблизи функционально значимых зон. Кортикальное картирование и трактография, полученные при ТМС, использовались при выборе хирургической тактики. Также учитывались данные интраоперационной идентификации первичной моторной коры ГМ и подкорковых моторных зон, полученные при проведении функциональной МРТ, позитронно-эмиссионной томографии, диффузно-взвешенной МР визуализации и нейрофизиологических исследований.

Анализ групп пациентов, которым проводилась предоперационная ТМС в комбинации с интраоперационным картированием (ИОК) зон головного мозга ($n=93$) либо только ИОК, показал, что они были почти идентичны с точки зрения характеристик пациента, расположения опухоли, состояния двигательных зон. У 10% пациентов предоперационное ТМС-картирование привело к изменению первоначальной стратегии с наблюдения на резекцию.

Данные ТМС и диффузного тензорного изображения опровергли данные МРТ о поражении функционально значимых структур, что привело к изменению тактики в отношении тотальной или субтотальной резекции. Объем резекции в группе ТМС+ИОК был меньше, чем в группе пациентов с одним лишь ИОК (5,9 и 9,6 мл соответственно), а количество тотальных резекций в группе ТМС было выше в сравнении с одним лишь интраоперационным картированием (61 и 45% соответственно). В группе с проведением ТМС также сокращалось время на оперативное вмешательство.

Данные о функциональных исходах, времени госпитализации и количестве осложнений не показали значительной разницы в этих двух группах. У 8% пациентов в группе ТМС+ИОК и 9% пациентов в группе ИОК выявлено улучшение двигательных функций через 3 мес после оперативного вмешательства. Транзиторный двигательный дефицит наблюдался чаще в группе ТМС и ИОК, чем в группе ИОК (26 и 3% соответственно), частота новых постоянных дефицитов была сопоставимой (13 и 15%). В госпитальной реабилитации нуждались 17% пациентов в группе ТМС+ИОК против 14% больных в группе ИОК. Осложнения в группе ТМС+ИОК наблюдались у 3% пациентов против 9% в группе ИОК [3]. Исследование показало, что улучшение результатов вызвано не изменениями в уходе за пациентами или сдвигом парадигмы в сторону более агрессивной резекции, а именно дополнительными данными, полученными при проведении ТМС. Несмотря на значительные достижения в области нейровизуализации и наличие чувствительных микроскопов, зрительный контроль часто недостаточен для

разграничения нормальной и пораженной ткани, особенно в случаях нарушенной анатомии и инфильтративных изменений. Сегодня функциональное картирование коры стало неотъемлемым компонентом безопасной резекции пораженных участков, находящихся в непосредственной близости к функционально значимым зонам. Добавление предоперационной ТМС позволяет существенно улучшить результаты терапии за счет увеличения степени резекции без угрозы для безопасности пациента или долгосрочных функциональных результатов [3].

Миниинвазивные операции

Разработаны многочисленные хирургические доступы для проведения операций в критичных зонах ГМ, в том числе глубокой лобной области, у основания черепа. Эволюция разработанных доступов от лобного к птериональному и далее к надглазничному доступу типа «замочной скважины» является отражением технического прогресса (внедрения операционного микроскопа и эндоскопа) и желанием минимизировать травму. Отход от традиционных больших операций на черепе имеет несколько преимуществ, включая меньшее нарушение нормальной анатомии с удалением кости, небольшие разрезы, меньшее число манипуляций с мозговым веществом, быстрое восстановление, снижение риска осложнений. Через «замочную скважину» можно выполнять широкий спектр нейрохирургических операций, в том числе онкологических. Такая операция может быть выполнена через нос (эндоназальный доступ), через разрез на бровях (супраорбитальный доступ), через разрез за ухом (ретросигмовидный доступ), в любой точке черепа, удобной для удаления глубоко расположенных опухолей. К настоящему времени накоплено много сравнительных данных о влиянии доступа на риск осложнений. Показано, что при использовании в соответствующих клинических условиях минимально инвазивные доступы обеспечивают такую же эффективность, как инвазивные [1].

Традиционный подход к терапии опухолей, локализуемых в глубинных структурах ГМ, — транскортикальная или транскаллезная резекция. Хотя первый вариант не уменьшает опухолевую нагрузку, второй более агрессивен и связан с большим риском повреждения нормальных структур. В противоположность этому, парафасцикулярный доступ через борозды ГМ минимизирует травматизацию мозга; трубчатый ретрактор может быть точно размещен с помощью нейронавигации. В небольших клинических исследованиях этот подход продемонстрировал безопасность и эффективность. Так, проведен ретроспективный анализ данных 20 пациентов из 5 медицинских центров, которые перенесли минимально инвазивную резекцию опухоли через борозды ГМ парафасцикулярным доступом. Опухоли локализовались в боковом и третьем желудочке и перивентрикулярной области. Среднее расстояние от поверхности коры составило 4,37 см, диаметр трубчатого ретрактора — 13,5 мм. Тотальная резекция проведена у 17 больных по поводу коллоидной кисты, субependимомы, глиомы, метастазирования и др. Три пациента испытывали транзиторную потерю памяти и гемипарез. Последующее наблюдение длилось от 6 до 27 мес (в среднем 12 мес).

Исследователи заключили, что этот метод является безопасным и эффективным в лечении внутримозговых и перивентрикулярных поражений, применение трубчатого ретрактора минимизирует травму ГМ. Заболеваемость, связанная с хирургическим вмешательством, минимальна и часто носит временный характер. Данный метод позволяет провести резекцию в полном объеме; частичная резекция выполняется, когда новообразование включает в себя жизненно важные структуры [4].

Интраоперационная флуоресцентная диагностика как метод персонализации резекции опухоли

Внедрение флуоресцентной навигации позволяет увеличить радикальность удаления опухоли. Наиболее изученный препарат для интраоперационной флуоресцентной диагностики (ФД) — 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК). По результатам рандомизированного исследования ($n=322$), интраоперационное проведение ФД увеличило количество полных резекций в сравнении с контрольной группой (с 36 до 65%) и показатель 6-месячной выживаемости без прогрессирования (с 21,1 до 41% соответственно). Однако использование 5-АЛК ограничено применением при высокозлокачественных опухолях, обладающих повышенным метаболизмом 5-АЛК. С 2007 г. 5-АЛК одобрена в Европе, в США интраоперационное ее использование проходит фазу клинических испытаний [1].

В качестве перспективного рассматривается новый тип флуорофора — «квантовые точки». Квантовая точка представляет собой нанокристалл (5-20 нм) из полупроводникового материала, который действует как традиционный флуорофор, но по иному механизму. Излучаемая длина волны зависит

от размера кристалла. Преимуществом квантовых точек является более длительный период активности, чем у классических флуорофоров. Квантовые точки можно вводить как самостоятельно, так и с прикрепленными распознающими молекулами (антитела, олигонуклеотиды). Наличие распознающих молекул на поверхности нанокристаллов позволяет реализовать адресное связывание. Сегодня активно изучается комбинация трансферрина с нанокристаллами, которая даст возможность выявить клетки глиобластомы с рецепторами трансферрина на них.

В зависимости от размера нанокристаллы по-разному проникают сквозь биологические мембраны, а поскольку размер определяет цвет флуоресценции, разные области объекта могут быть окрашены также по-разному. Излучение многих флуорофоров находится за пределами видимой области спектра, поэтому технологии наложения изображений нуждаются в существенном улучшении. Кроме того, флуорофоры в использовании все еще требуют более чувствительных детекторов — так, визуализация с помощью импульсного света позволяет добиться более высокой чувствительности при нормальной освещенности операционной [5].

Повышение проницаемости ГЭБ и эффективность химиотерапии

Быстрое развитие стереотаксического направления привело к внедрению терапии фокусированным ультразвуком под контролем магнитного резонанса (ФУКМР). Эта технология может быть модифицирована для применения при тепловой абляции, ультразвуковом тромболизисе, оказании влияния на проницаемость ГЭБ. Метод подразумевает доставку пучков сфокусированной ультразвуковой энергии с максимальной точностью, которая стимулирует и/или уничтожает определенные области мозга в режиме реального времени.

Прицельное воздействие фокусированного ультразвука высокой интенсивности с умеренным повышением температуры позволяет изменить микросреду ГЭБ и повысить его проницаемость, в частности для химиопрепаратов. Повысить эффективность этой методики может введение в системный кровоток микропузырьков газа, которые воздействуют на ГЭБ со стороны внутрисосудистого пространства. Под действием ультразвука микропузырьки сжимаются и расширяются, что вызывает ударные волны, которые нарушают структуру и повышают проницаемость ГЭБ на определенное время. Транспорт через ГЭБ (после воздействия с ультразвуком в комбинации с микропузырьками) осуществляется парацеллюлярно и трансцеллюлярно через открытые плотные контакты поврежденного эндотелия.

Важно, что метод ФУКМР позволяет проконтролировать температурные изменения при проведении МРТ. Независимо от интенсивности энергии и количества процедур, разрушительное воздействие на ГЭБ носит временный и обратимый характер, поскольку не повреждаются нервные клетки; оно не вызывает внутримозгового кровоизлияния и обеспечивает безопасную доставку соединений разных размеров, включая антитела, наночастицы (NPS), липосомы и вирусные носители, к труднодоступным и функционально значимым зонам мозга.

Интенсивность ультразвука, необходимая для открытия ГЭБ, может варьироваться для разных пациентов. Длительность повышенной проницаемости ГЭБ может меняться от 30 мин до 72 ч в зависимости от акустических параметров (частота, длительность импульсов, размер микропузырьков). Дальнейшие исследования будут направлены на определение порога диапазонов, при которых может возникнуть кавитация и повреждение сосудов. В целом дальнейшее развитие этого метода позволит увеличить эффективность терапии у онкологических пациентов [6].

Литература

- Robert C., Rennert D.R. et al. Future directions of operative neuro-oncology. Journal of Neuro-Oncology, November 2016.
- Patel P., Patel N.V., Danish S.F., Intracranial MR-guided laser-induced thermal therapy: single-center experience with the Visualase thermal therapy system, Neurosurg, 2016
- Picht T., Frey D. et al. Presurgical navigated TMS motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study, Journal of Neuro-Oncology, February 2016.
- Eliyas J.K., Glynn R., Kulwin C.G. et al. Minimally Invasive Transsulcal Resection of Intraventricular and Periventricular Lesions Through a Tubular Retractor System: Multicentric Experience and Results, World Neurosurg, 2016.
- Belykh E., Martirosyan N.L. et al. Intraoperative Fluorescence Imaging for Personalized Brain Tumor Resection: Current State and Future Directions, Front Surg, 2016.
- Appelboom G., Detappe A. et al. Stereotactic modulation of blood-brain barrier permeability to enhance drug delivery, Journal of Neuro-Oncology, 2016.

Подготовила Екатерина Марушко





В.Д. Розуменко

Диагностика и лечение опухолей головного мозга в Украине: основные направления, ресурсы и возможности

Какова на сегодняшний день ситуация с лечением опухолей головного мозга (ГМ) в Украине? Об этом нам рассказал главный онконейрохирург НАМН Украины, главный научный сотрудник отдела нейроонкологии Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Давидович Розуменко, посвятивший нейроонкологии более 40 лет своей профессиональной деятельности. Профессор В.Д. Розуменко первым в истории медицины Украины провел операцию по удалению опухоли ГМ с применением высокоинтенсивного лазерного излучения и с тех пор постоянно совершенствует технологию проведения лазерных операций на центральной нервной системе, о чем свидетельствуют более 80 полученных им патентов. Одним из важнейших его достижений является эффективное хирургическое лечение пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗН) мозга.

Владимир Давидович, какова ситуация с заболеваемостью опухолями головного мозга? Существуют ли заметные отличия в распространенности опухолей мозга в Украине по сравнению с мировыми данными?

— Заболеваемость опухолями ГМ, как и общая распространенность ЗН, увеличивается с каждым годом не только в Украине, но и во всем мире. За последние 10 лет ежегодный прирост онкозаболеваний составил 2,5-3%. Это обусловлено многими факторами, такими как загрязнение окружающей среды, особенности питания, качество пищевых продуктов, употребление генетически модифицированных продуктов, а также курение и вредоносное воздействие различных видов излучения. Например, на сегодняшний день практически подтверждено, что использование мобильных телефонов способствует возникновению опухолей ГМ, поскольку их излучение действует локально на структуры мозга. Повсеместный рост показателей онкозаболеваемости обусловлен также улучшением диагностики опухолевого процесса, выявлением предраковых заболеваний и опухолей на ранних стадиях развития. Показатели онкологической заболеваемости в Европе выше, чем в Украине, что связано во многом с большей продолжительностью жизни населения в индустриально развитых странах, а с возрастом заболеваемость (в том числе онкологическая) увеличивается: так, в Западной Европе средняя продолжительность жизни превышает 75 лет, а в Украине составляет 68 лет. Возросло и количество случаев метастатических опухолей, в том числе в ГМ. Это вызвано тем, что качественное и своевременное оказание онкологической помощи существенно продлевает жизнь пациента, однако наряду с увеличением послеоперационной продолжительности жизни возрастает вероятность появления метастазов. Особенно это выражено в экономически развитых странах, например в США, где после проведенного противоопухолевого лечения пациенты живут 10-20 лет и более, и за это время «успевает» произойти метастазирование опухолевых клеток из основного очага в другие органы.

Ежегодно в Украине регистрируется около 160 тыс. новых случаев злокачественных опухолей различных локализаций, каждый год от ЗН умирает до 90 тыс. больных. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2020 г. заболеваемость ЗН в Украине возрастет и составит 200 тыс. новых случаев ежегодно, соответственно и количество умерших увеличится до 100 тыс. На сегодняшний день в Украине зарегистрировано около 1 млн больных с ЗН. По поводу опухолей ГМ в Украине ежегодно проводится около 5 тыс. хирургических вмешательств, из них до 1500 — в Институте нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова.

Расскажите о современных возможностях диагностики опухолей головного мозга.

