



№ 1 (47)
 лютий 2017 р.
 12 000 примірників*
 Передплатний індекс 37634

Онкологія



Подія

Хирургическое лечение
 на современном этапе
 развития онкологии.
 Комплексный взгляд
 на проблему

Читайте на сторінці 7



Академік НАН України

Василь Чехун

Крок у розвитку співпраці
 в галузі профілактики раку

Читайте на сторінці 13



Доктор медицинских наук,
 профессор

Алексей Ковалев

Школа онколога.
 В фокусе внимания –
 немелкоклеточный рак
 легкого

Читайте на сторінці 23



Доктор медицинских наук,
 профессор

Іван Смоланка

Сучасний погляд
 на особливості діагностики
 та лікувальної тактики
 набрякових форм
 раку грудної залози

Читайте на сторінці 50



Доктор медицинских наук,
 профессор

Даниил Глузман

Классификация ВОЗ
 В-клеточных опухолей
 лимфоидной ткани
 (2016 г.)

Читайте на сторінці 70

ИММУНОТЕРАПИЯ



НОВАЯ ЭРА В ОНКОЛОГИИ

H. Whiteman. Immunotherapy heralds 'New era' for cancer treatment. MNT, 2015.
 Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных
 для медицинских учреждений и врачей. ООО «Рош Украина», г. Киев, 04070, ул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 30 41. www.roche.ua,
 ukraine.medinfo@roche.com

PID №274



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, пишiть нам за адресою:
medinfo@merck.com, або звертайтеся на <http://medical-msd.com>
Авторські права © ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.

ONCO-1205184-0000



Новый шаг в иммуноонкологии: регистрация пембролизумаба и новые возможности терапии

16 февраля в г. Киеве состоялась пресс-конференция компании MSD, на которой было заявлено о скором появлении в Украине первого иммуноонкологического препарата класса ингибиторов иммунных контрольных точек. Препарат пембролизумаб показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, а также пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Онкологические заболевания – вторая наиболее распространенная причина смерти в Украине после сердечно-сосудистой патологии. Рак легкого занимает первое место по заболеваемости и смертности у мужчин. Более 60% пациентов с раком легкого не проживают и года с момента его выявления. По данным официальной статистики, в год регистрируется 160-180 тыс. новых случаев онкологических заболеваний и до 80 тыс. из них приводят к смертельному исходу. В настоящее время онкологическими заболеваниями страдает в общей сложности почти 1 млн украинцев. До 85% всех случаев рака легкого составляет НМРЛ; в 2015 г. было выявлено почти 12 тыс. новых случаев НМРЛ, менее 40% таких больных прожили год с момента постановки диагноза.

Меланому относят к наиболее агрессивным злокачественным опухолям, которые характеризуются большой скоростью прогрессирования, высокой смертностью и плохим прогнозом. Это заболевание зачастую обнаруживают на поздних стадиях, когда возможность успешного лечения минимальна. Около 60% больных попадают к специалисту на поздних стадиях заболевания.

На сегодняшний день пембролизумаб зарегистрирован по двум показаниям: для применения в первой линии терапии пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой и во второй линии терапии больных с НМРЛ. С апреля текущего года он будет доступен в нашей стране для применения по этим показаниям. Это событие прокомментировали ведущие украинские специалисты.



того, что выживание опухолевой клетки зависит от ее микроокружения: здоровые клетки окружающих тканей могут не только тормозить рост опухоли, но и способствовать ему. В процессе эволюции опухоли сформировали специфический механизм ускользания от иммунного ответа, позволяющий нейтрализовать активность цитотоксических Т-лимфоцитов как наиболее агрессивных клеток человеческого организма, способных уничтожить опухоль. Таким образом, мишенью иммуноонкологии является не опухоль, а Т-лимфоциты, находящиеся в ее микроокружении. Избирательно активируя Т-лимфоциты в отношении опухолевой клетки, пембролизумаб позволяет иммунной системе эффективно бороться с раком.

«Согласно современным представлениям, рак – это минимум 250 самых разных заболеваний, отличающихся локализацией, течением и прогнозом и требующих разных подходов к лечению. Значимое преимущество пембролизумаба в том, что имея общебиологический механизм действия, он может применяться при целом ряде онкологических заболеваний. В настоящее время одобрено несколько показаний, но они будут существенно расширены, когда появятся результаты новых клинических исследований».

Рандомизированные исследования показали, что пембролизумаб высокоэффективен при НМРЛ и меланоме. Эксперты прогнозируют, что в будущем этот препарат сможет применяться при трижды негативном раке молочной железы, раке мочевого пузыря, колоректальном раке, возможно, при раке желудка и некоторых других локализациях. Именно общебиологический механизм действия выгодно отличает иммуноонкологические препараты от всех других методов лечения пациентов с раковыми опухолями.

«Приоритеты противораковой борьбы – это первичная профилактика, ранняя диагностика, радикальное лечение, а также реабилитация и паллиативная помощь. Профилактика рака легкого в первую очередь предполагает прекращение курения. История показывает, что агрессивные антитабачные кампании всегда приводили к снижению заболеваемости».

Профессор А. Ковалев подчеркнул: само по себе лечение, даже самое прогрессивное, не позволит решить проблему онкологических заболеваний. Первичная профилактика предполагает исключение основных факторов риска, таких как табакокурение, ожирение, адинамия, вирусные инфекции и т.д., что снижает онкологическую заболеваемость. Акцент на ранней диагностике связан с тем, что большинство онкологических заболеваний хорошо поддаются лечению на ранних стадиях и такое лечение не требует значительных материальных затрат. В этом контексте очень важны скрининг и медико-генетическое консультирование, позволяющее обнаружить мутации, связанные с высоким риском наследственного рака. К сожалению, в Украине программы скрининга на государственном уровне не реализуются. Возможно, в будущем за их проведение будут отвечать негосударственные клинично-диагностические центры. Медико-генетическое консультирование доступно и может проводиться при наличии семейной истории онкологических заболеваний.

«Иммунотерапия – это воздействие на компоненты иммунной системы с целью противоопухолевого лечения. Методы пассивной и активной иммунотерапии известны онкологам с начала XX века, но современный подход, предполагающий использование ингибиторов иммунных контрольных точек, действительно революционный. Пембролизумаб воздействует не на саму опухолевую клетку, а на ее микроокружение, предлагая абсолютно новый способ решения проблемы онкологических заболеваний. Перспективы иммунотерапии рака очень велики. Образно говоря, сегодня мы начинаем не новую главу в лечении онкологических заболеваний – мы начинаем новую книгу».

Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек принципиально отличается от других предлагавшихся ранее методов иммунотерапии. Пембролизумаб представляет собой моноклональное антитело против рецептора PD-1, контролирующего активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Благодаря иммуноонкологии рак может быть превращен в хроническое заболевание с ожидаемой высокой продолжительностью жизни. В то же время терапия ингибитором PD-1 требует индивидуального подхода: так, при НМРЛ она показана пациентам с диагностированной экспрессией PD-L1 >1%.

Для справки

Одним из распространенных механизмов, используемых опухолью для подавления иммунной системы, является блокирование активности Т-лимфоцита путем связывания рецептора PD-1 с лигандом PD-L1 на поверхности опухолевой клетки. Экспрессия PD-L1 на поверхности раковых клеток свидетельствует о том, что данная конкретная опухоль использует этот механизм для ускользания от иммунного ответа, а значит, пембролизумаб будет эффективен.



О возможностях иммуноонкологии в лечении пациентов с меланомой кожи рассказал заместитель директора по научной работе и заведующий научно-исследовательским отделением опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук, профессор Сергей Коровин. Он отметил, что заболеваемость меланомой увеличивается во всем мире. Ежегодно в Украине регистрируется около 2,5 тыс. случаев этого заболевания. Первое место по уровню заболеваемости меланомой кожи занимает Швейцария, Украина находится на 33-м.

Продолжение на стр. 4.



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последилового образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Ковалев рассказал, что рак является основной медико-биологической и социальной проблемой во всем мире. Если в XIX веке онкологические заболевания встречались относительно

редко, то на рубеже XIX-XX ст. их распространенность резко возросла, в первую очередь в связи со значительным увеличением продолжительности жизни населения планеты. Появление антибиотиков и вакцинация, улучшение санитарных норм привели к прекращению эпидемий особо опасных инфекций, но в то же время увеличили частоту заболеваний, ассоциированных с возрастом, к которым относится рак.

«Онкологические заболевания неразрывно связаны с самой формой существования многоклеточных организмов. Эволюция опухолей насчитывает не менее 1 млрд лет – пытаясь лечить рак, специалисты бросают вызов эволюционному процессу».

В XIX – начале XX века лечение онкологических больных основывалось на хирургическом удалении опухоли, затем арсенал методов расширился за счет лучевой терапии. XX век характеризуется активным развитием лекарственной терапии: поскольку считалось, что опухолевые клетки идентичны, все методы лечения были направлены на подавление их пролиферации. Были созданы многочисленные цитостатики, терапия которыми приводит к гибели всех быстро пролиферирующих клеток в организме – как опухолевых, так и здоровых, – но не позволяет существенно повлиять на выживаемость. Понимание гетерогенности опухолевых клеток, их молекулярно-генетических особенностей привело к появлению таргетной терапии, заметно улучшившей результаты лечения и снизившей его токсичность. Наконец, в XXI веке пришло осознание



Новый шаг в иммуноонкологии: регистрация пембролизумаба и новые возможности терапии

Продолжение. Начало на стр. 3.



«Рост заболеваемости меланомой – это результат социального прогресса, благополучия и, как ни странно, моды. Сегодня меланома – прерогатива богатых белокожих людей. Не будучи адаптированными к повышенной ультрафиолетовой нагрузке, они покидают естественный для себя ареол обитания, подвергаясь чрезмерной инсоляции. Глобальный всплеск заболеваемости во второй половине XX века связан с модой на загорелую кожу. Ранее признаком высокого социального статуса было отсутствие загара».

Начало XXI века охарактеризовалось прорывом в лечении онкологических заболеваний. Одной из причин развития злокачественных новообразований, в том числе меланомы, является иммунодефицит. Исходно ученые пытались экстраполировать в онкологию методы иммунотерапии, применяющиеся при лечении инфекционных заболеваний, но противоопухолевые вакцины показали ограниченную эффективность: дополнительная антигенная нагрузка часто оказывалась недостаточной в условиях дефицита иммунной системы. Со временем появились высокотехнологичные препараты, прицельно воздействующие на иммунные клетки, помогая им распознать опухоль.

«В истории онкологии зафиксированы редкие случаи спонтанно регрессирующих злокачественных новообразований. Встречались они и в моей практике. В этом случае опухоли на поздних стадиях уменьшались в размерах или даже исчезали без противоопухолевого лечения. Этот феномен связывают с активацией иммунной системы, и сегодня иммуноонкология стремится смоделировать подобную реакцию человеческого организма».

Профессор С. Коровин отметил, что НИР принимал участие в клиническом исследовании, посвященном применению препаратов класса ингибиторов контрольных точек при метастатической меланоме. За счет активации естественной способности иммунной системы этот препарат способен остановить прогрессирование заболевания, обеспечивая беспрецедентный уровень выживаемости пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Сегодня еще нет однозначного ответа, как долго нужно проводить терапию пембролизумабом – исследования продолжаются. В то же время получены данные, что уже несколько введений могут эффективно восстанавливать иммунный ответ на опухоль и даже отмена препарата не прекращает этот процесс.

По словам профессора С. Коровина, медицина становится все более высокотехнологичной и дорогостоящей – но параллельно все более эффективной, позволяя изменить прогноз для ранее практически бесперспективных пациентов.

«К настоящему времени 40% пациентов с IV стадией меланомы кожи живы спустя 3 года от начала лечения пембролизумабом».



Руководитель департамента инновационных препаратов ООО «МСД Украина» Маргарита Огнивенко сообщила, что компания MSD (известная также как Merck в Канаде и США) 125 лет работает на мировом фармацевтическом рынке, являясь одним из мировых лидеров в области здравоохранения. В нашей стране компания представлена ООО «МСД Украина» и присутствует на отечественном рынке более 10 лет. Компания MSD использует новейшие достижения науки и технологий для создания инновационных лекарственных средств, делая

особый акцент на поиске и внедрении противоопухолевых препаратов для лечения больных с неоперабельными и метастатическими опухолями. Основное внимание исследователей сосредоточено на сфере иммуноонкологии.

Первое клиническое исследование иммуноонкологического препарата пембролизумаба было инициировано в 2011 г.; впечатляющие результаты его эффективности при метастатической меланоме позволили зарегистрировать этот препарат по ускоренной процедуре.

«Сегодня компания MSD проводит одну из самых масштабных исследовательских программ, которая насчитывает более 400 клинических испытаний для оценки эффективности пембролизумаба в лечении 30 типов онкологических заболеваний. Исследования охватывают пациентов из 15 стран мира, в том числе США, Канады, а также многих стран Европы, включая Украину. Для украинских покупателей пембролизумаб будет доступен в апреле во флаконах 100 мг».

Как отметила М. Огнивенко, помощь человечеству в борьбе с раком является целью компании MSD, а обеспечение доступа к терапии – ее обязанностью. В структуре компании действует полностью интегрированное онкологическое подразделение MSD Oncology, занимающееся выводом на рынок инновационных препаратов для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями и разработкой



Пресс-конференцию отличала теплая атмосфера и непринужденность общения. Представители СМИ активно задавали вопросы, вовлекались в дискуссию – интерес к появлению в распоряжении украинских специалистов нового метода лечения был очевиден.

Отвечая на вопросы журналистов, профессор А. Ковалев сообщил, что высокая стоимость пембролизумаба на сегодняшний день является проблемой для включения его в государственные закупки. «Наша система здравоохранения не хороша и не плоха – она четко соответствует уровню экономического и политического развития нашей страны», – отметил он. Этот тезис подтвердил профессор С. Коровин: «Проблема экономической токсичности интернациональна, и даже в самых развитых странах мира при лечении пациентов с поздними стадиями онкологических заболеваний значительная часть финансовой нагрузки ложится на плечи самих больных. Именно поэтому большое значение приобретает профилактика и ранняя диагностика: так, при выявлении меланомы на ранней стадии хирургическое иссечение позволяет излечить пациента. Но это тоже требует финансовых вложений: например, реализация национальной программы скрининга опухолей кожи, охватывающей все население Германии, обходится налогоплательщикам в 4 млрд евро ежегодно». Он также подчеркнул роль журналистов в донесении информации до широкой общественности, что должно стимулировать к профилактическим осмотрам: «В современных реалиях СМИ являются важнейшим инструментом профилактики. Формирование у населения онкологической настороженности необходимо и приносит свои плоды. Важно грамотно информировать украинцев, но не нужно чрезмерно запугивать. Канцерофобия полезна до определенного предела, а далее переходит в сферу психиатрии».

«Можно констатировать, что в случае с меланомой и раком легкого человечество само создает себе проблему, а потом героически ее решает, используя самые прогрессивные и дорогостоящие, можно сказать – космические технологии», – отметил профессор А. Ковалев.

ряда новых перспективных молекул. Политика компании такова, что в странах со средним или низким уровнем дохода населения, к которым относится Украина, пембролизумаб будет реализовываться по минимальной цене. Препарат будет доступен в специализированных аптеках во всех регионах Украины.

Пембролизумаб производится на нескольких заводах, расположенных в США и Ирландии, каждый из которых специализирован под проведение определенного этапа производства и контроль его качества. Конечный продукт в готовых флаконах упаковывается на заводе в Бельгии, откуда будут осуществляться прямые поставки в Украину.

«Мы также работаем над тем, чтобы обеспечить доступ как можно большего количества украинских пациентов к этому методу терапии. Как только пембролизумаб появится на фармацевтическом рынке Украины, компания MSD будет готова к диалогу с государством и рассмотрит возможность бесплатной диагностики для пациентов с терминальной стадией НМРЛ, а также их участия в программе упрощенного доступа к лечению».

М. Огнивенко подчеркнула: тестирование опухоли на предмет PD-L1 будет проводиться в специализированной лаборатории, и пройти его смогут пациенты со всей Украины. Результаты исследования будут напрямую направлены лечащему врачу. У пациентов, которым подойдет этот метод лечения, терапия пембролизумабом позволит существенно увеличить продолжительность жизни и ее качество: они смогут оставаться социально адаптированными. Летом 2017 г. ожидается расширение показания для пембролизумаба при НМРЛ – он будет разрешен к применению в первой линии терапии.

Для справки

Пембролизумаб одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) всего спустя 3,5 года после того, как первый пациент принял этот препарат в рамках клинических исследований.

Этот препарат зарегистрирован в США в 2014 г. По состоянию на ноябрь 2016 г. он уже используется более чем в 50 странах мира, включая США, Канаду, Израиль и страны Европейского союза.

Подготовила Катерина Котенко

З М І С Т

РЕКОМЕНДАЦІЇ

NCCN Evidence Blocks™ как инструмент для принятия решений	22
Терапия никотиновой зависимости. Рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN), 2015	37-39

ОНКОЛОГІЯ

Новый шаг в иммуноонкологии: регистрация пембролизумаба и новые возможности терапии А.А. Ковалев, С. Коровин, М. Огнивенко.	3-4
Takeda купує ARIAD: інновації у боротьбі з онкологічними захворюваннями стають доступнішими.	5
Неoadьювантная терапия при раке молочной железы: мнение специалиста И.Г. Дробнер.	6
Крок у розвитку співпраці в галузі профілактики раку P. Boyle, B.Ф. Чехун.	13
Эволюция лекарственной формы таргетных препаратов: от инфузионного к подкожному введению И.И. Смоланка, И.А. Крячок.	14-15
Герцептин® для подкожного введения: краткий обзор исследований.	16-17
4 февраля – Всемирный день борьбы с раком Обзор инноваций в онкологии.	18-19
Молекулярное профилирование рака в арсенале украинского онколога Изменяя подход к лечению и прогноз для конкретного пациента И.Генкин, А.Ковалев, С.Лялькин.	26-28
Новые возможности в диагностике опухолей.	28
Бронхиолоальвеолярный рак: клиническое наблюдение.	29
Современные подходы к таргетной терапии при немелкоклеточном раке легкого.	31-32
Исследование BIRCH (II фаза): эффективность атезолизумаба у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, отобранных по PD-L1 Обновленные данные об эффективности.	33
Современные возможности терапии второй линии при немелкоклеточном раке легкого.	35-36
Курение как фактор риска возникновения злокачественных новообразований.	40-41
Псевдопрогрессия в онкологии: критерии оценки О.В. Пономарева.	46-47
Анастрозол: новый взгляд на возможности применения Я.В. Шпарик, Ю.А. Тимовская.	48-49
Сучасний погляд на особливості діагностики та лікувальної тактики набрякових форм раку грудної залози І.І. Смоланка, А.О. Ляшенко.	50-51
Торемифен – эффективная и безопасная альтернатива тамоксифену в адьювантной эндокринной терапии рака молочной железы.	52-53
Эверолимус в лечении пациентов с субэпидимальными гигантоклеточными астроцитомами, ангиомиолипомами и поражениями легких или кожи, ассоциированными с туберозным склерозом.	55-56
Эверолимус одобрен в Европейском Союзе для лечения рефрактерных парциальных припадков у пациентов с туберозным склерозом.	57
Туберозный склероз: этиология, клиническая манифестация, диагностика.	58-59
Эффективность и безопасность эверолимуса при состояниях, ассоциированных с туберозным склерозом: результаты исследований EXIST-1 и EXIST-2.	60
Эндоскопическая диагностика и эндоскопическая хирургия толстой кишки: нюансы и акценты В.И. Никишаев, Е.О. Врублевская, В.А. Яковенко и др.	64-65
Тромбоцитопения і рак грудної залози.	62
Библиотека онколога.	73

ШКОЛА ОНКОЛОГА

В фокусе внимания – немелкоклеточный рак легкого А.А. Ковалев.	23-25
--	-------

ОНКОХІРУРГІЯ

Хирургическое лечение на современном этапе развития онкологии. Комплексный взгляд на проблему.	7-9
--	-----

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Мабтера® для подкожного введения – инновация в онкогематологии О.Сурцева, И.Крячок, К.Законь и др.	11-12
Діагностика й лікування лімфоми Ходжкіна: сучасні стандарти та перспективи розвитку І.А. Крячок, В.Л. Новак, Н.А. Заго та ін.	20-21
Классификация ВОЗ В-клеточных опухолей лимфоидной ткани (пересмотр 2016 г.) Д.Ф. Глузман, Л.М. Склярченко, Т.С. Ивановская и др.	70-72

ГЕМАТОЛОГІЯ

Частота выработки ингибиторов у пациентов с тяжелой гемофилией А при переводе с рекомбинантного фактора VIII с полной длиной молекулы на рекомбинантный фактор с удаленным В-доменом: перспективное когортное сравнение.	43
--	----

ОНКОУРОЛОГІЯ

Тестостерон и рак предстательной железы: современный взгляд на проблему Э.А. Стаховский.	66-67
---	-------

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Энтеросгель: роль в снижении токсических явлений онкологических больных.	9
Гипертензия и риск развития рака предстательной железы: новые данные.	57
Онкологічні захворювання молочної залози: від профілактики до раннього виявлення та ефективного лікування В.В. Камінський, Т.Ф. Татарчук, І.І. Смоланка та ін.	44-45
Прогресивний підхід до соціальної реклами в онкології.	53
Онкологическая патология и сахарный диабет.	68-69

ПРЕС-РЕЛІЗ



Takeda купує ARIAD: інновації у боротьбі з онкологічними захворюваннями стають доступнішими

16 лютого 2017 року Takeda Pharmaceutical Company Limited оголосила про офіційне завершення купівлі американської біотехнологічної дослідницької компанії ARIAD Pharmaceuticals, Inc. Як результат, така угода здатна трансформувати портфоліо онкологічних лікарських засобів у глобальному масштабі, а також вдосконалити сучасні схеми лікування захворювань крові.

Зокрема, купівля ARIAD додала два інноваційних препарати до скарбниці оригінальних лікарських засобів Takeda, що дозволить розширити наявний портфель продуктів, призначених для лікування онкологічних захворювань. Наприклад, діюча речовина бригаініб, що зараз проходить процедуру реєстрації у США, може глобально вплинути на терапію недрібноклітинного раку легенів генетично визначеної субпопуляції. Ще одним важливим надбанням Takeda став лікарський засіб Iclusig® (діюча речовина – понатиніб), який значно розширить можливості терапії хронічної мієлоїдної лейкемії та підтипу гострої лімфобластної лейкемії.

«Купівля ARIAD – це унікальна можливість позитивно вплинути на стан ще більшої кількості пацієнтів, – говорить Крістоф Вебер, президент і виконавчий директор Takeda. – Шанс збагатити результати нашої науково-дослідної діяльності досягненнями іншої висококваліфікованої команди випадає не щодня. Ми щиро раді потенціалу та можливостям, що відкрилися перед нами, а головне – користі, яку отримають пацієнти».

Нагадаємо, що Takeda вже має досвід успішного виведення на ринок онкологічних продуктів: Adcetris® (брентуксимаб ведотин; на ринку України – з 2013 року) та Ninlaro® (іксазоміб). Впевнені, що невдовзі нові інноваційні лікарські засоби Takeda стануть доступними пацієнтам у різних куточках світу в цілому та в Україні зокрема.

Про Takeda

- Штаб-квартира Takeda розташована в місті Осака, Японія. Takeda є світовою фармацевтичною науково-дослідною компанією, що провадить свою діяльність у більш ніж 70 країнах світу.
- Як найбільша фармацевтична компанія Японії та одна з лідерів глобального ринку Takeda, використовуючи інновації в медицині, прагне поліпшити здоров'я та якість життя людей у всьому світі.

Takeda в Україні

- ТОВ «Такеда Україна» є офіційним представником відомої на весь світ фармацевтичної компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited.
- Головний офіс «Такеда Україна» розташований в м. Києві.
- Компанія провадить свою діяльність на території України і налічує більше 300 співробітників.
- «Такеда Україна» фокусує свої зусилля на лікуванні кардіологічних, неврологічних, гастроентерологічних захворювань, а також терапії запальних та онкологічних захворювань.
- Компанія тричі визнавалася кращим роботодавцем і має різноманітні нагороди за препарати, досягнення у менеджменті та корпоративну соціальну відповідальність.

Більш детальну інформацію про «Такеда Україна» можна знайти на сайті – www.takeda.ua

Відділ зв'язків з громадськістю ТОВ «Такеда Україна»
Тел. +380 (44) 390 09 09

Неоадьювантна терапія при раке молочної залози: Мнение спеціаліста



Проведення неоадьювантної терапії при раку молочної залози (РМЖ) преследує такі цілі: зменшення розмірів первинної опухолі та регіонарних метастазів, зменшення об'єму оперативного втручання, а також визначення чутливості опухолі до хіміопрепаратів. Своє мнение про ролі неоадьювантної терапії при РМЖ висказав обласний зовнішній маммолог Хмельницької області, завідувач хірургічним відділенням № 1 Хмельницького обласного онкологічного диспансера Ігорь Гаррієвич Дробнер.