— Среди опухолей ГМ 40% являются относительно доброкачественными, а 60% — злокачественными. Ранняя диагностика дает возможность оказать более эффективную и, главное, своевременную медицинскую помощь. Самый общедоступный метод исследования ГМ — это компьютерная томография (КТ), которая позволяет выявить «очаг»

и трактовать его как опухоль, а при использовании контрастного усиления обнаруженную опухоль можно даже дифференцировать по внутримозговому или внемозговому характеру роста и предполагаемой степени злокачественности. Более информативный метод — это магнитно-резонансная томография (МРТ), благодаря которой можно определить локализацию и структуру опухоли, ее взаимодействие с окружающими внутричерепными анатомическими образованиями и структурными отделами мозга. Эти данные очень важны при планировании оперативного вмешательства. Операция должна быть проведена так, чтобы обеспечить максимально возможное или радикальное удаление опухоли при минимальном повреждении окружающих тканей. Перед операцией больных тщательно обследуют, подготовка к операции осуществляется с учетом их соматического статуса. Неразумно удалять опухоль, не думая о последствиях. Для предупреждения травматизации в процессе операции накануне следует провести ряд исследований с целью определения вовлеченных в патологический процесс функционально значимых и жизненно важных отделов ГМ. Некоторые участки мозга общепринято считать неоперабельными, в первую очередь двигательную и речевую зоны. Помимо КТ и МРТ, пациентам выполняют МР-ангиографию, которая дает возможность визуализировать артериальные и венозные сосуды мозга, в том числе и те, которые кровоснабжают непосредственно опухоль, а также определить, какие артериальные сосуды необходимо «выключить» в первую очередь для проведения «бескровной» операции. МР-трактография позволяет визуализировать топографию трактов, к примеру двигательных, повреждение которых недопустимо, поскольку может привести к инвалидизации пациента.

С помощью функциональной МРТ (фМРТ) можно определить активацию определенной области ГМ во время нормального его функционирования под влиянием физических факторов и при различных патологических состояниях. Например, если больной, несмотря на наличие опухолевого процесса в двигательной зоне, все равно осуществляет движения, то можно установить, какие участки мозга взяли на себя эту функцию, и выяснить, какую зону необходимо сохранить во время операции и какой доступ к опухоли осуществить для сохранения этих функций. Точно так же проводятся операции в проекции зрительных и речевых зон, что дает возможность сохранять впоследствии достаточно высокие функциональные возможности.

Хирург обязан пользоваться современными техническими средствами для определения оптимального хирургического доступа к опухоли и планирования объема операции, чтобы сохранить основные структуры и функциональную значимость каждого участка мозга и не повредить их во время операции. На сегодняшний день при проведении операций на ГМ в нашей клинике применяется система нейронавигации. В отличие от других специалистов, которые используют ее только для определения точки доступа и проекции опухоли на череп, мы используем ее более широко, а именно — для виртуального планирования операции и интраоперационного сопровождения всех



Виртуальное навигационное планирование операции

этапов хирургического удаления опухоли. До операции все данные исследований (КТ, МРТ, МР-трактография, МР-ангиография, фМРТ, однофотонная эмиссионная томография) вводятся в программу навигационной системы и совмещаются в мультимодальных изображениях. В итоге мы получаем 3D-компьютерную виртуальную модель ГМ, опухоли, сосудов, трактов, функциональных зон — это позволяет увидеть намного больше, чем при обычном визуальном контроле операционного поля. Еще до операции можно виртуально спрогнозировать весь ход и особенности выполнения хирургического вмешательства. Во время операции хирургические инструменты «привязаны» к системе навигации, каждое их движение и все микроманипуляции отслеживаются в режиме реального времени. Если оперативное вмешательство происходит на функционально важных зонах, то для удаления опухоли используются лазерные технологии, если вдали от них — традиционная микрохирургия, при этом в любом случае удаление опухоли проводится под контролем нейронавигации. Ход каждого хирургического вмешательства регистрируется с помощью системы TV-мониторинга, совмещенного с навигацией. Благодаря использованию современных навигационных и лазерных технологий наши операции отличаются радикальностью, атравматичностью и «сухим» операционным полем, то есть выполняются «бескровно». За последние семь лет использования разработанных нами прогрессивных инновационных технологий в моей практике ни разу не производились интраоперационные переливания крови. Все разработанные и внедренные в клиническую практику способы хирургического лечения опухолей ГМ и применяемые нами навигационные и лазерные технологии защищены патентами и авторскими свидетельствами.

В настоящее время в Институте нейрохирургии мы располагаем всем необходимым оборудованием для проведения операций при опухолях ГМ на самом высоком современном уровне. Кроме навигационной и лазерной техники используются операционные микроскопы, микрохирургическая и УЗ-техника, эндоскопические системы различных

модификаций, плазменная и электрокоагуляция. Считаю необходимым отметить, что первую в Украине операцию с применением лазера мы провели в 1983 г., причем первый хирургический лазер для проведения оперативных вмешательств на ГМ был создан в сотрудничестве со мной и по моим эскизам на «номерных» предприятиях бывшего СССР. Уже много лет идет постоянное совершенствование лазерных хирургических систем и технологий. В настоящее время украинские производители выпускают лазерные системы, которые отличаются надежностью в работе, высоким качеством и эффективностью в использовании. Таким образом, наш Институт нейрохирургии всегда занимал и занимает лидирующие позиции в разработке и внедрении прогрессивных методов лечения больных с опухолями ГМ.

Какие методы лечения применяются помимо хирургического, в каких направлениях они развиваются?

— При лечении опухолей ГМ применяются различные виды лучевой терапии, к примеру гамма-нож. Это сверхточный метод, который позволяет разрушить несколько опухолевых образований за один сеанс. Такое воздействие применимо в случае опухолей ГМ небольшого размера либо при множественном опухолевом поражении (особенно при опухолях метастатического происхождения).

Другим эффективным методом является система «Кибер-нож» — высокоточное оборудование на основе линейного ускорителя, которое позволяет разрушить опухолевую ткань. Планирование операции осуществляется при помощи современного программного обеспечения. Положительные стороны данного метода в том, что не требуется проведение открытого оперативного вмешательства, но если опухоль имеет большие размеры, то первоначально проводится хирургическое удаление основной массы опухоли, после чего используется облучение с применением системы «Кибер-нож».

В 2015 г. Украина приобрела новейший аппарат для проведения томотерапии опухолей,

Продолжение на стр. 58.



Продолжение. Начало на стр. 57.

который находится в г. Кировограде в Украинском центре томотерапии. Этот аппарат создан на основе линейного ускорителя, позволяющего регулировать интенсивность и модулировать излучение любой формы и дозы для близко расположенных точек. Кроме того, аппарат для томотерапии дает возможность подводить заданную дозу облучения к опухоли под любым углом, регулировать его интенсивность, а также максимально защитить от облучения прилегающие к опухоли ткани и органы. Характерно, что до начала облучения проводится построение трехмерной модели с дальнейшим моделированием процедуры облучения.

В адьювантном режиме при ЗН ГМ проводится химиотерапия. К сожалению, нет эффективного препарата, который смог бы вылечить больного, но при рациональном назначении химиотерапии можно на некоторый период времени «затормозить» процесс роста опухоли и тем самым продлить жизнь пациента. Отрицательной стороной химиотерапии является выраженный токсический эффект химиопрепаратов на организм в целом. Ее назначение и проведение должно строго регламентироваться. В связи с этим при комплексном лечении ЗН ГМ ведущую роль все же играет оптимально проведенное хирургическое вмешательство.

Основная задача современной нейроонкологии — обеспечить пациентам высокое качество жизни и ее продолжительность. И если на сегодняшний день при ЗН ГМ невозможно добиться полного излечения, то при доброкачественных опухолях ГМ радикальное удаление опухоли с применением современных прогрессивных технологий приводит к полному излечению больного.

Современная иммунотерапия не является эффективным методом лечения ЗН ГМ. Необходимо заботиться о своем здоровье и укреплять иммунитет до заболевания. Также следует вести здоровый образ жизни, не курить, не злоупотреблять алкоголем, питаться экологически чистыми продуктами, дышать чистым воздухом, меньше подвергаться простудным и вирусным заболеваниям. Необходимо помнить, что в ослабленном организме на фоне микробных и вирусных воспалительных процессов возрастает вероятность развития новообразований и опухоль ведет себя более агрессивно. Назначение иммунопрепаратов при развившемся опухолевом процессе может привести к негативным результатам, способствуя «защите» опухоли от организма пациента.

Три года назад в интервью для «Здоровья Украины» Вы упоминали о перспективном методе лечения злокачественных опухолей головного мозга — фотодинамической терапии. В то время проводились исследования в этом направлении. Какова ситуация в настоящий момент?

— Наш институт, действительно, одним из первых в мировой практике нейроонкологии разрабатывал метод фотодинамической терапии. Его суть в том, что фотосенсибилизатор вводится внутривенно, после чего он избирательно накапливается только в клетках опухоли. Далее под воздействием лазерного луча определенной длины волны в сенсибилизированных опухолевых клетках вырабатывается синглетный (атомарный) кислород, разрушающий непосредственно опухолевую клетку. Это новое перспективное направление в терапии опухолей ГМ, на которое возлагаются большие надежды.

Диагностика и лечение опухолей головного мозга в Украине: основные направления, ресурсы и возможности

В настоящее время на повестке дня стоит вопрос проведения клинических исследований. Мы занимаемся подготовительными работами в этом направлении. Имеется фотосенсибилизатор для проведения фотодинамической терапии, специальный лазерный аппарат для облучения опухоли, разработана сканирующая компьютеризованная система для строго дозированного воздействия на опухолевую ткань.

Еще одним интересным методом является интерстициальная лазерная терапия, клиническим применением которой я занимаюсь уже многие годы. При этом методе непосредственно в ткани опухоли вводятся проводящие лазерное излучение волокна. Лазерный свет на кончике волокна повышает температуру опухолевых клеток и разрушает их с помощью эффекта термодеструкции. Нами до мелочей разработаны температурные градиенты и изучены особенности терморазрушения опухоли. В настоящее время этот метод применяется не только для лечения новообразований ГМ, но и для опухолей других локализаций.

Метод бор-нейтрон-захватной терапии успешно применяется в некоторых медицинских центрах Японии и США. Реально ли использование этого метода в нашей стране, учитывая его высокую стоимость?

— Бор-нейтрон-захватная терапия — перспективный метод лечения ЗН, который применяется в ведущих медицинских центрах Японии и США. Он использует реакции, возникающие между радиоактивным бором и нейтронами. Накопленный в опухолевых клетках бор (изотоп бор-10) повышает их чувствительность к излучению. В результате поглощения нейтронов изотопом бора происходит «ядерная» реакция с выделением энергии в клетке, что приводит к ее разрушению. В Киеве на базе Института ядерных исследований НАН Украины проводились начальные испытания данного метода, но с сокращением финансирования они были приостановлены. За рубежом продолжают изучать данный метод, поскольку он показывает хорошие результаты — можно сказать, что это терапия будущего.

Насколько актуальна в Украине проблема ранней диагностики опухолей головного мозга?

— Ранняя диагностика очень важна для общей онкологии, но при внутримозговых опухолях ситуация обстоит несколько иначе: в большинстве случаев нет смысла удалять

опухолевые клетки при появлении ранних симптомов заболевания на этапе, когда опухолевый очаг еще не сформировался. В то же время нельзя доводить опухолевый процесс до неоперабельного состояния, когда возникают функциональные нарушения, выраженные признаки внутричерепной гипертензии, дислокационный синдром, декомпенсация. Необходим индивидуальный подход к каждому пациенту. Многое зависит от типа опухоли. Согласно последней WHO-классификации опухолей ЦНС, насчитывается 146 разновидностей опухолей ГМ, при этом у каждой есть свои характерные особенности. К примеру, глиобластома, если ничего не предпринимать, приводит к смерти человека через три месяца, а менингиома может расти 5-10 лет, не причиняя пациенту дискомфорта. При раннем удалении опухоли гипофиза можно предупредить дальнейшее развитие заболевания, но, с другой стороны, это приведет к нарушению гормональной функции. Внемозговые опухоли необходимо удалять как можно раньше. Таким образом, к каждому типу опухоли и к каждому больному должен быть персонифицированный подход — в нашей нейроонкологической практике нет двух идентичных клинических случаев, у всех пациентов опухоли и их развитие отличаются подобно отпечаткам пальцев.

Как осуществляется послеоперационная реабилитация пациентов, перенесших хирургические вмешательства по поводу опухолей мозга, насколько она развита сейчас?

— В свое время я выступил инициатором и одним из разработчиков системы, направленной на улучшение качества жизни именно нейроонкологических пациентов. На первых порах эта идея воспринималась медицинским сообществом скептически, но сейчас повсеместно внедрена, и даже существует «всемирное общество качества жизни». В первую очередь мы стараемся проводить операции так, чтобы исключить возникновение функциональных расстройств и не было необходимости в дальнейших реабилитационных мероприятиях. Бывают единичные случаи, когда в послеоперационном периоде возникают двигательные нарушения, которые связаны с отеком ГМ, а не с повреждением его функциональных зон, поэтому восстановление таких больных происходит быстро на фоне применения противоотечных препаратов. Некоторым пациентам можно назначать процедуры, в том числе физиотерапевтические, направленные на скорейшее восстановление функции (методы лазерной физиотерапии, миостимуляция). Но все

должно быть подобрано индивидуально в зависимости от функциональных нарушений, их выраженности и механизма возникновения, а также от вида и степени злокачественности опухоли, поскольку терапия без учета всех этих данных может нанести непоправимый вред.

Расскажите, как развивается сотрудничество с зарубежными коллегами. В чем оно состоит?

— Ранее мы широко сотрудничали с зарубежными центрами Югославии, Германии, Венгрии и других стран, на постоянной основе проводились программы обмена специалистами. Сейчас большей частью сотрудничество проходит индивидуально. Стажировки позволяют почерпнуть зарубежный опыт и внедрить его у нас или же, наоборот, донести свой опыт специалистам других стран. Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова — передовое учреждение в своей отрасли не только в Украине, но и в странах СНГ. Сегодня, как и ранее, украинская нейрохирургическая школа обладает высоким авторитетом в мировом медицинском и научном сообществе.

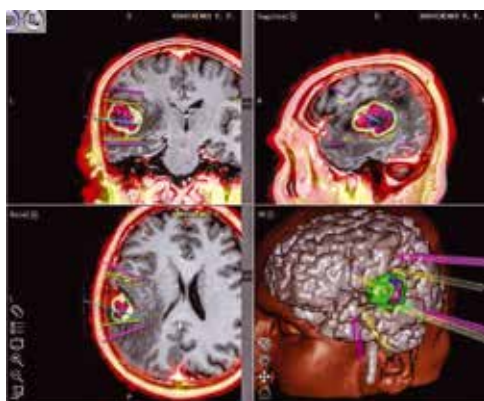
Какие научные исследования проводятся в Вашей клинике в настоящее время? Что Вы планируете изучать в дальнейшем?

— В настоящее время наша клиника занимается вопросами внедрения мультимодальной нейронавигации в предоперационном планировании и интраоперационном сопровождении при хирургическом лечении опухолей ГМ. Кроме того, мы активно работаем над проблемой применения инновационных лазерных технологий.