? Як часто Ви проводите неоадьювантну терапію при РМЖ?

— Неоадьювантна терапія проводиться достатньо часто. Множество пацієнток в нашій країні звертаються до лікаря, коли захворювання вже не на першій стадії, і тому їм показана неоадьювантна терапія. Ми знаємо, що неоадьювантні режими хіміотерапії (ХТ) дуже важливі для зменшення розмірів опухолі та регіонарних метастазів, що дає можливість виконати органосохраняющую операцію.

? Які цілі Ви преследуєте при проведенні неоадьювантної терапії?

— Основні цілі неоадьювантної терапії — це зменшення опухолі, змінення стадії захворювання, а також зменшення об'єму наступного хірургічного втручання, як мінімум — зменшення його об'єму.

? Які критерії оцінки ефективності неоадьювантної терапії Ви використовуєте?

— Звичайно проводиться від 2 до 6 циклів ХТ, результат лікування в неоадьювантному режимі оцінюється по результатам вимірювання опухолі до і після терапії. Розмір опухолі — це основний критерій, на який має сенс опиратися і який є найбільш об'єктивним. Несомненно, є і інші критерії — зменшення регіонарних метастатических очагів, морфологічний відповідь.

Якщо ознаки прогресування захворювання спостерігаються вже після першого циклу, то, відповідно, слід зупинити ХТ або перейти на іншу схему ХТ або інший вид лікування, або виконати оперативне втручання.

Ефективність терапії ми можемо оцінювати по результатам патоморфологічного дослідження. При морфологічному дослідженні вже видаленої опухолі необхідно оцінювати пошкодження тканин опухолі хіміотерапевтичними препаратами. Єсть патоморфологічні фактори, які мають важливе прогностичне значення, і основний з них — це повний морфологічний відповідь (повна морфологічна регресія), що відображає результат проведення неоадьювантної ХТ або іншого виду неоадьювантного лікування.

При вираженому морфологічному відповіді ми і в післяопераційному, то єсть в адьювантному, режимі можемо використовувати той же варіант ХТ. Якщо відповідь нас не задовольняє, то схему лікування слід змінити. Дуже рідко неоадьювантна ХТ виконується поряд з іншими видами лікування (радіо- або гормональною терапією), тому потрібно звертати увагу на взаємодію і ефективність.

? Існує мнение, що найбільш агресивні опухолі, наприклад трижды негативні, HER2 позитивні, потребують обов'язкового проведення неоадьювантної терапії.

— Так, це так. Пацієнтам з такими опухоллями обов'язково призначають неоадьювантну терапію, і чим агресивніше опухоль, тим більше показаний до її проведення. Але не тільки подібні опухолі потребують проведення неоадьювантних курсів лікування. Наприклад, при люмінальному раку типу А у пацієнток в менопаузі, особливо при високому рівні експресії Ki-67, в течение 3-6 міс застосовують неоадьювантну гормональну терапію інгібіторами ароматази або антиестрогенами. Антиестрогени в даній ситуації менш ефективні: ряд досліджень говорять про те, що позитивний ефект спостерігається тільки у 50% подібних пацієнток.

? Чи можна стверджувати, що переваги неоадьювантної терапії в Україні недооцінені?

— Швидше за все, все залежить від поглядів лікаря, який проводить це лікування. Я далеко від думки, що це як-то недооцінено, тому що на території нашої країни неоадьювантна терапія достатньо широко розповсюджена. Вона є в стандартах, якими користуються всі лікарі, і ці стандарти впроваджені достатньо давно. Вона також є в європейських і американських стандартах; крім хіміо- і гормонотерапії туди включено і проведення таргетної терапії. Таргетна терапія є дуже ефективною. Так, при HER2 позитивному раку застосування трастузумаба і доцетакселу, по даним клінічних досліджень, дає гістологічний повний відповідь більш ніж у 40% пацієнток.

? Чому деякі спеціалісти не вдаються до проведення даної терапії?

— Дуже важливо співробітництво хіміотерапевта і хірурга. Єсть багато даних, які говорять про те, що неоадьювантна терапія не має особливого впливу на тривалість життя, але суттєво впливає на об'єм оперативного втручання. На сьогоднішній день спостерігається тенденція до того, щоб забезпечити пацієнтам високу якість життя. Лікар, який об цьому думає, хоче виконати більш щадящую, органосохраняющую операцію, прагне зберегти обидві молочні залози і досягти достатнього хорошого косметичного ефекту. Для цього потрібно звертати особливу увагу на неоадьювантну ХТ, яка як раз і дозволяє підвищити рівень і кількість органосохраняющих і реконструктивних операцій і тим самим покращити якість життя.

? Чи варто розглядати неоадьювантну терапію як один з основних етапів терапії пацієнток з РМЖ?

— Звичайно так. Мнение про те, що основним методом лікування є хірургічний, не відповідає дійсності. Все більше даних говорять на користь того, що при РМЖ хірургічний метод буде мати все менше значення і більш важливою буде хіміо-, гормонотерапія і таргетна терапія. Дійсно, хірургічне втручання не є основним видом лікування при РМЖ. Це все-таки місцеве впливання, в той час як багато форм РМЖ розповсюджуються як системне захворювання. Різні типи опухолі по-різному відповідають на ХТ. При дійсно агресивних формах, таких як трижды негативні, які характеризуються несприятливими віддаленими результатами, опухоль добре відповідає на ХТ, але період ремісії достатньо короткий, і в цьому випадку ми впливаємо виключно на якість життя.

? Чи були в Вашій клінічній практиці інтегровані випадки, пов'язані з проведенням неоадьювантної терапії?

— До нас прийшла літня пацієнтка з глибокою менопаузою з наявністю метастазів в надключичних лімфатических вузлах, що розцінюється як ІV стадія захворювання. На протяженні 4 міс вона отримувала антиестроген в паліативному режимі. А коли пацієнтка прийшла на контроль, виявилось, що режим, який застосовувався як паліативний, був неоадьювантним, що дозволило провести їй оперативне втручання. Тривалість життя цієї пацієнтки склала більше 5 років. Я думаю, у кожного лікаря є в арсеналі подібні випадки, коли пацієнту призначалося лікування в паліативному режимі, яке в результаті виявилось неоадьювантним.

Підготувала **Екатерина Марушко**

Медицина 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 імунохімії 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. Майданник, 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. Паськів, 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 фізіатрії 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

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

Засновник — Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс: 37634
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Катерина Котенко	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКОВИЙ РЕДАКТОР	Наталія Шумак	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР	Ірина Іванченко	Медицина газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
	Ірина Гарнатко	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Контактні телефони:
ПРОВІДНИ 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
	Мирoslava Табачук	Газету віддруковано в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Ганна Дребот	Підписано до друку 16.03.2017 р.
	Леся Іванченко	Замовлення № Наклад 12 000 прим.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Юридично підтверджений наклад.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

Хирургическое лечение на современном этапе развития онкологии

Комплексный взгляд на проблему

1-3 февраля в г. Яремче (Ивано-Франковская область) прошла Научно-практическая конференция с международным участием «Роль хирургического лечения на современном этапе развития онкологии».

В рамках конференции состоялось плановое заседание правления Национальной ассоциации онкологов Украины, а также заседание проблемной комиссии «Онкология» Министерства здравоохранения (МЗ) Украины и Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины и совещание заведующих кафедрами онкологии.

Следует отметить, что конференция отличалась высоким научным уровнем и большим масштабом охваченных тем: наряду с пленарным заседанием в ее программу вошли секции, посвященные актуальным вопросам абдоминальной хирургии, хирургии молочной железы, онкоурологии, онкогинекологии, торакальной хирургии. Помимо собственно хирургических вопросов, были затронуты и другие темы.



Пленарное заседание открыл директор Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого (ИЭПОР) НАН Украины, академик НАН Украины Василий Федорович Чехун докладом «Современный алгоритм молекулярной диагностики для выбора оптимального метода хирургического вмешательства». Он отметил, что онкология XXI века должна быть индивидуализированной и ее будущее – во все большей персонализации терапевтического процесса. В этом контексте важно четкое видение точек соприкосновения между фундаментальной наукой и клинической практикой, между комплексной диагностикой и персонализированным лечением. Без специальных исследований невозможно предсказать поведение опухоли на начальных стадиях развития – она напоминает некое пушистое существо, которое впоследствии может оказаться либо безобидным котом, либо тигром.

Как известно, на определенных этапах развития организма необходимы онкогены. Жизнь проходит в постоянной борьбе двух генетически детерминированных систем – патологической и физиологической, динамическое равновесие между которыми определяет здоровье организма. Важно использовать современные научные знания, чтобы помочь врачу бороться с опухолью. Это однозначно помогает выбрать оптимальный терапевтический подход, предсказать его эффективность. Современные исследования позволяют увидеть энергетический, метаболический ресурс опухоли, идентифицировать нарушения в сигнальных путях. При проведении диагностических исследований должны учитываться процессы, происходящие внутри опухолевой клетки, межклеточные взаимодействия, состояние внеклеточного матрикса. Опухоль генетически гетерогенна, и целый ряд факторов – гипоксия, хемокины, активация иммунных клеток, ангиогенез и др. – определяют, какой клон опухолевых клеток будет доминировать, как будет происходить его рост и процесс метастазирования. В зависимости от влияния микроокружения одна и та же опухоль может развиваться разными путями.

Сегодня лабораторная диагностика становится партнером онкохирурга, поскольку объем хирургического вмешательства, возможности реконструкции, особенности послеоперационной тактики напрямую связаны с результатами молекулярно-генетических исследований. Во всем мире разрабатываются и совершенствуются интегративные методы диагностики. В последние годы повышенный интерес ученых вызывают циркулирующая опухолевая ДНК, циркулирующие опухолевые клетки, а также десмосомы, благодаря которым возможна горизонтальная передача факторов генетического регулирования.

В Институте разработаны методы исследования микро-РНК, которые позволяют анализировать состояние организма и метаболизм опухоли. Молекулы микро-РНК консервативны, регулируют уровень экспрессии генов и позволяют прогнозировать развитие онкологического процесса, чувствительность опухоли к лучевой, химио- и гормональной терапии. По результатам этих исследований в Институте получены 5 патентов; разработаны панели микро-РНК для диагностики ряда онкологических заболеваний.

В аспекте индивидуализации лечения все большую актуальность приобретает изучение нарушений метаболизма железосодержащих белков, которые играют важную роль на различных этапах канцерогенеза. Проллиферирующая опухолевая клетка нуждается в большом количестве ионов железа для своей жизнедеятельности. Существенные различия в уровне железосодержащих белков в разных опухолях могут быть использованы для оценки агрессивности злокачественного процесса. Соединение химиопрепарата с наночастицами железа позволило синтезировать нанокомпозит – «Ферроплат», который, с одной стороны, подлежит управлению магнитным полем, с другой – обеспечивает активное поглощение цитостатика опухолевыми клетками. В доклинических исследованиях получены впечатляющие результаты, свидетельствующие об изменении фармакокинетики и фармакодинамики, снижении нефротоксичности и эффективном накоплении действующего вещества нанокомпозита в опухоли. Доказаны преимущества использования новой лекарственной формы для повышения избирательности действия цитостатиков и преодоления медикаментозной резистентности.

Академик В.Ф. Чехун напомнил: хирургическое удаление опухоли – лишь часть лечения. Еще на этапе хирургического вмешательства следует рассматривать возможность назначения пациентам противоопухолевых аутовакцин, особенно в тех случаях, когда есть основания предполагать, что опухоль будет устойчива к стандартной химиотерапии. Способность аутовакцин достоверно увеличивать безрецидивную выживаемость больных раком желудка, колоректальным раком, раком грудной железы подтверждена рандомизированными исследованиями. В январе текущего года за разработку и использование противоопухолевых вакцин коллектив авторов ИЭПОР был удостоен Государственной премии Украины в области науки и техники.



Современные подходы к хирургическому лечению РЖ рассмотрел ректор Донецкого национального медицинского университета НАМН Украины, председатель правления Национальной ассоциации онкологов Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Васильевич Думанский. По его словам, в Украине существуют проблемы с ранней диагностикой РЖ,

связанные с дефицитом диагностической аппаратуры. При высоких показателях заболеваемости у 80-82% украинцев диагностируется III-IV стадия РЖ, 5-летняя выживаемость не превышает 15%. Если за рубежом основной акцент сделан на профилактике и ранней диагностике РЖ, в Украине необходимы концептуальные решения, связанные с оптимизацией лечения запущенных форм заболевания.