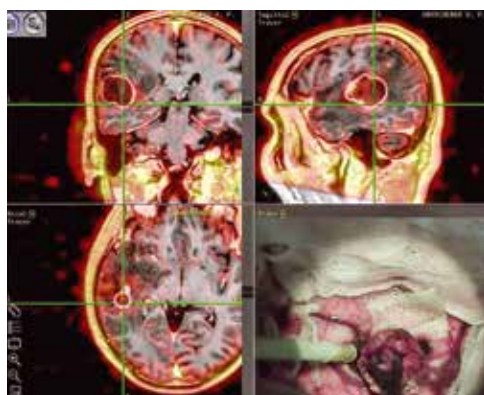
Для внутримозговых опухолей характерен инфильтративный рост, поэтому интересным и перспективным методом сопровождения операции может стать флуоресценция, когда введенный флюорофор при поглощении клетками опухоли приведет к их свечению, существенно дополняя нейронавигационную систему. Флуоресцентная интраоперационная диагностика позволит «увидеть» злокачественные клетки, инфильтрирующие мозговое вещество, выявить особенности локализации и прорастания опухоли. В этом случае можно уничтожить самые мелкие участки опухоли, направив на них лазерное излучение определенной длины волны и в такой дозе, при которой здоровые мозговые структуры не будут повреждены, поскольку они более устойчивы к излучению. В ходе дальнейшего сотрудничества с Международным центром электронно-лучевых технологий Института электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины мы планируем изучение терапевтического эффекта воздействия наночастиц на опухоли мозга. Применение наночастиц на основе золота, кремния, углеродистых соединений, которые можно использовать как носители различных целевых материалов, позволит прицельно бороться с опухолевыми клетками. Одним из вариантов будет комбинирование наночастиц с фотосенсибилизатором, что позволит целенаправленно разрушать опухолевую клетку.

Ваши научные работы широко известны во всем мире. Как Вы видите будущее развития нейрохирургии в Украине? Какие основные проблемы необходимо решать?

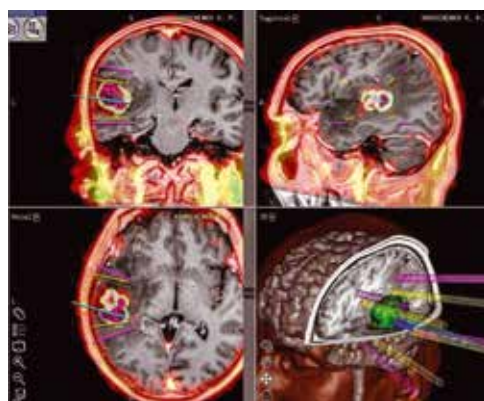
— В первую очередь мы возлагаем надежду на профессионализм хирургов в сочетании с расширяющимися возможностями современного научно-технического прогресса. На мой взгляд, основные перспективы в лечении опухолей ГМ состоят именно в разработке инновационных технологий. Еще один очень важный и острый вопрос — это повсеместное внедрение и углубление персонифицированного подхода. Каждый человеческий организм и каждая опухоль имеют свои индивидуальные особенности, поэтому персонификация лечения должна быть на первом месте — и сегодня и в будущем.



Навигационное 3D-планирование хирургического доступа



Удаление опухоли с навигационным интраоперационным контролем



Лазерная термодеструкция опухоли с навигационным сопровождением

Вниманию
специалистов

Гарднер Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2-я: пер. с англ. / Д. Гарднер, Д. Шобек; под ред. проф. Г.А. Мельниченко. – Москва: Бином, 2015. – 696 с.: табл., ил.

Это издание – одна из самых популярных настольных книг врачей всего мира, составляющих золотой фонд медицинской литературы по такому быстромениющемуся и чрезвычайно важному для повседневной практики разделу

медицины, как клиническая эндокринология. В книге приводятся сведения о самых последних достижениях медицинской науки – от молекулярных механизмов внутриклеточной передачи сигнала тиреоидных гормонов до клинических аспектов синдрома Кушинга. Отдельные главы посвящены множественной эндокринной неоплазии и гуморальным проявлениям злокачественных опухолей. Книга предназначена не только для эндокринологов, но и для врачей любых других медицинских специальностей, которые заинтересованы в получении одновременно краткой, доступной и актуальной информации, соединяющей принципиальные клинические сведения и обобщающей теоретические основы работы желез внутренней секреции в норме и патологии.



Сімейна медицина: у 3 кн.; Кн. 2. Симптоми і синдроми у клініці внутрішніх хвороб / Бабінець Л.С., Барна О.М., Білецький С.В. [та ін.]; за ред. О.М.Гіріної, Л.М.Пасієшвілі. – Київ: Медицина. – 2016. – 456 с.

Висвітлено основні симптоми і синдроми у кардіології, гастроентерології, пульмонології, нефрології, гематології, ревматології, ендокринології, педіатрії, а також інші синдроми, включаючи ті, що

пов'язані з пухлинами, з якими лікар загальної практики – сімейної медицини найчастіше стикається у своїй діяльності. Розглянуто причини їх виникнення, патогенез, клінічні прояви. Викладено алгоритми діагностичного пошуку за наявності цих синдромів, принципи диференціальної діагностики різних захворювань, що проявляються певними симптомами і синдромами. Також наведено алгоритми надання першої медичної допомоги та профілактичні рекомендації.

Для студентів вищих медичних навчальних закладів, інтернів та лікарів за спеціальністю «Загальна практика – сімейна медицина».



Демина Э.А. Радиогенный рак: эпидемиология и первичная профилактика: проект «Научная книга» / Э.А. Демина; Ин-т эксперим. патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины. – Киев: Наук. думка, 2016. – 193 с.: табл., ил.

Широкое внедрение ядерных технологий в промышленность, сельское хозяйство, медицину и науку неминуемо ведет к дополни-

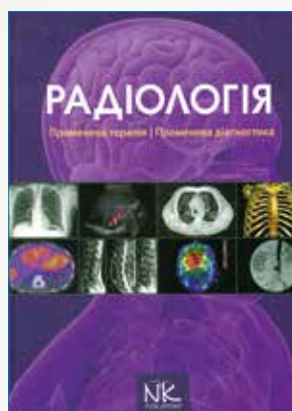
тельному облучению занятых в этих отраслях профессионалов и, таким образом, к повышению канцерогенного риска. Всемирная организация здравоохранения объявила XXI столетие веком превентивной медицины и индивидуализации защиты здоровья человека. Приоритетным компонентом этой программы является



первичная профилактика онкологических заболеваний, которая, в соответствии с канонами доказательной медицины, направлена на предупреждение их развития за счет устранения причин.

Монография посвящена проблеме первичной профилактики возникновения рака радиационного генеза. Данные эпидемиологических, радиобиологических и молекулярно-генетических исследований свидетельствуют о канцерогенной небезопасности малых доз ионизирующих излучений. Определяющую роль в инициации радиационного канцерогенеза играет нестабильность генома. Новая стратегия первичной профилактики радиогенного рака, аргументированная данными цитогенетических исследований, включает: оценку индивидуальной радиационной чувствительности здорового населения; учет потенцирующего воздействия комутагенов; использование нетоксичных эффективных радиопротекторов.

Для радиобиологов, генетиков, радиоэкологов, онкологов, специалистов в области радиационной и профилактической медицины, а также преподавателей высших учебных заведений медико-биологического профиля.

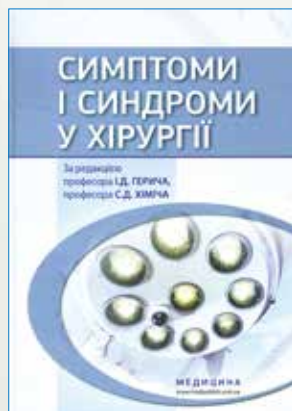


Ковальський О.В. Радіологія. Променева терапія. Променева діагностика: підручник / О.В. Ковальський, Д.С. Мечев, В.П. Данилевич. – Вид. 2-ге. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 512 с.: іл.

Медична радіологія включає променеву діагностику та променеву терапію. Променева діагностика з використанням іонізуючих випромінювань, ультразвуку та магнітних полів дозволяє виявляти захворювання орга-

нів і систем. Променева терапія вивчає використання іонізуючих випромінювань для лікування злоякісних пухлин та непухлинних захворювань. У книзі викладені сучасні досягнення медичної радіології, методи візуалізації та принципи отримання діагностичних зображень під час променевої діагностики захворювань органів і систем. Вперше у вітчизняному підручнику поряд із променевими зображеннями патології органів подані зображення нормальних анатомічних ділянок організму, отриманих тим же променевим методом дослідження. Більшість ілюстративного матеріалу супроводжується орієнтовними протоколами опису з наведенням основних ознак захворювань. В одному виданні представлено як основи, так і сучасний рівень променевої терапії.

Для студентів медичних вузів, інтернів-радіологів і лікарів інших спеціальностей.



Симптоми і синдроми у хірургії / І.Д. Герич, С.Д. Хіміч, А.С. Барвінська [та ін.]; за ред. І.Д. Герича, С.Д. Хіміча. – Київ: Медицина, 2016. – 304 с.

Відомо, що більшість хвороб можуть проявлятися не одним чи двома симптомами, а великою їх кількістю, причому діагностична цінність симптому часто залежить від багатьох як фізіологічних, так і патологічних чинників. Тому знання якомога більшої

кількості симптомів і синдромів є надзвичайно важливою частиною роботи лікаря в процесі встановлення правильного діагнозу.

Бібліотека онколога

Книгу написано у формі україномовного словника-тлумачника, що має як навчальну мету, так і енциклопедичну спрямованість. У ній зібрано майже всі найвідоміші симптоми, синдроми та різноманітні проби, дотичні до хірургічних спеціальностей, причому більшість із них цитовано з першоджерел.

Користувачі книги зможуть знайти той чи інший симптом за прізвищем автора в іменному чи предметному покажчику. Симптоми наведено мовою оригіналу та в українській транслітерації. Далі подано їх сутність (це стосується й пухлин), синонімічні назви симптому (синдрому), опис методики виявлення, а також примітки й короткі відомості про автора.

Книга буде корисною для спеціалістів у галузі хірургії, клінічних ординаторів, аспірантів, студентів та науковців.



Ткачук Т.Є. Передракові захворювання вульви. Вульварні інтраепітеліальні неоплазії / Т.Є. Ткачук. – Київ: Медкнига, 2016. – 72 с.

Пошук відповіді на запитання, як лікувати доброякісні ураження та передракову патологію вульви, непокоїть лікарів понад 100 років: з моменту, коли цю патологію віднесли до числа хвороб, що потребують лікування, і донині. Навіть сьогодні, за наявності численних терапевтичних та хірургічних методів, немає перспектив поставити у ньому крапку. Вибір адекватного методу лікування доброякісних уражень та вульварних інтраепітеліальних неоплазій украй важкий та ускладнюється ще й тим, що дотепер немає єдиної класифікації та не уніфіковані підходи до етіопатогенезу цієї групи захворювань, а відтак – відсутні стандарти та критерії вибору методу лікування.

У книзі наведено відомості про анатомію жіночих зовнішніх статевих органів; епідеміологічні та етіопатогенетичні особливості, клініко-діагностичні можливості своєчасного виявлення та лікування вульварних інтраепітеліальних неоплазій; скринінг та профілактику патології вульви. Жіночі зовнішні статеві органи – міждисциплінарна зона відповідальності акушерів-гінекологів, дерматологів, онкологів, пластичних хірургів, які здійснюють лікування цієї патології, посилаючи жінку один до одного і призначаючи далеко не завжди ефективне лікування.



Хронофармакологія для врача, провизора и студента: учебник-справочник / Нац. фарм. ун-т, Буков. мед. ун-т, Гос. эксперт. центр МЗ Украины, Ин-т мед. радиологии им. С.П. Григорьева НАН Украины; под ред. проф. С.М. Дроговоз. – Харьков: Титул, 2016. – 376 с.: ил., табл.

В книге проанализирована и логически унифицирована информация о ритмичности

физиологических и патологических процессов в организме. Представлены современные сведения об усилении действия известных лекарств и снижении их побочных реакций с учетом времени приема. Даны рекомендации по использованию принципов хроноонкологии для оптимизации фармакотерапии опухолей, описываются симптомы десинхроноза в онкологии.

Книга будет полезна врачам, провизорам, студентам, интернам, магистрантам, клиническим ординаторам, медсестрам, больным, интересующимся вопросами хронофармакологии.

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАН та НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця; П.В. Іванчов, д. мед. н., професор кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця; О.М. Андрусенко, лікар-хірург відділення хірургії № 1 Київської міської клінічної лікарні № 12

Хірургічна тактика у хворих на гострокровоточивий колоректальний рак

Гострі кишкові кровотечі є серйозною проблемою в невідкладній хірургії органів черевної порожнини. Розвиток ускладнень злоякісного пухлинного ураження товстої кишки кровотечею, за зведеними статистичними даними вітчизняних та зарубіжних клінік, коливається у межах від 6,2 до 40%, а в структурі кишкових кровотеч на колоректальний рак припадає від 9 до 16%. Пацієнти з гострокровоточивим колоректальним раком (ГККР), за даними нашої клініки, становлять 21,6% у структурі кишкових кровотеч та 29,7% – в структурі ускладненого колоректального раку. На сьогодні аналіз несприятливих наслідків лікування хворих зводиться до критики пізніх операцій за рахунок подовження етапу діагностики та підготовки хворого до оперативного втручання або позиції, що полягає в необхідності проведення екстреного хірургічного лікування при виникненні перших ознак пухлинної кровотечі в необстежених та непідготовлених хворих.



П.Д. Фомін

Актуальність проблеми гострокровоточивих злоякісних пухлин колоректальної зони полягає у відсутності чітко визначених алгоритмів хірургічної тактики, що визначається небажано високим рівнем післяопераційної летальності у межах від 20 до 50%, а кількість ускладнень злоякісних пухлин гострою кровотечею не має тенденції до зниження і останніми роками прогресивно зростає. Активна, активно-очікувальна та очікувальна тактики при гострих колоректальних кровотечах пухлинного походження існують давно, тільки число прихильників та суперечників кожної з них періодично змінюється. Предметом дискусій при обговоренні хірургічних аспектів лікування ГККР є визначення показань, термінів проведення та вибір методів оперативних втручань.

Матеріали та методи

У Київському міському центрі надання допомоги хворим зі шлунково-кишковими кровотечами, що діє на базі Київської міської клінічної лікарні № 12, за період 2002–2013 рр. лікувалися 1114 хворих з клінікою кишкової кровотечі, що становило 9,5% від загальної кількості пацієнтів, госпіталізованих з приводу шлунково-кишкових кровотеч. Серед них хворих на ГККР – 241 (21,6%), вони посідають 3-тє місце після кровоточивого геморою – 38,1% та дивертикульозу ободової кишки – 23,3%.

З приводу ускладнених форм колоректального раку за цей період госпіталізовано 811 хворих. ГККР посідає 2-ге місце (29,7%) після колоректального раку, ускладненого гострою кишковою непрохідністю (45,1%).