В первую очередь речь идет об обеспечении функциональной полноценности: способ формирования анастомоза в конечном итоге определяет качество жизни пациента. Важна и техническая сторона выполнения хирургического вмешательства – совершенствуются технические приемы, препятствующие распространению опухолевых клеток в культю желудка при резекции либо за его пределы при тотальном удалении органа.

История хирургического лечения РЖ насчитывает более 130 лет, а первое сообщение о хирургической операции на желудке (удаление ножа при ранении) датируется еще 1635 г. Первенство в успешном лечении РЖ принадлежит Теодору Бильроту, который в 1881 г. в течение 3 мес выполнил три успешные операции по поводу антрального рака. Первая из них вошла в историю хирургии как операция по методу «Бильрот I». Первая успешная гастрэктомия при распространенном РЖ была выполнена в 1897 г. швейцарским хирургом Шляттером под эфирным наркозом и длилась 2,5 ч. Вдохновленный результатом лечения, хирург не выпускал пациентку из клиники в течение 14 мес; она умерла от рецидива заболевания спустя 17 мес после операции.

Сегодня гастрэктомия выполняется в 70-80% всех резектабельных случаев РЖ. Эти хирургические вмешательства, являясь сложными как для пациента, так и для хирурга, дают наилучшие функциональные результаты в сравнении с другими типами радикальных операций. Совершенствование хирургических методов практически не повлияло на отдаленные функциональные результаты лечения: большинство больных, оставаясь трудоспособными в начале лечения, со временем становятся инвалидами в связи с тяжелыми функциональными нарушениями пищеварения. Эффективность большинства предложенных методик оставляет желать лучшего, приводя в значительном количестве случаев к таким осложнениям, как рефлюкс-эзофагит и демпинг-синдром.

В связи с этим, как подчеркнул профессор Ю.В. Думанский, заключительный этап операции, направленный на реконструкцию желудочно-кишечного тракта, имеет наибольшее значение для пациента.

Ранее несостоятельность анастомоза была одним из наиболее распространенных осложнений – по этой причине погибало до 25% больных. С развитием реконструкции предложен ряд подходов, которые можно разделить на 3 группы:

- методы формирования искусственных резервуаров, замещающих желудок;
- методы с анастомозом по Ру для профилактики рефлюкса тонкокишечного содержимого;
- пластические методы профилактики демпинг-синдрома с помощью тонкой или толстой кишки.

По мнению большинства авторов, гастропластические операции имеют явные преимущества по функциональным результатам.

Радикальность современной хирургической операции при РЖ предполагает проведение гастрэктомии или субтотальной резекции (проксимальной/дистальной) в сочетании с лимфаденэктомией в объеме D2. В последние годы в ведущих клиниках мира послеоперационная летальность после гастрэктомии не превышает 3-5%, а частота несостоятельности анастомоза составляет около 1%.

Докладчик обсудил преимущества методики гастрэктомии с муфтообразным антирефлюксным пищеводно-тонкокишечным и поперечно-продольным межкишечным анастомозом. Эта операция широко используется, является универсальной и обеспечивает хорошие функциональные результаты. В качестве прототипа при ее разработке

Продолжение на стр. 8.



Хирургическое лечение на современном этапе развития онкологии. Комплексный взгляд на проблему

Продолжение. Начало на стр. 7.

академик Г.В. Бондарь использовал методику Гиляровича; впоследствии были добавлены определенные этапы. В общей сложности Донецким противоопухолевым центром под руководством академика Г.В. Бондаря проведено более 5 тыс. различных хирургических вмешательств по поводу РЖ.

При мобилизации желудка для предотвращения имплантационных метастазов и повышения радикализма операции производится заблаговременная перевязка сосудов желудка, его прошивание механическим швом по линии резекции с дальнейшим удалением и лимфаденэктомией. На завершающем этапе операции при низком расположении дна культи разворачивают таким образом, чтобы малая кривизна была расположена спереди. После наложения желудочно-тонкокишечного анастомоза формируется жом, для чего культи желудка окутывают петлей тонкой кишки. Эта манипуляция повышает надежность операции и изолирует культи от окружающих органов и тканей. С использованием этого подхода прооперировано более 2 тыс. пациентов, общая послеоперационная летальность составила 5,4%, после радикальных вмешательств — 4,5%.

При II-III стадиях рака антрального отдела желудка и экзозитных опухолях средней трети желудка предложена субкардиальная резекция. В этом случае после полной мобилизации орган пересекается на уровне свода — вместе с пищеводом остается 2-3 см стенки желудка. Далее накладывается муфтообразный анастомоз между оставшейся частью желудка и отводящей петлей тонкой кишки (или отводящей и приводящей петлями). В итоге создается искусственный резервуар, заменяющий желудок. Такая резекция выполнена у 235 больных, послеоперационная летальность составила 5,9%.

Профессор Ю.В. Думанский отметил, что в мире разработано более 80 способов наложения пищеводно-кишечного анастомоза, более 200 способов резекции желудка, выполняется лимфодиссекция в объеме от D1,5 до D4. Обилие методик свидетельствует об отсутствии золотого стандарта. В то же время использование пластических приемов на восстановительном этапе операции позволяет расширить показания к хирургическому лечению РЖ, решить проблему ранних гнойно-воспалительных осложнений и улучшить отдаленные функциональные результаты. Отсутствие тяжелых нарушений пищеварения в отдаленном послеоперационном периоде является ключевым фактором для восстановления трудоспособности пациента и обеспечения высокого качества его жизни.



О задачах и перспективах онкохирургии в постиндустриальную информационную эру рассказал **главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев.** Он напомним, что исторически отноше-

ние к хирургическому методу в онкологии колебалось между двумя полярностями — от отрицания до явной переоценки. «За всю свою жизнь я не наблюдал ни единого случая излечения рака путем ампутации, равно как и не знал никого, кому бы это удалось», — писал Леонард из Бертипальи, самый влиятельный хирург XV века. Однако в «Словаре практикующего хирурга» за 1836 г. уже значилось: «При лечении рака средствам, принимаемым внутрь, доверия мало, а то и вовсе никакого, так что не остается ничего, кроме полного удаления пораженной части». За последние 50 лет онкохирургия стремительно развивалась, резко уменьшилось количество пробных лапаротомий (с 50 до 3%), увеличилось количество операций у лиц старше 80 лет (с 20 до 57%), существенно снизилась послеоперационная смертность (с 8,7 до 0,7%). Глобальные изменения постиндустриальной информационной эры затронули не только лекарственные методы лечения, но и непосредственно повлияли на онкохирургию. В XXI веке пришло понимание того, что хирургические методы неразрывно связаны с молекулярной биологией опухоли.

Профессор А.А. Ковалев подчеркнул: современная онкохирургия не является хирургией в классическом понимании, но выходит далеко за ее пределы. Если в общей и эстетической хирургии, ортопедии, кардиохирургии результаты операций прогнозируемы, предсказать отдаленные последствия онкохирургического вмешательства практически невозможно, а роль хирурга объемна и многопланова. Онкохирург принимает участие в диагностике и стадировании опухоли, в реконструкции, реабилитации, профилактике

и паллиативном лечении, может специализироваться на сосудистом доступе, выполнении циторедуктивных операций, удалении метастазов, лечении осложнений и urgentных состояний.

В большинстве случаев операция не излечивает, а модифицирует естественную историю опухоли. На этапе клинической манифестации рака в организме пациента обычно присутствуют 4 вида новообразований: первичная опухоль, метастазы, образованные доминантными клонами на поздней стадии роста опухоли, метастазы, образованные недоминантными клонами, а также минимальная остаточная болезнь (циркулирующие опухолевые клетки, «дремлющие» метастазы). Сегодня известны несколько типов метастатических ниш: в костном мозге, периферических органах, а также в зоне первичной опухоли, куда возвращаются мигрирующие опухолевые клетки, обогащенные факторами роста и провоспалительными цитокинами. Хирургическая рана может рассматриваться как отдельная метастатическая ниша, поскольку процессы заживления раны способствуют инвазии опухолевых клеток. Лапаротомия приводит к мобилизации эндотелиальных клеток-предшественников, снижает активность Т-лимфоцитов, резко увеличивает количество циркулирующих опухолевых клеток и опухолевой ДНК, повышает выработку факторов роста, провоспалительных цитокинов и коагуляционный потенциал. Таким образом, онкологическая операция обладает системным эффектом.

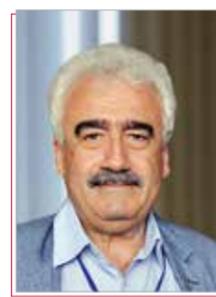
Эволюция хирургических технологий движется в сторону снижения инвазивности, что существенно уменьшает риски, связанные с операционной раной. Это целый ряд технологий — лапароскопия, робот-ассистированная хирургия, эндоскопические вмешательства; в развитых странах приобретают распространённость высокотехнологические гибридные операционные. В клинике Гонконга один хирург проводит в день до 58 торакоскопических резекций легкого. В сентябре 2001 г. профессор Жак Мареско выполнил первую дистанционную робот-ассистированную операцию пациентке, которая при этом находилась на другом континенте. Практикуется интраоперационная навигация с помощью введения флуоресцентных белков, маркирующих опухоль, что позволяет выявить и удалить микросателлиты опухоли, в том числе в плевральной и брюшной полости. Создан метаболический скальпель с масс-спектрометрией: по анализу дыма из операционной раны скальпель определяет наличие опухолевых метаболитов и помогает обеспечить молекулярно чистый край резекции.

Клиническая стадия существенно влияет на выживаемость онкологических больных, но даже на ранних стадиях выживаемость при разных молекулярно-генетических подтипах опухолей по-разному влияет на действия хирурга. Например, мутация гена *BRAF* при КРР связана с неблагоприятным прогнозом, поэтому резекция одиночных метастазов КРР в печени бессмысленна — таким больным показано консервативное лечение.

Информационная эра — это еще и ряд административных решений, направленных на улучшение обмена данными. В 2000 г. S. Powsner и соавт. опубликовали статью «Клиницисты живут на Марсе, а патологи на Венере», подчеркнув коммуникационный разрыв между представителями этих специальностей: оказалось, что хирурги неправильно понимают патоморфологов в 30% случаев.

В завершение выступления докладчик подчеркнул: мастерство онкохирурга непосредственно влияет на прогноз для пациента, и этот фактор строго индивидуален. Только хирург способен принять индивидуальное решение, только имея высокую квалификацию, он сможет адекватно выполнить онкологическую операцию. Исследования показали, что стандартизация хирургической техники позволит повысить выживаемость больных больше, чем адьювантная ХТ. Согласно зарубежным стандартам, онкохирурги должны иметь соответствующий сертификат, который выдается после 12-летнего обучения. В течение минимум 2 лет после получения сертификата обязательны мастер-классы и супервизия, и минимум 50% всех операций, выполненных за этот период, должны быть онкохирургическими. Президент ASCO 2011 г. George Sledge настаивает на необходимости включения в курс обучения онкохирургов результатов последних фундаментальных трансляционных и клинических исследований.

В нашей стране порядок взаимодействия между представителями общелечебной сети и онкохирургами регламентируется приказами МЗ Украины. В соответствии с ними специализированное радикальное онкологическое лечение должно проводиться только в специализированных центрах. Онкологические больные не должны оперироваться в учреждениях общелечебной сети — там осуществляется первичная диагностика, симптоматическое лечение и оказывается urgentная помощь.



Возможности хирургического лечения метастазов в головном мозге (ГМ) рассмотрел **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.** По его словам, метастазирование опухолей в ГМ рассматривается как один из естествен-

ных этапов онкологического процесса; чем дольше длится онкологическое лечение, тем с большей вероятностью происходит метастазирование. Показатель заболеваемости метастатическими опухолями ГМ в мире составляет 12-24 случая на 100 тыс. населения, в Украине — 2 на 100 тыс. Почти в 80% случаев причинами метастазирования в ГМ у мужчин являются опухоли легкого, толстой кишки и почек, у женщин — рак молочной железы, толстой кишки, а также меланома; в той или иной степени вероятности в ГМ могут метастазировать любые опухоли. Условно выделяют синхронные, синхронно-метахронные и метахронные метастазы в ГМ. Чаще всего метастазы локализируются в лобной доле и гемисфере мозжечка (23%), теменной (21%) и височной доле (19%), реже в затылочной доле (10%) и еще реже имеют другую локализацию. Приблизительно в 60% случаев выявляются одиночные метастазы; олиго- и множественные метастазы выявляются в 25 и 15% соответственно. В развитых странах чаще встречаются множественные метастазы в ГМ, что связано с большей продолжительностью жизни онкологических больных.

На основании обследования современными методами визуализации (с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии — МРТ, функциональной МРТ, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии/ангиографии/трактографии) определяется тактика лечения. Это может быть хирургическое лечение, лучевая терапия или радиохимиотерапия, интенсивная или поддерживающая терапия. При хирургическом лечении удаление опухолевого очага должно осуществляться с учетом топографических взаимоотношений со смежными функционально и жизненно важными структурами. Чтобы сохранить основные структуры и функциональную значимость каждого участка мозга и не повредить его во время операции при удалении метастазов ГМ, в клинике, которую представляет докладчик, применяется система нейронавигации. До операции все данные исследований (МРТ, МР-трактографии, МР-ангиографии) вводятся в компьютерную программу, где объединяются с получением 3D-компьютерной модели ГМ, опухоли, сосудов, трактов, функциональных зон. Во время хирургического вмешательства инструменты направляются системой нейронавигации, каждое движение отслеживается. Для проведения оперативных вмешательств на функционально важных зонах ГМ используется полупроводниковый хирургический лазер, если вдали от них — обычная микрохирургия, но всегда под контролем нейронавигации. Лазер повышает точность вмешательства, может использоваться для лазерной вапоризации или термодеструкции, обеспечивает оптимальный интраоперационный гемостаз. При помощи лазера выходной мощностью 30 Вт в клинике проведено 214 операций, и еще 40 — с использованием лазера выходной мощностью 7 Вт.

По опыту отдела нейроонкологии, который возглавляет В.Д. Розуменко, внедрение лечебных мероприятий, включающих хирургическое удаление опухоли с применением навигационных и лазерных технологий, а также комплекс восстановительного лечения, привело к увеличению количества больных с индексом по шкале Карновского 70 баллов и выше в послеоперационном периоде с 45,3 до 86,5%.



Как представитель правления Национальной ассоциации онкологов Украины, о ее задачах и перспективах развития рассказал **главный врач Национального института рака (НИР) Андрей Петрович Безнесенко.** Он напомнил, что Национальная ассоциация онкологов создана в мае прошлого года на XIII Съезде онкологов Украины. Вопреки всем сложностям, Украина движется в направлении внедрения страховой медицины. Исходя из опыта западных стран, профессиональная медицинская ассоциация представляет собой часть системы медицинского страхования, выступая в качестве контролирующего органа. В Украине ведущим онкологическим учреждением является НИР, также насчитывается более 20 кафедр, на которых проводится додипломное и последипломное обучение онкологов, более 30 онкологических диспансеров, в которых проходят лечение свыше 70% онкологических больных и работают около 1,5 тыс. онкологов — но при

этом нет единого онкологического пространства. Миссия ассоциации – объединение и поддержка своих членов в развитии онкологической науки и практики во благо онкологических больных. Среди многочисленных функций ассоциации – разработка и совершенствование нормативных актов, юридическое и информационное сопровождение членов ассоциации, формирование кадрового состава органов управления, контроль качества оказания медицинской помощи, организация и проведение независимых экспертиз в сложных клинических ситуациях и др. Завершая свое выступление, А.П. Безносенко отметил, что Национальная ассоциация онкологов Украины к настоящему моменту насчитывает 300 активных членов, и призвал всех присутствующих присоединиться к ее работе.



Хирургическому лечению больных меланомой кожи посвятил свое выступление **заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и терапии и радиационной медицины Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, доктор медицинских наук, профессор Игорь Иосифович Галайчук**. Он напомнил, что в лечении меланомы кожи хирургический метод играет ключевую роль, используется при диагностике и для радикального удаления поверхностных меланом, в составе комбинированного лечения, при удалении метастазов, а также в профилактических целях.

Поверхностная скарификационная биопсия с цитологическим исследованием мазков позволяет диагностировать меланому в течение 40–60 мин. Это ценный метод для клинической



практики. Поверхностные меланомы подлежат удалению без промежуточного этапа эксцизионной биопсии, профилактическая лимфаденэктомия не проводится, контроль регионарного лимфатического коллектора осуществляется регулярным ультразвуковым сканированием. Неоадьювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) выполняется при опухолях больших размеров, прогностически неблагоприятных; она позволяет получить частичный регресс и выполнить радикальное или условно радикальное хирургическое вмешательство (часто онкопластическое) с последующим диспансерным наблюдением.

Учитывая риск прогрессирования прогностически неблагоприятной меланомы и актуальность противоопухолевых аутовакцин для этой категории больных, профессора И.И. Галайчук и В.В. Бигуняк в конце 2016 г. инициировали совместное исследование, посвященное разработке технологических основ криоконсервации опухолевых тканей и создания криобанка на базе Института биомедицинских технологий (г. Тернополь). Криоконсервированные ткани предполагается использовать для последующего изготовления аутовакцин в ИЭПОР. На данном этапе исследования ткани сохраняются при -196 и -20°C , анализируется их морфологическая сохранность в течение разного времени при использовании разных криопротекторов.

При наличии резектабельных метастазов перед хирургическим лечением проводится короткий курс ХЛТ с целью обеспечить абластичность операции. В ходе операции удаляется первичная опухоль, затем блок опухоли с регионарными метастазами, далее юкстарегинарные метастазы. Докладчик представил необычные клинические случаи, демонстрирующие непредсказуемый характер меланомы. В 2001 г. у пациента 34 лет через 1 год после удаления меланомы на коже спины развился метастаз в селезенке. Проведенная спленэктомия оказалась радикальной операцией – пациент жив спустя 16 лет без каких-либо признаков прогрессирования. У другого пациента выявлены множественные метастазы меланомы на туловище и конечностях; после полихимиотерапии (СVD) и диагностической эксцизии 3 опухолей подтверждено наличие *BRAF*-мутации, но пациент не имел доступа к таргетной терапии. В итоге в феврале 2014 г. больному проведена циторедуктивная операция с удалением 28 метастазов с пахово-бедренной лимфаденэктомией справа, и далее – 8 курсов ХТ (доцетаксел, карбоплатин). Ремиссия продолжалась 9 мес, после чего выявлен метастаз между сухожилиями мышц – сгибателей предплечья, который удален после ХЛТ. Впоследствии у пациента появились отдельные метастазы, подлежащие хирургическому лечению. Метастатический очаг ограничен фиброзной капсулой, что привело к «хронизации» течения меланомы и, по мнению автора, объясняется лимфогенным

метастазированием. Докладчик подчеркнул, что умелое сочетание ХЛТ с радикальными операциями требует определенного опыта, но позволяет достичь продолжительной ремиссии у больных с метастатической меланомой. Активный мониторинг состояния больного с использованием ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии, самообследования способствует своевременному выявлению резектабельных метастазов.



Медико-организационные подходы к управлению качеством в онкологическом учреждении рассмотрел **руководитель центра науки, медицинских инноваций и мониторинга клинической больницы «Феофанія», доктор медицинских наук, профессор Андрей Степанович Котуза**. По его словам, управление качеством предполагает непосредственное влияние на оказание медицинской помощи путем

последовательной реализации управленческих функций, таких как планирование, улучшение организации, управление и контроль. Главный врач онкологического центра и его заместитель могут и должны влиять на факторы, воздействующие на систему управления качеством:

- нарушения логической последовательности действий на диагностическом и лечебном этапах;
- отсутствие преемственности лечебно-диагностического процесса между всеми его участниками;
- отсутствие четкой и понятной системы контроля и экспертизы качества оказания медицинской помощи;
- занижение влияния главных внештатных областных, районных, городских онкологов.

Стандарт ISO9001 предполагает четкую структуру управления качеством в онкологическом центре. К сожалению, многие учреждения обеспечивают контроль качества только перед аккредитацией, и имеющиеся документы не «привязаны» к реальным процессам. Система управления качеством не может существовать только «на бумаге» – это неизбежно ведет к ухудшению качества онкологической помощи. В связи с этим докладчик обсудил перечень проблем и мер, которые могут быть предприняты и заслуживают рассмотрения в отдельной публикации – особенно в преддверии внедрения страховой медицины.

Продолжение следует.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора

3

Энтеросгель: роль в снижении токсических явлений у онкологических больных

Коррекция интоксикации, возникающей у онкологических больных вследствие развития опухолевого процесса, а также под действием полихимиотерапии (ПХТ) и других методов лечения, является крайне актуальной проблемой.

Энтеросгель (гидрогель метилкремниевой кислоты) – оригинальный кремнийорганический энтеросорбент со специфическим спектром поглотительной активности, обладающий способностью эффективно снижать интоксикацию. В ноябре 2016 г. на двух основных онкологических конференциях в Великобритании (NCR1 и UKONS) были представлены результаты нового исследования, посвященного применению препарата Энтеросгель у онкологических больных, получающих лучевую терапию (ЛТ).

Энтеросгель – результат длительных разработок, цель которых заключалась в получении безопасного сорбента, который бы выводил из организма токсические вещества, не затрагивая полезных. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что данный препарат практически не имеет противопоказаний и побочных эффектов, в том числе при длительном применении в течение полугодия и более.

Энтеросгель сорбирует токсические вещества, оказывает обволакивающее действие и обладает свойством уменьшать или ликвидировать диарею. Сорбент удаляет средние по размеру токсические вещества различного происхождения: бактериальные токсины, продукты обмена веществ (избыток продуктов обмена печени и почек, холестерина и так далее), продукты воспалительных и аллергических реакций, чужеродные вещества (антигены), вирусы, лекарственные препараты, токсические химические вещества, радионуклиды [1]. Препарат не подвергается разложению в кишечнике и выводится из него в неизменном виде через 7–8 ч.

В предшествующих исследованиях была показана эффективность препарата Энтеросгель у больных с постгастрорезекционным синдромом, после резекции тонкой кишки и правосторонней гемиколэктомии. Терапия препаратом Энтеросгель на фоне традиционного лечения уже через трое суток приводила к субъективному улучшению у 85,7% больных. Через 10–12 суток у всех больных, получавших Энтеросгель, в отличие от контрольной группы, нормализовалась дефекация, появилась тенденция к оформленности каловых масс, купировались болевой и диспептический синдромы, отмечались положительные изменения в копрограмме [2].

Ряд авторов отмечают целесообразность применения препарата Энтеросгель в онкохирургии, поскольку препарат позволяет предотвратить или уменьшить тяжесть послеоперационных

осложнений и облегчить течение послеоперационного периода у больных с механической желтухой, улучшить показатели кишечного микробиоценоза, снизить концентрацию токсичных молекул и интенсивность локального протеолиза [1]. Применение препарата Энтеросгель у пациентов, получающих усиленные курсы ПХТ, уменьшает интенсивность тошноты и рвоты, выраженность интоксикации и улучшает структурно-функциональное состояние мембраны эритроцитов [3, 6].

Результаты нового исследования [4] показывают, что Энтеросгель может быть рекомендован в качестве поддерживающей терапии при применении ЛТ тазовой области у больных с миомой матки и раком шейки матки. Лучевые желудочно-кишечные осложнения являются самыми распространенными у таких больных и включают частый стул и мочеиспускание, дизурию, тенезмы, боли в животе, изменения показателей крови. В Великобритании Энтеросгель утвержден как медицинское средство IIА класса при диарее [5]. В связи с хорошим профилем безопасности данный препарат предложен к изучению с целью снижения рвоты и других побочных эффектов ПХТ [6] и ЛТ.

В рандомизированном контролируемом исследовании 90 пациенток Women's health clinic получали ЛТ области таза в сочетании с сопутствующей терапией дисплатином или без нее. Целью исследования было изучение эффективности препарата Энтеросгель в снижении побочных реакций у таких больных. Исследовалось влияние на функциональный статус (ECOG) и такие параметры, как изменение массы тела, диарея, тошнота, лейкоциты крови, тромбоциты и эритроциты, уровни электролитов.

Пациентки были рандомизированы на две группы. Экспериментальная группа получала 45 г препарата Энтеросгель в день (1 столовая ложка 3 раза в день). Контрольная группа не получала поддерживающей терапии.



Результаты были сопоставлены между экспериментальной и контрольной группой на 5-й неделе лечения.