Вік госпіталізованих хворих варіював від 41 до 94 років. Чоловіків – 126 (52,3%), вік у межах від 41 до 94 років, середній вік $66,9 \pm 11,8$ року. Жінок – 115 (47,7%), вік у межах від 50 до 89 років, середній вік $69 \pm 8,4$ року. Осіб літнього та старечого віку – 81,3%.

У всіх пацієнтів спостерігалися супутні захворювання різних органів та систем, що характерно для цієї вікової категорії хворих (поліморбідність 100%). Індекс поліморбідності становив 4,7 у чоловіків та 5,3 у жінок.

Згідно з Міжнародною класифікацією злоякісних новоутворень TNM 7-го перегляду, серед хворих, госпіталізованих з приводу ГККР, встановлено такі стадії злоякісного процесу: I – 13 (5,4%) хворих, II – 142 (58,9%), III – 41 (17%), IV – 45 (18,7%).

Згідно з прийнятою в клініці класифікацією тяжкості шлунково-кишкових кровотеч (В.Д. Братусь, 2001), помірний ступінь тяжкості геморагії був у 99 (41,1%) пацієнтів, середній – у 49 (20,3%), тяжкий – у 93 (38,6%). Співвідношення тяжкості кровотечі: помірна/середня/тяжка – 1/0,5/0,9. Проведено діагностичний комплекс з 356 інструментальних методів дослідження у 206 (85,5%) із 241 госпіталізованого пацієнта, при цьому ректороманоскопію (РРС) проведено у 135 (65,5%) пацієнтів, іригоскопію (ІС) – у 84 (40,8%), фіброколоноскопію (ФКС) – у 91 (44,2%). У 97 (47,1%) хворих було використано поєднання різних методів інструментальної діагностики.

Не проводилось обстеження у 35 (14,5%) хворих:

- 11 пацієнтів (4,6%), обстежені раніше, лікувалися в інших медичних закладах та отримували в клініці лише консервативну гемостатичну терапію і далі продовжили лікування в Київській міській онкологічній лікарні;
- у 10 хворих (4,1%) діагноз встановлений раніше в інших медичних закладах і підтверджений даними аутопсії;
- 8 пацієнтів (3,3%) з раніше встановленим діагнозом без повторного обстеження були оперовані в ранньому відстроченому порядку у зв'язку з розвитком кишкової кровотечі;
- у 4 випадках (1,7%) у зв'язку з вкрай тяжким станом при госпіталізації, у 2 з яких пухлина визначалася при пальпації, діагноз встановлений при аутопсії;
- 2 хворих (0,8%) раніше не обстежувалися, але у зв'язку з розвитком у клініці рецидиву кишкової кровотечі (1 випадок) та на висоті активної кровотечі

(1 випадок) були оперовані, діагноз встановлено інтра-операційно, при цьому в 1 з пацієнтів пухлина визначалася при пальпації.

Загалом діагноз було встановлено на підставі отриманих даних при проведенні РРС – у 83 (40,3%) хворих, ІС – у 59 (28,6%), ФКС – у 64 (31,1%).

Діагноз, що обіймав локалізацію та поширеність злоякісного пухлинного ураження, був встановлений протягом 1-ї доби у 95 (46,1%) пацієнтів, 2-ї – у 44 (21,4%), 3-ї – у 27 (13,1%), 4-ї – у 24 (11,7%), пізніше 4-ї – у 16 (7,8%).

На підставі даних, отриманих при проведенні інструментальних методів дослідження, виявлено ГККР таких локалізацій: сліпа кишка – 21 випадок (10,2%), висхідна ободова кишка – 13 (6,3%), печінковий згин – 7 (3,4%), поперечна ободова кишка – 12 (5,8%) (права половина – 7, ліва – 5), селезінковий згин – 3 (1,5%), низхідна ободова кишка – 8 (3,9%), сигмовидна кишка – 33 (16%), ректосигмоїдний відділ – 18 (8,7%), пряма кишка – 86 (41,7%), первинно-множинний рак – 5 (2,4%); висхідна ободова кишка та селезінковий згин – 1, висхідна ободова та сигмовидна кишки – 1, селезінковий згин та сигмовидна кишка – 1, сигмовидна кишка та ректосигмоїдний відділ – 1, сигмовидна та пряма кишки – 1.

Результати дослідження та обговорення

Аналіз результатів лікування хворих на ГККР проведено у двох групах пацієнтів, що перебували на лікуванні протягом двох періодів, які відповідають етапам удосконалення і впровадження у клінічну практику алгоритму вибору хірургічної тактики у хворих на ГККР в умовах надання екстреної допомоги.

I період – хворі (148), що перебували на лікуванні в нашій клініці з 2002 по 2009 р. Цей період характеризувався активною хірургічною тактикою у зв'язку з відсутністю використання ендохірургічних методів гемостазу і, як наслідок, високою ймовірністю розвитку рецидивів кровотеч у різні строки постгеморагічного періоду. Загальний стан хворого вважали нестабільним, а гемостаз – нестійким, що спонукало до більш широкого проведення екстрених операцій за відсутності протипоказань.

II період – хворі (93), що перебували на лікуванні в нашій клініці з 2010 по 2013 р. Цей період характеризувався впровадженням у клінічну практику розробленої активної діагностично-лікувальної тактики з раннім проведенням ендоскопічної верифікації пухлинного ураження товстої кишки, широким застосуванням ендохірургічних методів гемостазу у хворих з активною кровотечею, ендохірургічної профілактики розвитку рецидиву кровотечі у групі хворих з наявністю стигмат кровотечі та подальшим проведенням клініко-ендоскопічного моніторингу з урахуванням прогностичних факторів розвитку рецидиву кровотечі з метою забезпечення надійного гемостазу та гладкого перебігу постгеморагічного періоду на тлі інфузійно-трансфузійної корекції гіповолемії та компенсації крововтрати, що передумовлює можливість виконання за відсутності протипоказань оперативного втручання у ранньому відстроченому періоді згідно з наявними протоколами онкостандартів.

Хірургічна тактика при ГККР є глибоко індивідуалізованою і має активно-очікувальний характер. Труднощі вибору й визначення раціональних строків проведення оперативних втручань при ракових товстокишкових кровотечах тривалий час пояснювали відсутністю об'єктивних критеріїв прогнозування ефективності спонтанної (або в разі проведення консервативної терапії) зупинки кровотечі, надійності гемостазу у кровоточивій пухлині та ризику розвитку рецидиву кровотечі.

Згідно з розробленим алгоритмом, лікувальні та діагностичні заходи розпочинаються одразу після госпіталізації хворого й оцінки його загального статусу та йдуть паралельно з моменту госпіталізації.

У разі профузної кишкової кровотечі, про що свідчить наявність у хворого гемодинамічних порушень і масивного виділення малозміненої крові, що обумовлює неможливість обстеження товстої кишки та застосування заходів ендохірургічного гемостазу, за відсутності протипоказань пацієнти підлягають екстреному оперативному втручання за життєвими показаннями.

Усі інші хворі підлягають веденню гемостатичної та індивідуально визначеної інфузійно-трансфузійної терапії з одномоментною ранньою підготовкою кишечника до ендоскопічного обстеження.

Серед пацієнтів з ГККР переважають особи літнього та старечого віку з високим індексом поліморбідності, адаптаційні можливості в цій категорії знижені, тому дуже важливим є негайний початок консервативних лікувальних заходів. Ранній початок терапії зумовлює менший об'єм крововтрати та, відповідно, менший об'єм гемотрансфузій, зупиняє каскад шокогенних реакцій, дозволяє швидше досягти стабілізації показників гомеостазу.

При ургентній госпіталізації хворих на колоректальний рак, ускладнений гострою кишковою кровотечею, лікувально-діагностичні заходи тривають в умовах дефіциту часу, тому рання верифікація пухлинного ураження товстої кишки, скорочення строків діагностики та негайний початок лікувальних заходів безпосередньо впливають на остаточний результат лікування.

Діагноз, що обіймав локалізацію та поширеність злоякісного пухлинного ураження, у I періоді спостережень був встановлений протягом 1-ї доби у 42 (33,3%) пацієнтів, 2-ї – у 20 (15,9%), 3-ї – у 25 (19,8%), 4-ї – у 23 (18,3%), пізніше 4-ї – у 16 (12,7%). Згідно з розробленим у клініці лікувально-діагностичним алгоритмом, у II періоді спостережень діагноз був встановлений протягом 1-ї доби у 53 (66,3%) пацієнтів, 2-ї – у 24 (30%), 3-ї – у 2 (2,5%), 4-ї – у 1 (1,2%). Загалом у перші дві доби перебування в стаціонарі в I періоді спостережень діагноз ГККР був встановлений у 49,2% хворих, а в II періоді цей показник зріс майже у 2 рази – до 96,3%.

Серед інструментальних методів досліджень товстої кишки в II періоді спостережень надано перевагу ендоскопічним методам, а саме – ФКС. Питома вага виконаних ФКС у II періоді спостережень зросла в 4,3 раза, а кількість хворих, у яких діагноз ГККР був встановлений за даними ФКС, зросла в 6,8 раза (з 9,5 до 65%).

Завдання та можливості ендоскопічних методів досліджень у хворих з гострими кишковими кровотечами:

- верифікація джерела кровотечі, його локалізації, розмірів;
- визначення морфологічної форми, поширеності, ступеня деструкції пухлинної тканини, взяття біопсії для гістологічного дослідження;
- оцінка активності кровотечі та ступеня гемостазу;
- застосування мініінвазивних методів ендохірургічного гемостазу в зоні джерела кровотечі та проведення профілактики рецидиву кровотечі;
- контроль ефективності проведених мініінвазивних методів ендохірургічного гемостазу.

З метою оцінки стану гемостазу при ендоскопічному дослідженні користуємося розробленою нами класифікацією активності пухлинних колоректальних кровотеч.

I. Активна кровотеча:

- IA – підтікання незміненої крові з пухлини;
- IB – кровотеча з-під згустку крові, фіксованого на пухлині;
- IC – пухлина, вкрита пухкими згустками крові, легко контактно кровоточить.

II. Зупинена кровотеча:

- IIA – великі тромбовані судини в кратері ракової виразки;
- IIВ – на пухлині фіксовані щільні згустки крові;
- IIС – пухлина вкрита гематином з дрібними тромбованими судинами.

III. Відсутні ознаки кровотечі — пухлина вкрита фібрином та брудно-сірим нашаруванням.

Для зупинення активної кровотечі та профілактики розвитку її рецидиву користуємося мініінвазивними методами ендоскопічного гемостазу в зоні джерела кровотечі, що ґрунтуються на використанні механічних (кліпсування, лігування) та теплових (монополярна та біполярна коагуляція, гідроелектрокоагуляція, аргонплазма коагуляція) методів, ендоскопічної ін'єкційної терапії (епінефрин, спирт-лідокаїнова суміш), розпилення гемостатичних засобів (транексамова кислота) та плівкоутворювальних речовин (капрофер).

У I періоді спостережень ендоскопічний моніторинг не проводився, методи ендоскопічного гемостазу використані в 10,9% випадків — при виконанні 6 РРС з 55 застосовано розпилення плівкоутворювальних полімерів, але у зв'язку з низькою ефективністю методу гемостазу він був доповнений тампонадою прямої кишки серветкою з антифібринолітиком. Ще в 11 випадках була застосована тампонада прямої кишки без ендоскопічного використання гемостатичних препаратів.

У II періоді спостережень у клінічну практику запроваджено широке застосування ендоскопічного моніторингу з використанням ендоскопічних методів гемостазу при активних кровотечениях та за наявності стигмат недавньої кровотечі. Проведення подальшого клініко-ендоскопічного моніторингу сприяє виявленню ознак розвитку раннього рецидиву кровотечі на доклінічному етапі його прояву, дозволяє здійснювати контроль ефективності первинного ендоскопічного гемостазу, а в разі необхідності проводити повторні ендоскопічні гемостатичні процедури, спрямовані на забезпечення надійного гемостазу та профілактику розвитку рецидиву пухлинної кровотечі. У деяких випадках повторні ендоскопічні огляди доповнюють первинні дані про поширеність та морфологічні характеристики злоякісного пухлинного ураження, його операбельність, що має важливе значення для визначення показань та вибору способу й об'єму оперативного втручання.

Згідно з розробленою нами класифікацією активності пухлинних колоректальних кровотеч, у I періоді спостережень стан гемостазу визначений у 67 (53,2%) хворих при проведенні 55 РРС та 12 ФКС: підтікання незмінної крові з пухлини (IA) — 6 (9%), кровотеча з-під згустку крові, фіксованого на пухлині (IB), — 4 (6%), пухлина вкрита пухкими згустками крові, легко контактено кровоточить (IC) — 9 (13,4%), великі тромбовані судини в кратері ракової виразки (IIA) — 8 (11,9%), на пухлині фіксовані щільні згустки крові (IIB) — 7 (10,4%), пухлина вкрита гематином з дрібними тромбованими судинами (IIC) — 29 (43,3%), пухлина вкрита фібрином та брудно-сірим нашаруванням (III) — 4 (6%). Ще у 59 (46,8%) хворих цієї групи діагноз встановлений за допомогою ІС, джерело кровотечі не візуалізоване, стан гемостазу не визначений.

У II періоді спостережень стан гемостазу визначений у всіх 80 (100%) хворих при проведенні 28 РРС та 52 ФКС: підтікання незмінної крові з пухлини (IA) — 8 (10%), кровотеча з-під згустку крові, фіксованого на пухлині (IB), — 11 (13,7%), пухлина вкрита пухкими згустками крові, легко контактено кровоточить (IC) — 5 (6,3%), великі тромбовані судини в кратері ракової виразки (IIA) — 2 (2,5%), на пухлині фіксовані щільні згустки крові (IIB) — 6 (7,5%), пухлина вкрита гематином з дрібними тромбованими судинами (IIC) — 45 (56,2%), пухлина вкрита фібрином та брудно-сірим нашаруванням (III) — у 3 (3,8%).

Після проведення первинного ендоскопічного обстеження отримано можливість поділу хворих на три групи з урахуванням прогностичних факторів розвитку рецидиву пухлинної кровотечі.

Групи ризику розвитку рецидиву кровотечі:

- I група (IA, IB, IC) — хворі з активною кровотечею, яка зупинена ендоскопічними методами; ризик розвитку рецидиву кровотечі високий;
- II група (IIA, IIB) — пацієнти з ознаками зупиненої кровотечі, яким проведені заходи, спрямовані на профілактику розвитку рецидиву кровотечі; ризик розвитку рецидиву кровотечі середній;

• III група (IIC, III) — хворі з ознаками зупиненої кровотечі або без ознак кровотечі, в яких необхідність проведення ендоскопічної профілактики розвитку рецидиву кровотечі та подальшого клініко-ендоскопічного моніторингу визначається індивідуально; ризик розвитку рецидиву кровотечі низький.

За нашими даними, навіть візуально визначені ознаки зупиненої кровотечі не можуть бути надійною гарантією відсутності розвитку рецидиву кровотечі з ракової пухлини — ракова тканина агресивна, нестабільна та схильна до розпаду з розвитком кровотечі. Тому за наявності кровотечі, зупиненої ендоскопічними методами, та стигмат недавньої кровотечі проводимо ендоскопічний моніторинг з обов'язковим використанням мініінвазивних ендоскопічних втручань, спрямованих на профілактику розвитку рецидиву кровотечі (рис. 1).

Після первинного ендоскопічного дослідження залежно від групи ризику розвитку рецидиву кровотечі визначаємо групу клініко-ендоскопічного моніторингу (КЕМ) з урахуванням визначення показань до хірургічного лікування. Для цього в кожній групі хворих виділяємо 3 підгрупи:

- 1) відсутні протипоказання до проведення оперативного лікування;
- 2) визначено протипоказання до проведення оперативного лікування: поширений рак IV клінічної групи з ознаками ракової інтоксикації та поліорганної недостатності; виражена поліморбідна патологія, що декомпенсує вітальні ресурси;
- 3) пацієнти, що відмовилися від операції.

Хворі групи IA із зупиненою ендоскопічними методами активною кровотечею й високим ризиком розвитку рецидиву кровотечі підлягають клініко-ендоскопічному моніторингу з використанням ендоскопічних методів профілактики рецидиву кровотечі. Залежно від їх ефективності та сукупності обтяжувальних факторів у плані прогнозу ризику розвитку рецидиву кровотечі, хворі підлягають оперативному лікуванню в екстреному чи ранньовідстроченому порядку протягом 2-6 діб після проведення передопераційної підготовки.

Пацієнти групи IIA з ознаками зупиненої кровотечі та середнім ризиком розвитку рецидиву кровотечі, яким проведено заходи, спрямовані на профілактику розвитку рецидиву кровотечі, підлягають клініко-ендоскопічному моніторингу з повторним, за необхідності, використанням мініінвазивних ендоскопічних профілактичних заходів та оперативному лікуванню в ранньовідстроченому періоді протягом 2-6 діб після проведення необхідної передопераційної підготовки.

Хворі групи IIB з наявністю стигмат зупиненої кровотечі, яким проводимо ендоскопічну профілактику розвитку рецидиву кровотечі, або без ознак кровотечі, яким необхідність ендоскопічного моніторингу визначається індивідуально залежно від наявності клінічних ознак зупинки кровотечі, при низькому ризикі розвитку рецидиву кровотечі підлягають оперативному лікуванню у ранньовідстроченому періоді протягом 2-6 діб після проведення необхідної передопераційної підготовки.

Клінічний моніторинг здійснювався хірургами та реаніматологами, під час нього встановлювався адекватний об'єм лікувальних заходів, спрямованих на компенсацію гіповолемії й дефіциту об'єму циркулюючої крові та корекцію гемодинамічних розладів. У ході клінічного моніторингу визначалися показання й строки проведення оперативних втручань з урахуванням прогностичних факторів ризику розвитку рецидиву кровотечі.

У разі наявності ознак запущеності та неоперабельності раку товстої кишки, а також вираженої поліморбідної патології в стадії декомпенсації, що визначають вкрай високий анестезіологічний та операційний ризик, або якщо хворі відмовляються від оперативного лікування (групи IIB, IIB, IIB, IIB, IIB), обирається консервативна тактика лікування з пролонгованим клініко-ендоскопічним моніторингом та використанням ендоскопічних методів гемостазу; після проведення консервативного лікування хворі підлягають симптоматичному лікуванню в онколога за місцем проживання.

Завданнями ендоскопічного моніторингу є:

- здійснення контролю стану ефективності первинного ендоскопічного гемостазу з використанням мініінвазивних методів ендоскопічного гемостазу, спрямованих на забезпечення надійного гемостазу та профілактику розвитку рецидиву кровотечі;
- виявлення раннього рецидиву кровотечі на доклінічному етапі його прояву з проведенням активного ендоскопічного гемостазу;
- неодноразове проведення мініінвазивних методів ендоскопічного гемостазу у хворих з активними та рецидивними пухлинними кровотечениями із запущеними формами раку шлунка та наявністю тяжкої супутньої патології, яким оперативне лікування не показано;

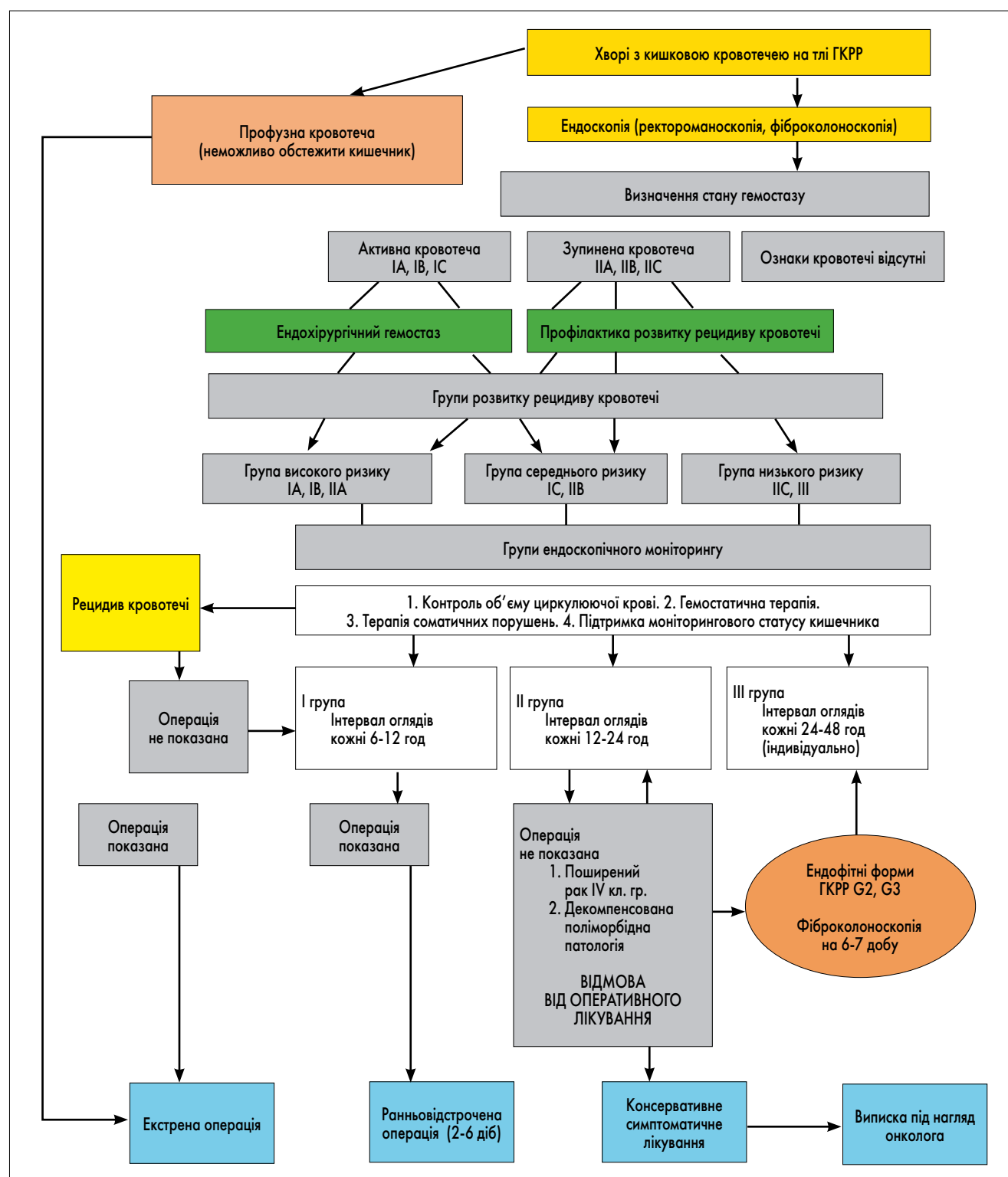


Рис. 1. Алгоритм хірургічного лікування ГКРР

Продовження на стор. 62.

Хірургічна тактика у хворих на гострокровоточивий колоректальний рак

Продовження. Початок на стор. 60.

• доповнення первинних даних про поширеність та морфологічні характеристики пухлинного ураження шлунка, його операбельність, що має важливе значення для визначення показань та вибору способу і об'єму оперативного втручання.

Згідно з визначеними групами у плані прогнозу ризику розвитку рецидиву кровотечі, хворі підлягають проведенню пролонгованого клініко-ендоскопічного моніторингу з інтервалами оглядів у групах ІА, ІБ, ІВ через кожні 3-6 год з кратністю огляду до 4 за добу, у ІІА, ІІБ, ІІВ – 6-12 год з кратністю огляду до 2 за добу, у ІІІА, ІІІБ, ІІІВ необхідність ендоскопічного моніторингу визначається індивідуально залежно від наявності клінічних ознак зупинки кровотечі, у разі необхідності – 12-24 год 1 раз за добу.

До групи моніторингу увійшли 32 (40%) пацієнта: із зупиненою ендокірургічними методами активною кровотечею й високим ризиком розвитку рецидиву кровотечі – 24 (75%) та з ознаками зупиненої кровотечі й середнім ризиком розвитку рецидиву кровотечі, яким проведено заходи, спрямовані на профілактику розвитку рецидиву кровотечі, – 8 (25%). При повторному ендоскопічному дослідженні ендокірургічні заходи гемостазу та профілактики рецидиву кровотечі застосовані ще у 4 (12,5%) пацієнтів з проведенням у них подальшого ендоскопічного моніторингу.

Підготовку кишечника для ендоскопічного моніторингу проводили шляхом прийому половинної дози осмотичних послаблювальних препаратів або за допомогою сифонних та очисних клізм. Рецидиви кишкової кровотечі на тлі повноцінної консервативної гемостатичної терапії діагностовано у 9 (9,7%) пацієнтів. Рецидив кровотечі – це критичний стан, за якого відбувається зрив уже включених компенсаторних механізмів, що призводить до прогресуючого погіршення стану пацієнта та має негативний прогноз перебігу захворювання.

У разі виникнення рецидиву кровотечі у хворих, які перебувають на етапі пролонгованого клініко-ендоскопічного моніторингу, показано проведення екстреного оперативного лікування за життєвими показаннями, за винятком пацієнтів з наявністю супутньої патології в стадії декомпенсації, неоперабельного раку ІV клінічної групи та тих, що відмовилися від операції. Ці хворі підлягають подальшому клініко-ендоскопічному моніторингу з інтервалами оглядів через кожні 3-6 год і повторним проведенням методів ендокірургічного гемостазу.

Рецидиви кровотечі виникли під час обстеження чи підготовки до обстеження у 3 (33,3%) хворих та були спонтанні у 6 (66,7%). Рецидиви, пов'язані з обстеженням,

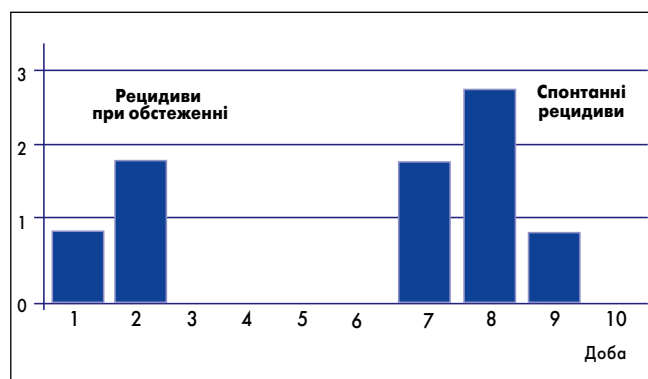


Рис. 2. Строки розвитку рецидиву кровотечі в динаміці лікувального процесу

виникли на 1-шу (1 випадок) та на 2-гу добу (2 випадки). Причиною стало поєднання механічної дії на пухлину сифонними клізмами та нестійкого гемостазу в зоні деструкції ракової тканини.

Спонтанні рецидиви виникли на 7-му добу у 2 (33,3%) пацієнтів, на 8-му – у 3 (50%), на 9-ту – у 1 (16,7%). Пояснення лежить у морфологічних особливостях ендокірургічних форм ГКРР, за яких пухлина росте в глибину з деструкцією стінки кишки, утворюючи масивні некрози, з відторгненням коагуляційного струпа саме на 7-10-ту добу з розвитком спонтанного масивного рецидиву кровотечі. Аналіз строків розвитку рецидиву кровотечі наведено на рисунку 2.

Здійснено детальний аналіз характеристик злоякісних колоректальних пухлин, які були джерелом профузних кровотеч та рецидивів кровотеч. Більшість з них мали виразково-інфільтративний тип росту зі ступенем диференціювання G3, що пояснюється їх патоморфологічними особливостями.

На підставі отриманих даних нами була виділена група з 16 хворих з ендокірургічними колоректальними карциномами низького та середнього ступенів диференціювання, яким проведено ендоскопічний моніторинг на 6-7-му добу постгеморагічного періоду. Ознаки кровотечі не спостерігалися у 13 (81,3%) випадках, а у 3 (18,7%) виявлено стигмати спонтанно зупиненої кровотечі у вигляді дрібних тромбованих судин та гематину, причому клінічних ознак рецидиву кровотечі не було. Хворим проведено ендокірургічні заходи профілактики розвитку рецидиву кровотечі та подовжено строк консервативної гемостатичної терапії.

Отже, у І періоді лікування мініінвазивні методи ендокірургічного гемостазу були вжиті у 6 (4,1%) зі 148 пацієнтів з ГКРР, у всіх випадках кровотечу зупинено. Масивна тривала кровотеча спостерігалася у 3 (2%) хворих, що не дозволило провести обстеження товстої кишки та використати ендокірургічні заходи гемостазу, ці хворі оперовані в екстреному порядку на висоті кровотечі. Рецидив кровотечі виник у 7 (4,7%) хворих, серед яких ендоскопічно верифіковано джерело кровотечі у 5, але ендокірургічні втручання на субстраті кровотечі не проводилися.

Прооперовано 59 (39,9%) пацієнтів зі 148. В екстреному порядку оперативне лікування проведено у 8 (13,6%) хворих: на висоті кровотечі у 3 (37,5%) та на висоті рецидиву кровотечі у 5 (62,5%), з летальністю 50% (4 хворих). У ранньому відстроченому періоді оперований 51 (86,4%) хворий, летальних випадків не було. Симптоматична терапія проведена у 89 (60,1%) пацієнтів, з яких померло 11 (12,4%). Загальна летальність становила 10,1% (15 хворих), а післяопераційна – 6,8% (4 хворих).