Все пациентки, получавшие Энтеросгель, сообщили о значительном уменьшении диареи, в отличие от пациенток в контрольной группе, а также о меньшей продолжительности тошноты. Кроме того, потеря веса от исходного уровня была значительно ниже в исследуемой группе. Не получено существенных различий между группами по функциональному статусу ECOG, количеству лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, уровню калия или натрия. Побочных реакций, связанных с применением препарата Энтеросгель, не наблюдалось.

Исследователи делают вывод, что Энтеросгель эффективен в поддерживающей терапии, направленной на профилактику или уменьшение диареи, тошноты и потери веса, связанных с ЛТ, а также заявляют о целесообразности дальнейших исследований.

Литература

1. Гунна Л.М. Детоксикационный эффект Энтеросгеля при полихимиотерапии больных распространенными опухолями брюшной полости // Биосорбционные методы и препараты у профилактической та ликувальної практиці: праці перш. наук. – практ. конф. – К., 1997. – С. 33–35.
2. Петухов А.Б. Клиническое применение препарата Энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения: новые подходы к терапии. Методические рекомендации для врачей / Под ред. И.А. Маева, Ю.Н. Шевченко, А.Б. Петухова. – М., 2000. – С. 21–27.
3. Кабан О.П. и соавт. Эффективность и перспективы применения препаратов на основе гидрогеля и ксерогеля метилкремниевой кислоты у больных со злокачественными новообразованиями пищеварительного тракта / Клінічна хірургія. – 2001. – № 1. – С. 34–37.
4. Matkovic V. Enterosorption as a supportive treatment during external radiotherapy in patients with uterine and cervical cancer. 2016.
5. www.ukons.org.
6. Nikolae V.G., Mikhalevsky S., Khajibaev A. (2011). Enterosgel: A Novel Organosilicon Enterosorbent with a Wide Range of Medical Applications. Biodefence: Advanced Materials and Methods for Health Protection. Springer Netherlands. P. 199–211.

Подготовила **Катерина Котенко**

3

Мабтера® для подкожного введения — инновация в онкогематологии

3 марта в Национальном музее медицины Украины в г. Киеве состоялась конференция, посвященная появлению на украинском фармацевтическом рынке инновационной лекарственной формы препарата Мабтера® (ритуксимаб), предназначенной для подкожного (ПК) введения.



Участников конференции приветствовала **руководитель отдела маркетинга компании «Рош Украина» Оксана Сурцева**. Она отметила, что место проведения конференции — Национальный музей меди-

цины — выбрано неслучайно, ведь появление новой лекарственной формы препарата Мабтера® — часть истории медицины в целом, и в частности компании Roche, которая основана в 1896 году в г. Базеле (Швейцария) Фрицем Хоффманном и его женой Адель Ля Рош. Сегодня это мультинациональная компания, насчитывающая 815 тыс. сотрудников более чем в 150 странах мира на всех континентах; семьи ее основателей до сих пор являются главными акционерами. Украинское представительство Roche открыто в 1998 г. Сегодня в онкологии и онкогематологии компания «Рош Украина» — лидер отечественного фармацевтического рынка.

В последние десятилетия все усилия Roche сосредоточены на инновациях с особым акцентом на поиск новых препаратов в онкологии, а также на развитие диагностики in vitro. В настоящее время компания инвестирует около 9 млрд швейцарских франков в научные исследования и проводит 123 клинических испытания по всему миру, являясь лидером по внедрению инноваций. Только с 2013 г. четырнадцати препаратам компании был присвоен статус «прорыв в терапии»; ежегодно на мировой фармацевтический рынок выпускается минимум один инновационный препарат. Благодаря упрощению процедуры регистрации в Украине препараты появляются с незначительной разницей во времени по сравнению со странами Европейского Союза, как это произошло и с новой лекарственной формой препарата Мабтера®, создание которой ориентировано на удобство пациентов, медицинского персонала, а также (что немаловажно в современных реалиях) на экономию ресурсов здравоохранения.

Клинические аспекты



О научных исследованиях, приведших к появлению новой лекарственной формы, и особенностях ее практического применения рассказала **заведующая научно-исследовательским отделением химио-**

терапии гемобластозов Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук Ирина Крячок. Она отметила, что препарат Мабтера® имеет широкое терапевтическое окно и предсказуемый профиль безопасности. Именно эти свойства позволили создать универсальную лекарственную форму, которая подходит всем пациентам и предназначена для ПК введения. Ее созданию предшествовала комплексная многофазовая исследовательская программа, включавшая доклинические и клинические исследования.

Чтобы подобрать оптимальную дозу и обеспечить действие, сопоставимое с таковым у внутривенной (ВВ) формы препарата, тщательно исследовалась фармакокинетика. В данном конкретном случае, поскольку речь шла об одной и той же молекуле, могло проводиться прямое сравнение разных способов введения препарата с использованием фармакокинетических конечных точек. Фармакокинетический профиль зависит от способа введения, поскольку ПК форма поглощается периферической лимфатической системой, прежде чем попадает в кровоток. Это приводит к различиям в уровнях максимальной концентрации, хотя они не сказываются на эффективности (количестве антител, которые связываются с рецепторами CD20). При этом минимальные концентрации моноклональных антител и время экспозиции препарата в сыворотке крови при ПК и ВВ введении совпадают.

Выбору оптимальной дозы для ПК введения было посвящено исследование фазы Ib SparkThera. Оно показало, что ПК введение фиксированной дозы 1400 мг не уступает по эффективности ВВ введению препарата Мабтера® в дозе 375 мг/м². Параметры фармакокинетики, связанные с эффективностью препарата, были сопоставимыми для обеих лекарственных форм на протяжении всего периода лечения. Новая лекарственная форма обладала хорошей переносимостью, наиболее распространенными побочными явлениями были покраснения или эритемы на месте введения.

Полученные результаты стали основанием для проведения двухэтапного рандомизированного исследования III фазы SABRINA. Целью первого этапа исследования было подтверждение эффективности фиксированной дозы препарата Мабтера® в индукционной терапии в сочетании с химиотерапией (ХТ) у больных фолликулярной лимфомой (ФЛ) и далее в поддерживающей терапии. Второй этап проводился с целью подтвердить, что изменение способа введения не снижает эффективности ритуксимаба. В рамках исследования пациенты получили 8 курсов R-CHOP или R-CVP. Первое введение ритуксимаба в обеих группах осуществлялось ВВ с последующим переходом на ПК форму в одной из групп. После этого проводилась поддерживающая терапия соответствующей формой препарата. Период наблюдения составил 96 недель. Характеристики пациентов были сопоставимы между группами.

Исследование SABRINA показало, что переключение на ПК форму не снижает эффективности лечения независимо от площади поверхности тела пациента. Уровень общего ответа был сопоставим между группами и составил 84% при ВВ и 90% при ПК введении, а частота полных ответов — 30 и 46% соответственно. При использовании ПК формы была выявлена тенденция к повышению эффективности лечения пациентов с небольшой площадью поверхности тела, хотя эти результаты не достигли уровня достоверности ввиду малого количества больных. По словам докладчика, этот факт очень интересен и нуждается в дальнейшем изучении. В целом исследование SABRINA показало, что ПК

форма позволяет вводить препарат в течение 5 мин вместо 2,5-6 ч без потери эффективности и изменения профиля безопасности.

В настоящее время ПК форма ритуксимаба активно изучается. В исследовании Ib/III фазы SAWYER анализируется эффективность ее применения в первой линии терапии больных с хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ). В исследовании III фазы MabCute изучается пролонгированная терапия (индукционная терапия + 2 года поддерживающей терапии) при рецидивирующих индолентных неходжкинских лимфомах (НХЛ). В исследовании III фазы MabEase изучается эффективность ПК формы в первой линии терапии CD20-позитивной диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

В Украине Мабтера® ПК утверждена по показаниям: терапия пациентов с ранее не леченной ФЛ III-IV стадии в комбинации с ХТ; поддерживающая терапия больных с ФЛ после достижения ответа на индукционную терапию; лечение диффузной В-крупноклеточной лимфомы в комбинации с ХТ по схеме СНОР. Мабтера® для ПК введения выпускается во флаконах объемом 11,7 мл, содержащих 1400 мг ритуксимаба, что соответствует 1 дозе для введения пациенту. Препарат готов к использованию сразу после вскрытия флакона. Инъекция проводится в брюшную стенку подкожно в течение 5-7 мин, и еще 15 мин пациент должен находиться под наблюдением.

Первая доза ритуксимаба всегда вводится ВВ под наблюдением врача, что позволяет контролировать состояние пациента и при необходимости прервать терапию. Это связано с тем, что первое введение может сопровождаться синдромом высвобождения цитокинов, синдромом быстрого лизиса опухоли, анафилактическими и другими реакциями гиперчувствительности. Пациенты, которым первая доза не была введена полностью в связи с развитием инфузионных реакций, все последующее лечение ритуксимабом должны получать ВВ.

Завершая свое выступление, И. Крячок отметила, что к настоящему времени препарат Мабтера® в фиксированной дозе для ПК введения уже получили 2,7 млн пациентов во всем мире, в том числе в Украине (в рамках клинического исследования).

Увлекательная фармакоэкономика

Финансовая токсичность лечения может быть снижена тремя способами: появлением дешевых лекарственных средств с аналогичными показаниями, использованием максимально эффективных препаратов, а также оптимизацией существующих методов и схем лечения.



Тему воспроизведенных биологических препаратов обсудил **кандидат медицинских наук Константин Закон (ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»)**. Он напомнил, что в современных регуляторных документах ЕС в области биотехнологий указано: воспроизведенные биопрепараты не являются генериками, поэтому необходимо проведение исследований, подтверждающих их соответствие референтному инновационному

препарату с точки зрения качества, эффективности и безопасности. Подтверждение биоэквивалентности — длительный процесс, предполагающий аналитические, доклинические, клинические и сравнительные исследования: очевидно, что не все «копии» выпускаются на фармацевтический рынок с соблюдением всех этих норм.

Сегодня на мировом фармацевтическом рынке выделяют такие категории биологических препаратов:

- инновационный биологический препарат (который выступает в качестве референтного в сравнительных исследованиях);

- биосимиляр — аналог, прошедший многоступенчатые исследования и подтвердивший биоэквивалентность референтному препарату;

- биологический препарат-последователь (me-too biologic), или биологический неинновационный продукт (non-innovator biologic) — молекулы, которые были созданы после окончания срока действия патентной защиты и не проверялись в ходе сравнительных исследований;

- биологический препарат второй генерации / биобеттер (second generation biologic) — биопрепарат, который был структурно или функционально изменен для достижения большей эффективности или повышения безопасности лечения;

- несопоставимый биологический препарат (non-comparable bioterapeutic products, NCB) — препараты-«копии», которые были зарегистрированы до введения научно обоснованных регуляторных механизмов и не соответствуют современным требованиям к биосимилярам.

В соответствии с современными регуляторными нормами, все биобеттеры, а также воспроизведенные препараты, биоэквивалентности которых не доказана, рассматриваются как отдельные лекарственные средства — результаты исследований и показания к применению инновационного препарата не могут быть на них экстраполированы.

Производство биологической молекулы для использования в медицине — сложный высокотехнологический процесс, в котором воспроизводятся только начальный этап, предполагающий использование для синтеза одного и того же гена (последовательности нуклеотидов). На дальнейших этапах возможны различия, влияющие на клиническую эффективность и безопасность. Биологическая молекула проходит целый ряд посттрансляционных преобразований (гликозилирование, фосфорилирование, связывание с молекулами липидов, расщепление), которые напрямую связаны с ее биологической активностью и способностью проникать через мембраны клеток. Известны случаи повышенной иммуногенности воспроизведенных биопрепаратов, которые могут быть связаны со структурными отличиями, степенью гликозилирования, особенностями клеточной линии, использованной для производства молекул, наличием в препарате посторонних примесей, составом упаковки и другими факторами. Развитие иммунных реакций может сопровождаться симптомами (вплоть до анафилаксии) либо протекать бессимптомно, но с изменениями фармакокинетики и противоопухолевой эффективности препарата. Неслучайно исследования

Продолжение на стр. 12.

Мабтера® для подкожного введения — инновация в онкогематологии

Продолжение. Начало на стр. 11.

биоэквивалентности предполагают многоступенчатое изучение иммуногенности, включая скрининг нейтрализующих антител. Доклинические исследования не позволяют предсказать все возможные реакции — для этого необходимы масштабные постмаркетинговые клинические исследования. Биопрепараты, имеющие идентичную эффективность, но разную иммуногенность, не являются биосимилярами. Таким образом, использование воспроизведенных биопрепаратов требует тщательного контроля; врачи должны сообщать обо всех наблюдающихся изменениях в эффективности и безопасности лечения.



Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Новак. Он отметил, что внедрение государственной программы лечения пациентов с ХЛЛ и CD20-положительными НХЛ позволило предоставить части таких больных возможность получить лечение в соответствии с международными стандартами и повысить эффективность оказания

экономические преимущества лекарственной формы для ПК введения с точки зрения организатора здравоохранения рассмотрел директор Института патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Новак. Он отметил, что внедрение государственной программы лечения пациентов с ХЛЛ и CD20-положительными НХЛ позволило предоставить части таких больных возможность получить лечение в соответствии с международными стандартами и повысить эффективность оказания

им высокоспециализированной медицинской помощи. По многолетнему опыту Института патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины, внедрение ритуксимаба в клиническую практику повысило частоту достижения полного ответа у пациентов с ХЛЛ и НХЛ на 22-22,9%, частичного ответа — на 47,7 и 36,7% соответственно, а также достоверно повысило выживаемость без прогрессирования у больных с индолентными НХЛ. У пациентов с В-клеточными агрессивными НХЛ препарат Мабтера® снизил риск прогрессирования на 46%, а риск рецидива после достижения полной ремиссии — на 51%. У больных ХЛЛ использование ритуксимаба позволило увеличить количество полных ремиссий и общую выживаемость примерно на 25%.

С учетом эффективности лечения пациентов с ХЛЛ и НХЛ в рамках государственной программы следующим этапом является создание риск-адаптированных режимов лечения, совершенствование схем ХТ и терапии сопровождения. Общая оценка стоимости лечения показала, что появление на фармацевтическом рынке ПК формы ритуксимаба позволит оптимизировать процедуру государственных закупок и снизить расходы на препарат на 20,9%.

Внедрение ПК формы в клиническую практику даже с учетом первого ВВ введения позволит увеличить количество пролеченных пациентов с ФЛ III-IV стадии в 1,3 раза.

Мабтера® подкожно: за и против

Появление новой лекарственной формы ритуксимаба вызывает множество вопросов как практического, так и организационного характера, и в этом плане ценен опыт тех, кто уже использовал данный препарат. Чтобы рассмотреть разные аспекты применения ПК формы препарата, ведущие специалисты отрасли обсудили все ее преимущества и недостатки. Об особенностях использования ПК формы и связанных с ней возможностей рассказал доцент кафедры гематологии и трансфузиологии Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого, кандидат медицинских наук Владимир Матлан, который принимал непосредственное участие в проведении клинического исследования ПК формы в Украине. Его оппонентом выступил главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Украины, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук Сергей Клименко.

С.К.: Новая лекарственная форма препарата Мабтера® более удобна для пациентов, медицинского персонала и имеет очевидные преимущества при организации государственных закупок. В то же время мы все равно будем вынуждены закупать два варианта препарата: первое введение должно быть ВВ, ПК форма подойдет не всем пациентам. Кроме того, очевидным недостатком новой лекарственной формы является ограниченность показаний по сравнению с ВВ препаратом Мабтера®. Так, ПК форма не может использоваться при ХЛЛ.

В.М.: Действительно, Мабтера® для ПК введения разрешена не по всем показаниям, утвержденным для ВВ формы. Это связано с тем, что исследования еще продолжаются, и для утверждения всех показаний нужно научное подтверждение эффективности и безопасности по всем нозологиям. Исходя из научных данных, имеющихся в нашем распоряжении, ожидания самые оптимистичные. Подкожная форма показала сопоставимую эффективность у лиц разного возраста, в том числе в старшей возрастной группе. Не выявлено разницы в профиле серьезных побочных эффектов 3-4 степени, хотя ПК форма дает большее количество легких побочных реакций в месте инъекции, что связано со способом введения и не требует специального лечения. В группе, получавшей ритуксимаб ПК, не было ни единого случая прекращения терапии в связи с побочными эффектами. Мы ожидаем, что ПК форма будет разрешена к применению при ХЛЛ уже в ближайшем будущем. Хотя у многих ученых возникает вопрос: как эти две лекарственные формы при разном способе введения и разных дозах демонстрируют равную эффективность?

С.К.: Для эффективности биологических препаратов, применяющихся при ряде заболеваний, важен уровень следовой концентрации — то есть насколько длительно препарат присутствует в плазме крови, в какой степени перекрывается следующим введением. Безусловно, ВВ введение ритуксимаба сопровождается пиком концентрации моноклональных антител в крови, который не может быть достигнут при ПК введении. В то же время этот пик не связан с клинической эффективностью, поскольку не увеличивает связывание моноклональных антител с рецепторами CD20 — то есть это избыточная концентрация, которая зависит от особенностей введения и не обеспечивает никаких клинических преимуществ. При ПК введении препарат постепенно проникает в кровь, пика концентрации нет, хотя достигается несколько более высокий постоянный уровень моноклональных антител в крови. В остальном фармакокинетическая

кривая очень похожа, площадь под кривой «концентрация — время» и следовая концентрация для этих двух лекарственных форм идентичны, что имеет решающее значение для достижения клинического эффекта.

В то же время ВВ форма имеет одно явное преимущество — ее введение можно остановить при развитии побочных явлений и принять соответствующие меры. При использовании ПК формы вводится сразу вся доза. Является ли это критичным с точки зрения безопасности лечения?

В.М.: Безусловно, ПК введение ограничивает возможность врача контролировать ситуацию. Однако серьезные побочные эффекты, в том числе аллергическая реакция, как правило, проявляются при первом введении. Именно поэтому существует требование: первое введение ритуксимаба пациенту всегда должно быть ВВ. При развитии побочных эффектов есть возможность остановить введение, обеспечить дополнительную премедикацию. Первое контрольное введение показывает, что препарат удовлетворительно переносится и большой может быть переведен на ПК форму. Кроме того, у пациентов, склонных к аллергическим реакциям, любое ВВ введение намного более опасно,



чем ПК. Очевидно, что если предполагается лечение ПК формой препарата Мабтера®, для контрольного введения не может быть использован биосимиляр.

С.К.: Подкожная форма препарата Мабтера® обеспечивает удобство для врача и организатора здравоохранения. Нет необходимости рассчитывать дозу, при организации государственных закупок не нужно заказывать множество разных дозировок, нет проблем со списанием препарата и затратами на утилизацию. При этом заявлено, что эффективность препаратов идентична. В то же время в исследовании SABRINA наметилась тенденция, которая требует пристального изучения: возможно, клиническая эффективность ПК формы несколько выше, чем у ВВ. Поскольку доза ПК формы достаточно высока, люди с небольшой поверхностью тела могут получить преимущество, выраженное в росте эффективности лечения. Если в последующих масштабных проспективных исследованиях ПК форма продемонстрирует более высокую клиническую эффективность, вероятно, она должна быть классифицирована как отдельный препарат.

В.М.: Значимым организационным преимуществом ПК формы является экономия времени врача: большая часть работы по введению препарата может быть поручена медсестре, хотя присутствие лечащего врача при этом обязательно. Достижимая экономия времени очень существенна — в этом мы убедились на собственном опыте. И еще интересный момент: поскольку ПК форма имеет более равномерную экспозицию в организме и нарастание концентрации препарата происходит медленно, возможно, ее введение меньше зависит от сроков проведения ХТ. Было бы желательно исследовать этот вопрос.

С.К.: Кроме того, очевидно, нельзя вводить ПК форму внутривенно и наоборот, и это налагает на нас дополнительные обязательства. Несмотря на различия в этикетках, важны дополнительные меры предосторожности. Необходимы специальные организационные решения, чтобы исключить вероятность того, что лекарственные формы будут перепутаны. Учитывая, что при ПК введении не требуется рассчитывать дозу, то есть высок уровень автоматизма, нужна четкая логистика процедуры введения. Вероятно, разные лекарственные формы должны храниться в разных манипуляционных кабинетах. В целом появление ПК формы — это дополнительная возможность оптимизировать лечение пациентов и важный шаг в эволюции методов терапии.



Профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Наталья Бездетко доложила результаты фармакоэкономического анализа приме-

нения обеих лекарственных форм препарата Мабтера® в условиях украинского фармацевтического рынка у пациентов с лимфомами. Она напомнила, что ВВ форма вводится только при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий под тщательным наблюдением и требует специального оборудования. Перед каждым введением любой лекарственной формы проводится премедикация (парацетамол+дифенгидрамин).

Внутривенная форма выпускается во флаконах, содержащих 500 и 100 мг ритуксимаба; средняя стандартная доза препарата Мабтера® при ВВ введении 700 мг, при ПК — 1400 мг. Хотя стоимость одного флакона ВВ формы ниже, чем флакона для ПК введения, расчет стоимости разовой дозы показывает существенные фармакоэкономические преимущества ПК формы. Согласно зарубежным стандартам, важно также учитывать стоимость пребывания в стационаре и процедуры введения. С учетом всех этих факторов экономия затрат только на одном введении достигает 19%, и чем дольше длится лечение, тем более значимой будет экономия средств.

В отделении химиотерапии гемобластозов НИР в 2001-2010 гг. находились на лечении 110 больных НХЛ, которые получали от 1 до 8 курсов ритуксимаба (в среднем 4,2 курса). Если бы вместо ВВ формы для лечения этих пациентов использовалась ПК, сэкономленные средства позволили бы провести 97 дополнительных курсов R-СНОР.

Кроме того, упрощенная процедура введения более удобна для пациента, он может получать лечение без отрыва от производства. Обладая сравнимой эффективностью и переносимостью с ВВ лекарственной формой, Мабтера® для ПК введения существенно упрощает процедуру лечения, сокращает время пребывания больного в стационаре, экономит рабочее время врача и медсестры, позволяет снизить затраты. В условиях фармацевтического рынка Украины выбор ПК лекарственной формы является экономически целесообразным.

В программе конференции были также представлены и активно обсуждались клинические случаи — украинские специалисты имели опыт назначения ПК формы и оценивают его, как положительный. Как исследования, так и практический опыт показывают: ПК введение моноклонального антитела ритуксимаб (препарата Мабтера®) в фиксированной дозировке является инновационным и оптимальным способом лечения.

Подготовила Катерина Котенко





International
Prevention
Research
Institute



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

Крок у розвитку співпраці в галузі профілактики раку

26 січня за ініціативою Міжнародного науково-дослідного інституту профілактики (м. Ліон, Франція) в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького (ІЕПОР) НАН України відбулася зустріч керівництва цих двох закладів, присвячена обговоренню подальшої співпраці. Ця подія має важливе значення та сприятиме зростанню міжнародного авторитету української онкологічної науки.

Міжнародний науково-дослідний інститут профілактики (International Prevention Research Institute, IPRI) є незалежним дослідницьким закладом з великим досвідом у галузі епідеміології, профілактики раку та оцінки факторів ризику для здоров'я людини з метою запобігання розвитку онкологічних захворювань уже на ранніх стадіях, коли лікування є найбільш ефективним. Інститут співпрацює з низкою наукових організацій в усьому світі і сприяє широкому впровадженню новітніх підходів до профілактики, скринінгу та ранньої діагностики багатьох захворювань.

Головною метою роботи IPRI є сприяння поліпшенню здоров'я населення світу за рахунок вдосконалення профілактики шляхом навчання, освіти та проведення досліджень щодо пошуку причин поширених і соціально значущих захворювань та запобігання їх виникненню. Усі проекти IPRI міжнародні, і їх результати мають вплинути на подальший розвиток методів профілактики й лікування. Ці проекти можуть включати авторитетні огляди, метааналіз та вторинний аналіз наявних даних або збір і дослідження принципів нових даних і біологічних зразків. Усі дослідження в галузі розвитку профілактики мають відповідати на три принципових запитання: чи насправді запропоновані підходи призведуть до поліпшення стану здоров'я популяції, наскільки це безпечно, а також чи вигідно з економічної точки зору.



З метою організації співпраці Україну відвідав директор IPRI, президент Всесвітнього альянсу з профілактики раку, голова Альянсу національних інститутів раку (ACI), професор Peter Boyle.

Під час офіційної зустрічі з директором ІЕПОР, академіком НАН України, доктором медичних наук, професором Василем Федоровичем Чехуном та співробітниками інституту професор Р. Boyle люб'язно погодився прокоментувати нам свій візит та роль майбутнього співробітництва.

? З чим пов'язана ваша діяльність? З якою метою ви звернулися до ІЕПОР з пропозицією про співробітництво?