У ІІ періоді лікування хворих мініінвазивні методи ендокірургічного гемостазу було вжито у 80 (86%) із 93 хворих на ГКРР. Загалом до них було застосовано 119 (1,5 на 1 хворого) мініінвазивних методів ендокірургічного гемостазу під час проведення ендоскопічного моніторингу. У всіх 24 пацієнтів з тривалою кровотечею їй вдалося ендоскопічно зупинити (ефективність – 100%).

Рецидив кровотечі виник у 2 (2,2%) хворих, що статистично достовірно менше, ніж у І періоді ($p < 0,05$). Поширеність ракового процесу визначила протипоказання до оперативного лікування цих хворих, кровотечу зупинено ендокірургічними заходами гемостазу, від поліорганної недостатності помер 1 (50%) пацієнт. Оперовано 46 (49,5%) хворих з 93. Усі оперативні втручання виконані в ранньому відстроченому періоді.

Летальних випадків не було. Симптоматичну терапію проведено у 47 (50,5%) пацієнтів, з яких померло 5 (10,6%). Загальна летальність становила 5,4% (5 хворих), серед оперованих хворих летальних випадків не було (табл.).

Таким чином, застосування розробленого алгоритму хірургічної тактики у ІІ періоді лікування хворих на ГКРР дозволило знизити кількість екстрених операцій з 13,6 до 0% порівняно з І періодом, тим самим ліквідувати летальність після екстрених операцій, яка досягала 50%, у тому числі після оперативних втручань на висоті кровотечі – 66,7% (2 хворих з 3) та на висоті рецидиву кровотечі – 40% (2 хворих з 5). Досягнуто зниження післяопераційної летальності з 6,8 до 0% та загальної летальності з 10,1 до 5,4%. Водночас збільшено хірургічну активність з 39,9 до 49,5%, кількість оперативних втручань, що проводилися у ранньому відстроченому періоді, з 86,4 до 100% та питому вагу радикальних оперативних втручань з 79,7 до 89,1%.

Висновки

1. Розробка лікувально-діагностичного алгоритму базується на екстреній та повноцінній діагностиці, ефективному ендокірургічному гемостазі й ендоскопічній профілактиці розвитку рецидиву кровотечі з подальшим клініко-ендоскопічним моніторингом, що забезпечує стабільний перебіг постгеморагічного періоду та суттєво впливає на зменшення частоти екстрених операцій, які проводяться з невідповідним ризиком для життя хворого, супроводжуючись високою частотою післяопераційних ускладнень та летальності.

2. Застосування розробленого алгоритму хірургічної тактики у ІІ періоді лікування хворих дозволило знизити кількість екстрених операцій з 13,6 до 0% порівняно з І періодом, збільшити кількість операцій у ранньому відстроченому періоді з 86,4 до 100% і тим самим досягти зменшення загальної летальності з 10,1 до 5,4% та післяопераційної летальності з 6,8 до 0%, у тому числі після екстрених операцій з 50 до 0%.

3. Вважаємо операції на висоті кровотечі у хворих на ГКРР надто небезпечними, що пов'язано з високою післяопераційною летальністю; доцільно застосовувати комплекс мініінвазивних методів ендокірургічного гемостазу для здійснення зупинки активної кровотечі та профілактики розвитку її рецидиву й оперувати хворих у ранньому відстроченому періоді.

Дотримання такої тактики є доцільним з точки зору зменшення ризику для життя хворого й можливості виконання радикальних оперативних втручань, за результатами наших досліджень, у 89,1% хворих на ГКРР.

Література

- Алгоритм лечения осложненных форм колоректального рака / С.В. Антипова, Е.В. Калинин, В.В. Шляхтин, Р.А. Галат // Укр. мед. альманах. – 2009. – № 1. – С. 10-14.
- Алгоритм лечения осложненных форм рака толстой кишки / А.В. Шелехов, В.В. Дворниченко, Р.И. Расулов, Н.И. Минякин // Бюл. Восточно-Сиб. науч. центра Сиб. отд.-ния Рос. акад. мед. наук. – 2005. – № 1. – С. 110-116.
- Белозеров И.В. Тактика лікування колоректального раку, що ускладнений кровотечею / І.В. Белозеров // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 3. – С. 142-143.
- Кашенко В.А. Вопросы стандартизации хирургического лечения рака ободочной кишки / В.А. Кашенко, В.П. Петров, Е.Л. Васюкова // Колопроктология. – 2014. – № 2. – С. 4-9.
- Кондратенко П.Г. Хирургическая тактика у больных с острыми кровотечениями из злокачественных опухолей пищеварительного канала / П.Г. Кондратенко, Н.Л. Смирнов // Хірургія України. – 2005. – № 3. – С. 23-25.
- Лечение больных с осложнениями злокачественных опухолей ободочной кишки / В.В. Дарвин, А.Я. Ильканич, С.В. Онищенко, Н.В. Климова // Хирургия. – 2007. – № 6. – С. 8-12.
- Нарезкин Д.В. Оказание лечебной помощи больным с осложненным колоректальным раком в общехирургическом стационаре / Д.В. Нарезкин, С.Н. Шаева // Колопроктология. – 2011. – № 4. – С. 38-40.
- Особенности хирургической тактики у больных осложненным колоректальным раком / А.А. Маслов, И.С. Тищенко, Г.В. Каминский, Л.Х. Чалхадян // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – Прил. № 2. – С. 131-132.
- Острые желудочно-кишечные кровотечения опухолевой этиологии / А.П. Михайлов, А.М. Данилов, А.Н. Напалков [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – № 1. – С. 79-81.
- Шаева С.Н. Современные аспекты хирургического лечения больных осложненным колоректальным раком на региональном уровне / С.Н. Шаева, Д.В. Нарезкин // Онкопроктология. – 2012. – № 4. – С. 36-38.
- Abdel-Razek A.H. Challenge in diagnosis and treatment of colonic carcinoma emergencies / A.H. Abdel-Razek // Alexandria J Med. – 2012. – Vol. 48, № 2. – P. 109-113.
- Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon / N.P. West, W. Hohenberger, K. Weber [et al.] // J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 272-278.
- Emergency colonic surgery: analysis of risk factors predicting morbidity and mortality / G. Costa, F. Tomassini, S.M. Tierno [et al.] // Chir Ital. – 2009. – Vol. 61, № 5-6. – P. 565-571.
- Urgent surgery in colon carcinoma / S. Merkel, C. Meyer, T. Papadopoulos [et al.] // Zentralbl Chir. – 2007. – Vol. 132, № 1. – P. 16-25.



Пресс-конференция в информационном агентстве «Укринформ», посвященная ежегодной акции «Мужчины против рака груди»

Украинская федерация борьбы против рака: вместе до победы

Главная цель Украинской федерации борьбы против рака — совместными усилиями специалистов, представителей государственной власти и самого общества привлечь внимание к проблемам профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний. Для осуществления этой задачи Федерация реализует множество социальных проектов. Некоторые из них работают далеко не один год и приносят реальные плоды.

Деятельность Федерации охватывает не только территорию Украины. Эта организация входит в состав Противораковой ассоциации стран СНГ и является почетным членом Международного объединения по борьбе с раком почки (International Kidney Cancer Coalition — IKCC). Среди членов и партнеров Федерации — ведущие специалисты-онкологи, общественные и коммерческие организации в области здравоохранения, меценаты, люди творческих профессий, пресса.

В рамках информационно-профилактической деятельности организация успешно внедряет социальные проекты. Приобрел широкую известность проект по ранней диагностике рака молочной железы «Онко-Дозор» — обследуйся бесплатно», который проводится уже четвертый год подряд. Его основные цели — предупреждение онкологических заболеваний посредством своевременного профилактического обследования, формирование у широкой общественности мотивации к участию в скрининговых обследованиях, снижение онкологической смертности женщин, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Ежегодное своевременное бесплатное обследование жителей Харьковщины позволяет выявлять заболевания на начальных стадиях и дает реальные результаты (табл.).

ОО «Центр «Равное право на жизнь» совместно с Благотворительным фондом «Буду жить» реализует постоянную Программу поддержки пациентов, что стало возможным благодаря содействию представителя социально ответственного бизнеса — компании «Рош Украина». Участие в этой программе позволяет больным с раком кишечника, желудка, молочной железы, яичника, легкого и меланомой кожи уменьшить стоимость терапии.

Проект «Жизнь бесценна» призван решить важную задачу — сформировать

систему здорового образа жизни с целью профилактики онкологических заболеваний. В его рамках проводятся лекции в учебных и рабочих коллективах о необходимости регулярных профилактических обследований. Задействованные в этом проекте специалисты профессионально отвечают на вопросы аудитории, способствуют развенчанию мифов о раке. Ведь не только рак, но и мифы о нем представляют реальную опасность для общества. Кроме того, проект направлен на повышение квалификации профильных врачей путем их участия в региональных и международных конференциях. А привлечению внимания широкого круга людей к проблеме онкологических заболеваний способствует постоянное плодотворное сотрудничество с представителями СМИ.

Одним из значимых аспектов работы организации является поиск финансовых средств, необходимых для оказания целевой помощи пациентам и медицинским учреждениям. С этой целью создан Благотворительный фонд «Буду жить». На вырученные добровольные пожертвования приобретаются необходимые препараты, расходные материалы, оборудование, оплачиваются медицинские услуги.

В мае 2010 г. Украинская федерация борьбы против рака совместно с Харьковской областной организацией «МИР» и Центром «Равное право на жизнь» реализует и развивает проект донорства «Капля надежды». В настоящее время сложилась катастрофическая ситуация с обеспечением донорской кровью онкологических больных. Ежегодно доноры-волонтеры оказывают бесплатную помощь больным в Харьковском областном онкологическом центре и Харьковской городской детской клинической больнице № 16. Проект направлен на популяризацию

Во всем мире общественные организации играют важную роль в повышении доступности и качества оказания онкологической помощи населению. Стремительные темпы роста онкологической заболеваемости приводят к тому, что даже развитые страны мира не могут в полной мере обеспечить дорогостоящее лечение больных за государственный счет, и очень часто этот дефицит компенсируется благотворительными средствами. Кроме финансовой поддержки на общественные организации возлагаются задачи эффективной профилактической и просветительской работы среди населения, а также психосоциальной и социальной реабилитации и улучшения качества жизни больных, завершивших лечение. Именно с этими заданиями уже 8 лет успешно справляется Украинская федерация борьбы против рака, которая была создана при поддержке харьковской общественной организации «Центр «Равное право на жизнь».

донорства крови среди молодежи и формирование базы доноров срочного реагирования для детей, страдающих онкологическими заболеваниями, а также создание бесплатного банка крови для использования в онкологических больницах г. Харькова и области. В прошлом, 2015 году 19 литров крови было передано пациентам Харьковского областного клинического онкологического центра. Это кровь, собранная на День донора в вузах города. В этом году передано 30 литров крови, но в планах — проведение Дней донора еще в трех вузах.

Психологическую поддержку онкологическим больным и их родственникам оказывает проект «Мы вместе». За его реализацию отвечает Муравская Светлана — квалифицированный психолог, специализирующийся в области психоонкологии и систематически проходящий стажировку за рубежом. Цели проекта — своевременное выявление и снижение количества и выраженности психических расстройств у онкологических пациентов, а также помощь в реализации профилактических программ среди групп риска.

Важным аспектом работы этого проекта является **бесплатная горячая линия***, на которой дежурят опытные социальные работники, готовые предоставить любую запрашиваемую информацию справочного характера, оказать эмоциональную поддержку онкологическим больным и членам их семей, помочь правильно сформулировать вопросы к врачу и т.д. Благодаря этому проекту не только повышается эффективность оказания психологической помощи онкологическим пациентам и их родственникам — специалисты горячей линии также выполняют важную координирующую роль. Они предоставляют информацию о проводящихся в настоящее

время благотворительных и диагностических мероприятиях, рассказывают о том, куда обратиться в случае отказа в медицинской помощи или при возникновении юридических проблем, сообщают все необходимые сведения для получения заочной консультации онкологов, психологов и других специалистов. Важно, что звонки на телефон горячей линии со стационарных и мобильных телефонов бесплатны в пределах всей Украины.



О реалиях жизни организации, социальных проектах и планах на будущее мы поговорили с председателем Совета Украинской федерации борьбы против рака, исполнительным директором общественной организации «Центр «Равное право на жизнь» Татьяной Леман.

Расскажите о результатах работы в уходе 2016 году. Каким он был для организации?

— Были и победы и потери. Разочарованием для нас стало вынужденное закрытие проекта «Помощь делами». Его суть заключалась в сборе финансовых средств для помощи онкологическим пациентам посредством продажи хендмейд-изделий через специально созданный сайт. На протяжении двух лет мы усердно работали над запуском этого проекта. И все же, после того как проект проработал год, нам стало понятно, что он убыточный: объем собранных благотворительных средств оказался в четыре раза меньше суммы, затраченной на администрирование.

Гордость нашей организации — такие проекты, как «Онко-Дозор», «Жизнь бесценна», а также Программа поддержки пациентов. Они не только успешно реализуются в этом

*** Телефон горячей линии:
0 800 210 123.**

Все звонки со стационарных и мобильных телефонов в пределах Украины бесплатны.

Продолжение на стр. 64.

Таблица. Итоги проведения скрининговых кампаний «Онко-Дозор» в 2013-2016 гг.								
Год	2013		2014		2015		2016	
Чел. /%	чел.	%	чел.	%	чел.	%	чел.	%
Количество обследованных	151		674		1800		478	
Без патологий	27	18	145	21,5	613	34	165	34,5
С патологиями	122	80,7	522	77,4	1170	65,1	310	65,1
Рак	2	1,3	7	1	17	0,9	3	0,6



Организационный тур «Слобожанщина, Буковина, Подолье — итоги: Лучшие практики в социальной политике», г. Черновцы



На конференции пациентских организаций, г. Стамбул



На XIII Съезде онкологов Украины в мае 2016 г.

Украинская федерация борьбы против рака: вместе до победы



На благотворительном концерте



На ежегодной акции «Мужчины против рака груди»



«Объединяя усилия в социальной политике», г. Черновцы

Продолжение. Начало на стр. 63.

году, но и планомерно расширяются. Так, в Программу поддержки пациентов были включены новые препараты, что позволит большему количеству больных снизить стоимость лечения благодаря получению бесплатных упаковок лекарств.

Наша организация также принимает участие в обеспечении соблюдения этических норм при проведении клинических исследований — ведь зачастую только таким путем пациенты могут получить доступ к самому прогрессивному онкологическому лечению. В каждом коммунальном учреждении, на базе которого проходят клинические исследования, работает локальная этическая комиссия (ЛЭК). Приятно отметить, что в Харьковском областном клиническом онкологическом центре, с которым мы тесно сотрудничаем, в ее состав вошли представители общественной организации «Центр «Равное право на жизнь». Членами ЛЭК было принято решение изучить возможности и права этой комиссии, начать незамедлительную работу по развитию и увеличению количества проводимых клинических

исследований на базе Харьковского онкологического центра. Мы благодарны подкомитету по клиническим исследованиям Европейской бизнес ассоциации за поддержку работы ЛЭК при Харьковском областном онкологическом центре. Надеемся на дальнейшее тесное сотрудничество и открытость всех задействованных сторон в вопросах, связанных с проведением клинических исследований.

В чем залог успеха работы общественной организации?

— По моему убеждению, залог успеха любой организации — в слаженной командной работе. Каждый член нашей организации обладает определенными навыками, умениями, своим уникальным опытом, все мы в чем-то дополняем друг друга и работаем сообща. Всех нас объединяет одна цель, и все настроены на ее достижение.

Как руководитель я очень дорожу каждым сотрудником. Становление нашей организации длилось три года, пока мы не сосредоточили силы на главных, на наш взгляд, проектах. В итоге за 8 лет эффективной работы федерация приобрела много

партнеров в лице уважаемых мировых компаний и сегодня имеет репутацию честного, открытого, обязательного партнера. Помощь онкологическим больным — непростой путь, но многие вехи на этом пути свидетельствуют о том, что мы движемся в правильном направлении.

В современных условиях часто сложно загадывать наперед, но, насколько это возможно, расскажите о планах на будущее.

— На самом деле у нас много планов. В последнее время появились новые партнеры, с которыми мы разрабатываем пути сотрудничества. Самые большие надежды возлагаем на запуск масштабного международного проекта по обеспечению украинских пациентов современными таргетными препаратами. Каждая общественная организация ставит перед собой определенные глобальные цели и задачи. Так же, как и раньше, мы не планируем стоять в стороне от возможности влиять на государственном уровне на улучшение диагностики, лечения и реабилитации онкологических пациентов. Конечно, для достижения глобальных целей требуется

кропотливая, ежедневная, рутинная работа, и быстро добиться успеха на этом пути не получится. Однако если эта работа выполняется на совесть и приносит пользу тем, ради кого она ведется, то достижение глобальных целей — дело времени.

Понятно, что в организации онкологической помощи существует много проблем, многое непросто. Но я верю, что, несмотря на все трудности, с которыми сталкивается Украинская федерация борьбы против рака, все ее глобальные цели обязательно будут реализованы. Федерация постоянно развивается, расширяет поле своей деятельности, никогда не останавливается на достигнутом. Положительный настрой, энтузиазм и преданность делу — вот главные качества, с которыми любые планы осуществимы. За время своей деятельности наша организация всегда проявляла себя как успешная и открытая для сотрудничества команда людей, верных себе и своему делу. В преддверии Нового года, планируя нашу работу, мы с оптимизмом смотрим в будущее.

Подготовила Мария Стафейчук



Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		МФО банку:		Платник:		Контролер:		Касир:	
								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:																					
Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		МФО банку:		Платник:		Контролер:		Касир:	
								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:																					

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

Здоров'я України

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

Додає
цінність діагнозуЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

А.М. Кваченюк, д. мед. н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ; Д.В. Рейзін, Київська міська клінічна лікарня № 8

Сучасний стан діагностики та лікування медулярного раку щитоподібної залози

Продовження. Початок див. у тематичному номері
«Онкологія» № 4 (45), жовтень 2016 р., стор. 57-58.

Лікування медулярного раку щитоподібної залози Хірургічне лікування МРЩЗ

Хірургічне втручання є провідним та єдиним ефективним методом лікування МРЩЗ, тому важливо правильно визначити об'єм операції на ЩЗ і регіонарному лімфоколекторі.

Велике значення при виборі хірургічної тактики має виявлення носіїв *RET*-мутацій, ознак первинного гіпарпаратиреозу, феохромоцитом, наявності шийних або віддалених метастазів, які можуть змінити підхід до втручання.

Більшість дослідників при маніфестних формах МРЩЗ без доведеної інвазії первинної пухлини та діагностованого ураження шийних лімфатичних вузлів рекомендують у первинний об'єм оперативного втручання включати тотальну тиреоїдектомію (ТЕ) і профілактичне видалення центральної клітковини ший (видалення лімфовузлів VI рівня).

У процесі оперативного втручання здійснюється візуальна оцінка макропрепарату, наявності чи відсутності в пухлині власної капсули, її проростання пухлиною, капсули ЩЗ, оточуючих тканин; визначення додаткових осередків пухлинного росту в тканині залози, метастазів у лімфатичних вузлах ший. Важливу роль у підтвердженні та уточненні діагнозу, визначенні об'єму хірургічного втручання, а також розгляді клінічно нез'ясованих випадків відіграють інтраопераційні експрес-дослідження.

Комплексний аналіз поширеності МРЩЗ проводиться після гістологічного дослідження з використанням парафіну і необхідних імуногістохімічних тестів макропрепарату. Поширеність пухлинного процесу оцінюється відповідно до Міжнародної класифікації (p)TNM РЩЗ (UICC, 1997).

Через низьку ймовірність біохімічної курабельності точки зору дослідників щодо профілактичної дисекції латеральних колекторів ший в пацієнтів з метастазами в лімфатичних вузлах та первинною пухлиною великого розміру розходяться. І, як свідчать деякі дослідники, дисекція латеральних колекторів ший (рівні ІІА, ІІІ, ІV, V) є найбільш виправданою в пацієнтів з позитивними результатами передопераційної візуалізації.

Дослідження останніх років підтверджують необхідність виконання ТЕ та компартмент-орієнтованої дисекції ший за виявлення доведених метастазів у відповідних колекторах або обґрунтованої підозри щодо їх наявності чи за підвищення рівня кальцитоніну у крові понад 400 пг/мл.

Хірургічна операція з приводу місцево-регіонарно-рецидивуючого або персистуючого МРЩЗ у пацієнтів без віддалених або за мінімально віддалених метастазів повинна включати компартмент-орієнтовану дисекцію уражених груп лімфатичних вузлів у центральній VI рівня або бічній (рівні ІІА, ІІІ, ІV, V) частинах ший. Слід уникати видалення окремих метастазів або збільшених лімфовузлів.

Деякі автори при диференційованих варіантах МРЩЗ у жінок, якщо розмір пухлини ≤ 2 см і вік хворої < 30 років, рекомендують виконувати щадні об'єми хірургічного лікування — гемітиреоїдектомію з резекцією перешийка. Після гемітиреоїдектомії показані аналіз на *RET*-онкоген, контроль рівня кальцитоніну та УЗД.

Коли при гістологічному дослідженні виявляється багатофокусне ураження, С-клітинна гіперплазія, поширення за межі ЩЗ, а результати діагностичних досліджень вказують на підозру в наявності осередків пухлини в контралатеральній частці ЩЗ або центральній чи бічній ділянках ший, при мутації *RET*-онкогена або в разі сімейного анамнезу синдрому МЕН-2 необхідно призначити додаткові аналізи і включити в лікування повну остаточно ТЕ та дисекцію центральних лімфовузлів.

Аналіз хірургічного лікування, проведеного протягом 1995-2005 рр. 155 хворим (110 жінок і 45 чоловіків) на МРЩЗ, що відповідає рекомендаціям Американської тиреоїдної асоціації, наводять А.М. Кваченюк та співавт. Середній вік пацієнтів $47,2 \pm 1,3$ року, тривалість післяопераційного спостереження $6,7 \pm 1,1$ року. У 70 хворих була проведена тотальна екстрафасціальна ТЕ; у 29 хворих ТЕ доповнювали двобічною латеральною дисекцією югулярних колекторів лімфовідтоку (ТЕ+2ЛД); у 22 — однобічною латеральною дисекцією (ОД); у 20 — центральною (серединною) дисекцією ший (СД); у 7 хворих ТЕ поєднували із серединною та двобічною латеральною дисекцією (ТЕ+СД+2ЛД); у 4 — з центральною дисекцією та однобічною дисекцією (СД+ОД); одному хворому виконана операція Крайля; двом — ТЕ з двобічною латеральною дисекцією югулярних колекторів лімфовідтоку (ТЕ+2ЛД) та видаленням пухлинного тромбу з югулярної вени. В 5 випадках серединна та латеральна дисекції доповнювалися проведенням медіастинальної при пухлинному ураженні лімфовузлів середостіння. Частота рецидивування була найвищою при ТЕ+ОД — 9 хворих ($40,9 \pm 10,5\%$); при ТЕ рецидиви виникали у 22 хворих ($31,4 \pm 5,5\%$); при ТЕ+2ЛД — у 7 ($24,1 \pm 8\%$); ТЕ+СД+2ЛД — у 1 ($14,3 \pm 13,2\%$). Найрідшими були рецидиви у хворих після ТЕ+СД — 1 випадок ($5 \pm 4,9\%$). Найчастіше рецидивування відбувалося в лімфовузлах центральної групи (VI рівень) — 31 випадок ($68,9 \pm 6,9\%$), лімфовузлах югулярної групи (II-V рівні) — 12 ($26,7 \pm 6,6\%$) та в ложі первинної пухлини — 2 ($4,4 \pm 3,1\%$). Цей аналіз підтверджує, що хворим на МРЩЗ або з підозрою на нього без доведеної інвазії первинної пухлини та доведених метастазів у шийні лімфовузли і віддалених метастазів необхідно виконувати ТЕ та профілактичну серединну дисекцію ший.

Щадні, менш радикальні втручання виконують за наявності віддалених метастазів. Це ТЕ, дисекція VI рівня та латеральна дисекція ший.

За наявності повторних рецидивів захворювання або ж обширних віддалених метастазів необхідно приділяти увагу зменшенню ускладнень: гіпарпаратиреозу, збереженню нормального голосу й функції ковтання.

При асимптоматичному перебігу захворювання (після первинного втручання) з низьким рівнем метастазування і повільним прогресуванням, за даними променевих методів діагностики, або при строку подвоєння базальної концентрації кальцитоніну і РЕА менше 2 років застосування агресивних методів лікування не показано.

Паліативне хірургічне лікування виконують у таких ситуаціях: у разі виявлення метастазів МРЩЗ у ділянці ший, супроводжуваних больовим синдромом і резистентних до медикаментозної терапії, видалення яких може зменшити виразність болю; метастази механічно стискають спинний мозок або стравохід і дихальні шляхи; наявність діарейного синдрому — хірургічне втручання зменшить об'єм пухлини і призведе до поліпшення стану.

Значний інтерес фахівців і широку дискусію, яка триває багато років, обумовлює доцільність профілактичного хірургічного лікування безсимптомних носіїв мутації гена *RET*.

Питання щодо строків та об'єму хірургічного втручання має вирішуватися з урахуванням не тільки стадії захворювання, а й локалізації виявленої мутації, і це викликає занепокоєння в багатьох дослідників.

При гермінальних мутаціях, які спричинили МРЩЗ у рамках МЕН 2, існує чіткий взаємозв'язок між конкретною мутацією і ступенем агресивності медулярної карциноми. Знання точки мутації визначає лікувальну тактику в різному діапазоні: від профілактичної ТЕ в перші місяці життя при найагресивнішій формі до циторедуктивного варіанту лікування й динамічного спостереження при інших формах захворювання.

Пацієнтам з МЕН 2Б рекомендується виконувати превентивну тиреоїдектомію (ПТЕ) у перший рік життя дитини, бажано до 6 міс, а за даними М. Brandi та співавт. — протягом першого місяця життя або відразу ж після встановлення діагнозу, що пояснюється ранньою маніфестацією захворювання.

Деякі автори доводять, що профілактичну дисекцію VI рівня лімфовузлів центральної частини ший в дітей першого року життя з синдромом МЕН 2Б здійснювати не потрібно через ризик розвитку гіпарпаратиреозу та складність його лікування.

Якщо ж клінічно чи візуально доведено наявність метастазів у лімфовузлах або вузлах ЩЗ > 5 мм чи базальний рівень кальцитоніну в дитини віком понад 6 міс перевищує 40 пг/мл, таким пацієнтам потрібне додаткове обстеження та відповідне хірургічне лікування.

У носіїв мутації *RET*-протоонкогена з МЕН 2А та сімейною формою ПТЕ виконується з 3-5-річного віку.

Більшість практичних лікарів доводять перевагу визначення базального рівня кальцитоніну в сироватці крові в пацієнтів віком $> 3-5$ років із синдромом МЕН 2А та сімейною формою. Якщо рівень кальцитоніну < 40 пг/мл, а вузол ЩЗ < 5 мм, наявність метастазів малоймовірна. Відповідним лікуванням є тотальна ТЕ без дисекції центральної частини ший.

Якщо ж базальний рівень кальцитоніну > 40 пг/мл, а вузол у ЩЗ > 5 мм, потрібно провести оцінку хірургічного втручання з метою збереження прищитоподібних залоз і зворотного нерва.

Передопераційний скринінг на феохромоцитому потрібно розпочинати з 5-8-річного віку в пацієнтів із синдромом МЕН 2Б і мутаціями в кодоні 634 і 630 *RET*-онкогена.

Під час аналізу літератури були виявлені такі тенденції: чим старший вік, в якому виконана ПТЕ, тим частіше виявляються осередки МРЩЗ при гістологічному дослідженні тканини ЩЗ; при ПТЕ на тлі підвищеного вмісту кальцитоніну більше виявляється С-клітинна гіперплазія, а при гістологічному дослідженні — МРЩЗ; агресивність перебігу захворювання пов'язана не тільки з його формою, а передусім з локалізацією і характером мутації в гені *RET*.

Є автори, які для лікування спадкових форм МРЩЗ рекомендують два тактичних підходи. Перший — очікувальний, коли щорічно визначають стимульований кальцитонін у сироватці крові і при виявленні підвищення його показників виконують хірургічне лікування. Проте необхідно враховувати, що у 50% пацієнтів на момент визначення підвищеного рівня кальцитоніну уже є мікро- або макроскопічні осередки МРЩЗ. Застосування цієї тактики забезпечує виліковування приблизно 90% хворих, але суттєвим її недоліком є ймовірність пухлинного ураження ЩЗ до моменту оперативного втручання і, як наслідок, високий ризик розвитку регіонарних метастазів, що збільшує вірогідність рецидиву.

Другий підхід зі спадковим МРЩЗ — превентивний — полягає у виконанні ТЕ на основі позитивного результату генетичного аналізу. Перевагою цієї тактики є найменша вірогідність пухлинної трансформації С-клітин і розвитку метастазів до оперативного втручання.

На користь ранніх ТЕ свідчать результати аналізів 260 випадків ПТЕ у хворих із синдромом МЕН 2, в яких частка ранніх ПТЕ склала 16%. Доведено, що МРЩЗ в осіб з мутаціями в цистеїнових екзонах 10 або 11 маніфестує в більш ранньому віці і має більш агресивний перебіг порівняно з МРЩЗ у хворих, які мають мутації в нецистеїнових екзонах 13 або 14.

Інші автори, залежно від ураженого кодону і з огляду на оптимальний час проведення ТЕ за умови нормального рівня стимульованого кальцитоніну, виділяють

Продовження на стор. 66.

Сучасний стан діагностики та лікування медулярного раку щитоподібної залози

Продовження. Початок на стор. 65.

3 класи ризику і вважають, що вони є визначальними для планування хірургічного втручання.

Найвищий ризик — клас 3, *RET*-кодон 922, 918, 883 — мутації цього класу проявляють найагресивніший перебіг серед усіх МЕН 2 типів. Уже новонароджені мають С-клітинну гіперплазію і навіть маніфестний МРЩЗ. Тому ТЕ бажано виконувати до 6-місячного віку.

Середній ризик (високий) — клас 2, *RET*-кодон 634, 630, 620, 618, 611, 609 — рекомендують застосовувати профілактичну ТЕ в дітей до 1-5 років.

Низький ризик — клас 1, *RET*-кодон 891, 804, 791, 790, 768. За цих передумов маніфестний МРЩЗ спостерігається у пацієнтів після 10 років. Більшість дослідників рекомендують виконувати профілактичну операцію у віці 5-10 років.

Висока агресивність захворювання не завжди дозволяє за допомогою хірургічного втручання отримати радикальний ефект. У зв'язку з цим розробка ефективної ад'ювантної терапії є важливою проблемою. Наявність сімейних форм потребує вивчення кожного конкретного випадку МРЩЗ для виключення спадкового характеру захворювання.

Крім того, донині залишається невизначеним питання щодо доцільності виконання латеральної шийної лімфатичної дисекції при негативних даних топічних методів діагностики. З одного боку, згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації, латеральна шийна лімфатична дисекція виконується лише при підозрі на метастатичне ураження колектора. З іншого, мікрометастази МРЩЗ можна й не виявити сучасними методами топічної і лабораторної діагностики, а враховуючи агресивність захворювання, це може суттєво погіршити прогноз лікування і виживаність хворих. Таким чином, наявність суперечних питань щодо застосування хірургічних прийомів при МРЩЗ і спричинила проведення цього дослідження.

Нехірургічні методи лікування

Метою паліативного лікування є забезпечення контролю за захворюванням, послаблення симптомів гормонального надлишку (діарея, синдром Кушинга), зменшення симптоматики, зокрема болю, контроль за віддаленими метастазами, що можуть спричинити бронхіальну обструкцію, перелом кісток, стиснення головного мозку тощо.

Зважаючи на те що С-клітини не концентрують йод-131 і не залежать від дії тиреотропного гормону, лікування медулярного раку радіоактивним йодом, а також променевою та хімотерапією неефективне при радикальній терапії.

Проте агресивний характер захворювання обумовлює паліативне лікування — застосування хімотерапевтичних препаратів і дистанційної гамма-терапії, особливо при поширених формах захворювання, генералізації процесу з поширенням у кістки, легені й печінку при неможливості застосування хірургічного лікування.

Клінічні дослідження із застосування хімотерапії в пацієнтів зі стійким або рецидивуючим МРЩЗ показали обмежену короткотривалу ефективність з найкращими результатами щодо часткової ремісії в межах 10-20%. Це препарати дакарбазин, фторурацил, доксорубіцин. Деякі лікарі віддають перевагу комбінованій хімотерапії з включенням похідних платини, антрациклінів та ін. Якщо метастази в кістках спричиняють біль, лікарі вважають ефективним призначення бісфосфонатів.

Незважаючи на те що в деяких випадках хімотерапія має протипухлинний ефект, значна токсичність препаратів, дискомфорт при лікуванні й незначне збільшення тривалості життя призводять до обмеження її застосування.

Роль зовнішньої променевої терапії в лікуванні МРЩЗ суперечлива. Її застосування є можливим при метастазах у кістках, які супроводжуються болем і не підлягають оперативному втручання.

Методи цільової молекулярної терапії інгібіторами тирозинкінази ефективні тільки в окремих пацієнтів, а лікування аналогами соматостатину або інтерфероном не надало переконливих доказів щодо стабілізації або регресу пухлини.

Основним лікуванням при МРЩЗ залишається радіонуклідна терапія аналогами соматостатину. Оскільки тільки частина клітин МРЩЗ містять рецептори соматостатину, а 30% накопичують метайодбензилгуанідин мічений (^{131}I MIBG), для визначення можливості застосування радіонуклідної терапії і вибору оптимального радіофармпрепарату в пацієнтів з високим рівнем

кальцитоніну при МЕН 2 і сімейних формах необхідне виконання комбінованого діагностичного дослідження з використанням октреотиду та ^{131}I MIBG.

Ефективність застосування ^{131}I MIBG при лікуванні МРЩЗ є сумнівною, хоча, за даними деяких авторів, паліативний ефект досягається в 50-60%.

Досвід використання молекул, мічених радіоактивними ізотопами для опромінення ракових клітин, обмежений через значну гематологічну та ниркову токсичність.

Про сумнівну ефективність різних терапевтичних технологій лікування рецидивів і метастазів МРЩЗ, що залежать від розміру, поширеності та біологічної агресивності пухлини, пишуть багато авторів.

Останнім часом тривають розробки та впроваджуються принципово нові препарати для лікування МРЩЗ. Так, одним з найбільш перспективних препаратів для лікування неоперабельного МРЩЗ визнається мультикіназний інгібітор вандетаніб. У квітні 2011 р. орфанний таблетований препарат вандетаніб був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) для лікування неоперабельного місцевого поширеного МРЩЗ та метастатичних неоперабельних пухлин МРЩЗ.

У червні 2012 р. було подано на реєстрацію у FDA новий лікарський препарат кабозантиніб (cabozantinib) для лікування пацієнтів з прогресуючим неоперабельним місцевопоширеним або метастатичним МРЩЗ. Кабозантиніб — таргетний інгібітор MET, судинного ендотеліального фактора росту 2 (VEGFR2) і RET. У жовтні 2011 р. компанія оприлюднила результати цього дослідження, в якому була досягнута первинна точка — поліпшення показника виживаності без прогресування захворювання. Порівняно з плацебо кабозантиніб збільшив медіану виживання без прогресування захворювання на 7,2 міс.

Таким чином, наявність великої кількості ад'ювантних методів лікування МРЩЗ свідчить про відсутність їх переконливої ефективності порівняно з хірургічним втручанням, яке може бути радикальним лише на певних початкових стадіях хвороби. Але аналіз ефективності даних методик для кожного індивідуального випадку МРЩЗ може бути корисним при розробці комплексного лікування цього захворювання.

Післяопераційне ведення хворих та віддалені наслідки хірургічного лікування пацієнтів з МРЩЗ

Хворим, яких прооперовано з приводу МРЩЗ, для підтримання фізіологічно нормального рівня тиреотропіну призначається замісна терапія тироксином. Контроль і корекція рівня тиреотропного гормону в сироватці крові здійснюється через 2 міс після початку прийому препарату.

Подальша схема ведення хворих передбачає клінічне обстеження, ехографію ший, променеве дослідження легень, печінки, кісток, визначення базального рівня тиреокальцитоніну.

Тривале спостереження за пацієнтами, в яких досягнута повна біохімічна ремісія, має включати визначення базального рівня тиреокальцитоніну не менше одного разу на півроку протягом перших 5 років, надалі — щорічну оцінку концентрації кальцитоніну в сироватці крові.

Якщо в пацієнта рівень кальцитоніну перевищує 150 пг/мл, окрім УЗД, призначають додаткові методи візуалізації з метою виявлення можливої наявності віддалених метастазів.

Прогностичними показниками післяопераційного прогресування пухлини є збільшення вдвічі кальцитоніну та РЕА.

При виявленні місцевого або регіонарного рецидиву рекомендують хірургічне лікування: при віддалених метастазах, якщо наявна клінічна симптоматика, — хірургічне або симптоматичне лікування; при віддалених метастазах без клінічної симптоматики — динамічне спостереження або, у разі необхідності, — хірургічне лікування. При дисемінації МРЩЗ — симптоматичне лікування з паліативною метою: дистанційна променева терапія і хімотерапія.

Виживаність пацієнтів чітко пов'язана з наявністю або відсутністю рецидиву протягом моніторингового періоду — виникнення рецидиву або наявність залишкової тканини після хірургічного втручання скорочує тривалість життя.

За даними більшості авторів, 2-річне виживання після ТЕ з дисекцією лімфовузлів спостерігається у 91%, 5-річне — у 74,6-90%, 10-річне — у 55-80%. Крім того, рівень 10-річного виживання в чоловіків удвічі вищий, ніж у жінок.

При локальних стадіях МРЩЗ після хірургічного лікування 10-річне виживання (за нормалізації кальцитоніну і біомаркерів) становить 95%, без нормалізації кальцитоніну і біомаркерів — 80%.

Після резекційних органозберігаючих операцій ці показники становлять 75-80 і 45-60% відповідно, а частота післяопераційного регіонарного та віддаленого метастазування сягає відповідно 66-77 і 40-50%.

Динамічні спостереження за хворими після ТЕ з двосторонньою лімфодисекцією показали, що при збільшенні післяопераційної базальної концентрації кальцитоніну менше ніж за 6 міс удвічі і більше 5-й 10-річне виживання складає 25 і 8% відповідно; від 6 міс до 2 років — 92 і 37%; >2 років — 100%.

Ж.-Ф. Анрі та співавт. проаналізували виліковуваність серед 51 пацієнта з урахуванням проведення тотальної ТЕ та стадії захворювання і встановили, що цей показник складає 76,5%. Виліковуваність при I стадії становила 100% (25 із 25), при II стадії — 91,6% (11 із 12, 1 недостатній результат), при III стадії — 33% (3 із 9) та 0% при IV стадії. Серед 31 хворого, в яких рівень КТ був єдиним критерієм МРЩЗ, 20 мали I стадію (нормалізація рівня КТ у всіх), 6 — II стадію (нормалізація рівня КТ у 5, 1 відсутній результат), 5 — III стадію (нормалізація КТ у двох осіб).

Віддалені результати 93 первинних хірургічних втручань з приводу МРЩЗ, які виконані за період 1995-2009 рр., простежені дослідниками Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин. У 67 хворих (72,1%) на МРЩЗ мала місце спорадична форма, у 26 (27,9%) — спадкова. Хворим виконали ТЕ з центральною дисекцією лімфатичних вузлів, що за показаннями доповнювалася одно- або двобічною модифікованою радикальною лімфодисекцією. Критеріями одужання вважали дані клініко-лабораторного та інструментального обстеження. Найкращі віддалені результати отримані в групі хворих з неінвазивною пухлиною без регіонарних метастазів на момент втручання. Частота одужань та ремісій захворювання становила близько 71%, рецидиви у вигляді регіонарних метастазів розвинулися у 28,6%. Автори дійшли висновку, що спадкові форми МРЩЗ більш агресивні; при спорадичній формі віддалені метастази виникають у 31 проти 21%. Через 8-15 років після втручання летальність при спорадичній формі становила 6%, при синдромі МЕН — 2-12%.

Більшість дослідників вважають, що МРЩЗ у 40-75% випадків метастазує в шийні лімфатичні вузли, у 5-30% віддалені метастази виявляють у легенях, печінці та кістках.

Таким чином, аналіз літератури показав, що проблеми дослідження МРЩЗ в Україні приділяється неналежна увага. Незважаючи на широке впровадження в клінічну практику високоінформативних лабораторних та інструментальних методів обстеження, МРЩЗ, як і 10 років тому, більш ніж у 50% випадків діагностується на 3 і 4 стадіях (R. Kloos, 2009).

Показання для обстеження всіх пацієнтів з вузловим зобом відсутні, оскільки поширеність МРЩЗ серед пацієнтів даної патології низька. Питання щодо впровадження в практику вимірювання рівня кальцитоніну серед хворих з вузловою патологією для раннього виявлення МРЩЗ постійно дискутується і донині не введене в алгоритм обстеження пацієнтів. Немає чітких критеріїв визначення за кальцитоніном післяопераційного рецидиву та дисемінації процесу.

Наразі в Україні майже відсутня можливість систематичного генетичного тестування всіх пацієнтів і членів їхніх родин через фінансові обставини (дороговартісне обстеження).

Усе ще остаточно не вирішена проблема лікування МРЩЗ. Вибір тактики лікування залежить від характеру патології, ступеня поширеності пухлинного процесу, віку хворого, його фізичного стану та інших факторів. У літературі немає єдиної точки зору щодо об'єму втручання на ЩЗ і лімфоколекторах ший залежно від розміру пухлини та рівня кальцитоніну в крові, а також стосовно комбінованого лікування при МРЩЗ. Крім того, при рецидивних і остаточних пухлинах питання вибору найбільш раціональної тактики лікування також залишається відкритим.

Тести, рекомендовані «Сінево»

Кальцитонін / 2068

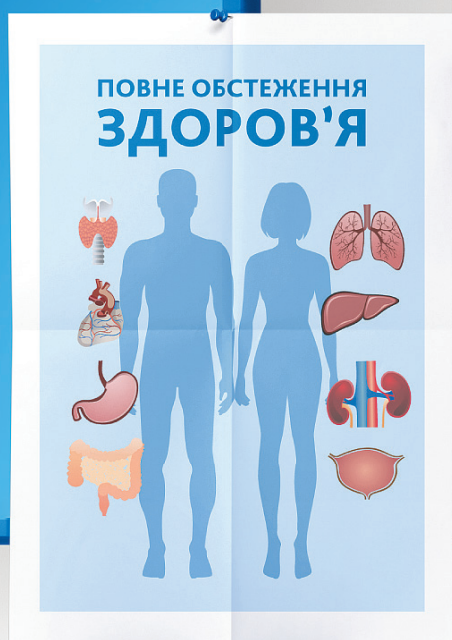
Тиреотропний гормон (ТТГ) / 1004

Раково-ембріональний антиген (РЕА, СЕА) / 1032



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



20000
ЛІКАРІВ



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

044 20 500 20

www.synevo.ua

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

СЕЙЧАС ВОЗМОЖНО
УМЕНЬШИТЬ
ТЯЖЕСТЬ БОЛЕЗНИ*

КАК НИКОГДА
ПРЕЖДЕ¹⁻⁴



ДЖАКАВИ
руксолитиниб

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

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

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

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

549945/TAS/JAK/UA/04.16/12000

В исследовании Тасигна продемонстрировала

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

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

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

Ph+ ХМЛ – хронический миелолейкоз с положительной
филадельфийской хромосомой

БМО – большой молекулярный ответ

МО – молекулярный ответ

ГМО 4.5 – глубокий молекулярный ответ (4.5 log)

ХМЛ – хронический миелолейкоз

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

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

NOVARTIS
ONCOLOGY

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

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