— У цілому діяльність нашого інституту присвячена проблемі тяжких та хронічних захворювань, які наразі погано піддаються лікуванню, але яким можна запобігти. Ми проводимо дослідження в галузі епідеміології раку, головною метою яких є його профілактика та пошук специфічних цільових груп для відповідних програм тощо. Діяльність IPRI стосується не лише царини онкологічних захворювань — вона поширюється й на інші медичні галузі.



У реалізації своєї діяльності IPRI співпрацює з багатьма науково-дослідними інститутами — нашими партнерами в різних країнах світу, постійно розширюючи співробітництво. Безумовно, успіх глобальних проектів залежить від підтримки та експертизи фахівців на місцях. Саме це стало причиною нашого візиту до ІЕПОР.

? Яка мета та передумови співробітництва з ІЕПОР?

— Ми спостерігали за розвитком досліджень в ІЕПОР протягом тривалого часу. Цей інститут працює в надзвичайно перспективній сфері, надаючи перевагу прогресивним напрямкам досліджень. Тут не лише розробляють нові методи лікування раку, а й розширюють розуміння того, як людське тіло взаємодіє з навколишнім середовищем та які процеси в організмі пов'язані з виникненням пухлин. Певні його дослідження безпосередньо стосуються розвитку профілактики злоякісних пухлин, що збігається з головною метою діяльності IPRI. Окрім того, ІЕПОР є важливим експертним центром в Україні в галузі онкології та науково-практичних досліджень. Маю також відзначити високий рівень підготовки українських науковців, які протягом багатьох десятиліть робили вагомий внесок у розвиток світової науки. На жаль, серйозною локальною проблемою є міграція наукових кадрів — саме тому найважливіші досягнення українських учених



здійснені під час їх перебування за кордоном. Це є серйозною проблемою, яка потребує вирішення, але рівень української науки справді високий, що пояснює інтерес світового співтовариства до досліджень, які тут проводяться.

Результатом зустрічі стало підписання Меморандуму про співробітництво з профілактики раку між двома установами: IPRI в особі його директора професора Peter Boyle та ІЕПОР в особі директора академіка НАН України Василя Федоровича Чехуна. Згідно з Меморандумом, сторони мають намір будувати свою співпрацю за кількома напрямками. Серед них — впровадження навчального та наукового обміну, проведення короткострокових і довгострокових навчальних програм і семінарів для українських фахівців у галузі профілактики раку та протиракової боротьби, обмін науковою інформацією, передовим досвідом і знаннями з онкопрофілактики, організація спільних конференцій, симпозіумів та інших наукових нарад з питань запобігання раку, спільний пошук ресурсів. Планується, що IPRI надаватиме допомогу в удосконаленні наявних систем реєстрації онкологічних захворювань в Україні, реалізації освітньо-інформаційних програм щодо профілактики раку. Відтепер інститути-партнери разом братимуть участь у діяльності АСІ тощо.

Згідно з коментарем за результатами зустрічі, який надав академік В.Ф. Чехун, передбачається, що об'єднання зусиль двох інститутів у дослідженнях з профілактики раку прискорить поступ у вирішенні цієї проблеми, допоможе вивести українські наукові дослідження в сфері епідеміології та профілактики раку на якісно новий рівень. Розширення співпраці з провідними науково-дослідними інститутами та університетами світу, які так чи інакше опікуються проблемами онкології, сприяє обміну досвідом та подальшій інтеграції ІЕПОР у європейське наукове співтовариство.

Підготувала Катерина Котенко
Фото Романа Мельника

Інформаційно-просвітницький проект

«Рак — це полум'я. Ви знаєте, як його обійти?»

а також популяризація здорового способу життя. Проект вже реалізується в школах м. Києва, цільовою аудиторією є учні старших (9-11) класів, а також їхні батьки.

В межах проекту проводяться лекції на теми:

- онкологія: основні уявлення;
- здоровий спосіб життя як профілактика раку;
- фізична активність і рак;
- вплив харчування на ризик розвитку раку;
- косметичні засоби і рак;
- роль спадкового фактору у виникненні злоякісних новоутворень;
- фактори ризику та профілактика раку;
- куріння і рак;
- мобільний телефон і твоє здоров'я;
- майбутнє без раку (лекція для батьків).

«Єдність проти раку» — неприбуткова організація, яка здійснює некомерційну діяльність у сфері охорони здоров'я протягом 20 років. Це єдиний в Україні благодійний фонд, що спрямовує всі свої зусилля виключно на профілактику онкологічних захворювань, а не на їх лікування, оскільки ми переконані, що попередити хворобу легше, ніж її лікувати», — зазначила президент благодійного фонду «Єдність проти раку»

Ольга Росильна. За її словами, невідома статистика онкологічної захворюваності спонукала фонд до співпраці з науковцями ІЕПОР, які підготували цикл лекцій і створили наукове підґрунтя проекту.

На сьогоднішній день проект вже реалізовано у двох столичних школах: гімназії «Єрудит» та школі І-ІІІ ступенів № 286 міста Києва. Попри побоювання, що заявлена тема здатна відлякувати та насторожувати, серед учнів та вчителів спостерігається значна зацікавленість. Очевидною є потреба в доступній інформації для населення стосовно онкологічних захворювань та можливостей їх профілактики.

Проект має продовжуватись, і реальний ефект можна буде очікувати в майбутньому у вигляді зменшення рівня онкологічної захворюваності.

«Якщо сьогодні внаслідок почутого хоч одна дитина перестане спати з мобільним телефоном під подушкою або відмовиться від жорсткої дієти, зрозумівши справжнє значення збалансованого харчування, — це вже перемога. Адже дотримання правил ранньої профілактики раку та здорового способу життя могло б запобігти розвитку пухлин у 40% випадків, а хронічних інфекцій, які можуть спричинити рак, — у 20% випадків. Фахівці

всього світу підкреслюють: належні превентивні заходи із дотриманням експертних рекомендацій здатні зменшити рівень онкологічної захворюваності на 50%», — підкреслила О. Росильна.



За додатковою інформацією щодо реалізації проекту звертайтеся: Благодійна організація «Єдність проти раку» <http://iepor.org.ua/uac.html>
Контакти: 03022, Україна, м. Київ, вул. Васильківська, 45
E-mail: uac@iepor.org.ua, тел.: (097) 759-16-47



Поліпшення здоров'я шляхом навчання населення та пропаганди здорового способу життя — важлива стратегія, яка відповідає потребам сучасності. Реалізації цієї стратегії в світовому масштабі присвячує свою діяльність IPRI, і його співробітництво з ІЕПОР виникло не випадково, адже інститут приділяє увагу інформаційно-просвітницькій роботі з населенням. У співпраці з благодійним фондом «Єдність проти раку» ІЕПОР реалізує проект «Рак — це полум'я. Ви знаєте, як його обійти?».

В межах цього проекту проводиться цикл лекцій для підлітків та їхніх батьків у галузі онкології. Лекції розроблені кваліфікованими фахівцями-онкологами з урахуванням специфіки аудиторії. Матеріал лекцій за темами є науково доведеним та обґрунтованим, а також спеціально адаптованим для легкого сприйняття дітьми відповідного віку.

Мета проекту — підвищення обізнаності щодо проблеми онкологічної захворюваності, факторів, які її провокують,

Эволюция лекарственной формы таргетных препаратов: от инфузионного к подкожному введению

Таргетная терапия моноклональными антителами (МКАТ) стала неотъемлемой составляющей онкологического лечения. С момента внедрения в клиническую практику таргетные препараты вводились преимущественно внутривенно в дозах, подбираемых индивидуально в соответствии с массой тела пациента или площадью поверхности его тела. Значимым достижением стало появление подкожных лекарственных форм, ориентированных на удобство применения и снижение сопутствующих затрат.

Предпосылки к разработке форм для подкожного введения

Появление таргетной терапии и прогресс других методов лечения привели к увеличению выживаемости больных с распространенными формами онкологических заболеваний. Таргетная терапия продолжается месяцы или годы, в течение всего этого времени пациенты вынуждены посещать медицинский центр для получения длительных инфузий. По данным Немецкого онкологического общества, 5-летняя выживаемость после первичного диагноза рака молочной железы (РГЖ) достигает 81%; около одной трети больных продолжают жить через 5 лет после первого появления метастазов, а один из десяти пациентов живет более 10 лет. Наряду с тенденцией к хронизации онкологических заболеваний все более актуальной становилась оптимизация терапевтического процесса для пациентов и медицинских работников.

Ответом на этот вызов стала разработка и тщательное изучение лекарственных форм МКАТ, предназначенных для подкожного введения. Каждая из этих лекарственных форм имеет свои преимущества и недостатки (табл. 1.)

Лекарственная форма	Преимущества	Недостатки или вызовы для исследователей
Подкожная	<ul style="list-style-type: none"> сокращение времени пребывания пациента в клинике; оптимальное использование ресурсов здравоохранения; возможность самостоятельного введения пациентом; меньшая инвазивность по сравнению с внутривенной лекарственной формой 	<ul style="list-style-type: none"> безболезненный способ введения больших объемов жидкости; минимизация кожных реакций в месте введения; гарантированная адсорбция и подтверждение эквивалентной биодоступности; обучение специалистов подкожному введению препарата в точной дозе
Внутривенная	<ul style="list-style-type: none"> подходит для веществ, способных вызвать воспаление или раздражение кожи; подходит для препаратов, которые должны вводиться в больших объемах 	<ul style="list-style-type: none"> тщательное обучение медицинского персонала введению таргетных препаратов; обслуживание центрального венозного катетера (порт-системы, туннелируемого катетера Хикмана или периферически имплантируемого центрального венозного катетера); необходимость установки периферических канюль; продолжительное пребывание в клинике (намного дольше, чем при подкожном введении МКАТ); катетер-ассоциированные системные инфекции

Как работает подкожная форма

Разработка подкожных форм МКАТ потребовала инновационного подхода. Это связано с тем, что подкожный внеклеточный матрикс ограничивает введение больших объемов экзогенных веществ (не более 1-2 мл). Превышение этого объема болезненно для пациента и приводит к реакциям в месте инъекции. Кроме того, крупные молекулы МКАТ могут задерживаться в ткани из-за вязкости внеклеточного матрикса, что способно привести к их расщеплению и снижению биодоступности препарата. Эта проблема была устранена с помощью добавления вспомогательного вещества – рекомбинантной гиалуронидазы человека. Данный фермент обратимо разрушает гиалуроновую кислоту в подкожном межклеточном пространстве, обеспечивает удобство подкожного введения МКАТ, способствует их доставке в кровеносное русло (рис. 1).



Рис. 1. Принцип подкожного введения таргетного препарата с использованием рекомбинантной человеческой гиалуронидазы (С. Jackisch et al., 2014)

А. Подкожная ткань содержит гиалуроновую кислоту и коллагеновые волокна, которые ограничивают объем подкожного введения экзогенных веществ.
Б. Временная локальная деградация гиалуроновой кислоты с помощью рекомбинантной человеческой гиалуронидазы обеспечивает введение и биодоступность препаратов в больших объемах.

Второе отличие подкожной формы – использование фиксированной дозы. В связи с особенностями действия МКАТ предполагалось, что подкожное введение фиксированной дозы будет равноэффективным по сравнению с внутривенным и позволит достичь целевой концентрации в сыворотке крови независимо от различий в дозах препарата. Экспозиция МКАТ в сыворотке крови, измеряемая по площади под кривой зависимости концентрации препарата от времени, должна быть похожей на таковую при внутривенном режиме, поэтому период введения обеих лекарственных форм аналогичен. При этом отсутствие необходимости корректировать дозу МКАТ

в соответствии с массой тела при подкожном введении позволит сократить расходы на лечение. Последующие исследования подтвердили для подкожной формы подобие фармакокинетики, эффективности и безопасности и даже показали предпочтение со стороны пациентов.

Сегодня зарубежными онкологами широко используются подкожные формы нескольких МКАТ (табл. 2).

Таргетный препарат	Антитело	Показание для применения в онкологии
Ритуксимаб	Химерное моноклональное антитело против антигена CD20 на поверхности нормальных и злокачественных В-лимфоцитов	Терапия фолликулярной лимфомы, CD20-положительной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы, поддерживающая терапия фолликулярной лимфомы, лечение хронического лимфолейкоза
Трастузумаб	Гуманизированное моноклональное антитело против рецептора эпидермального фактора роста HER2	Терапия HER2-положительного раннего и метастатического РГЖ, распространенного рака желудка или гастроэзофагеального соединения с гиперэкспрессией HER2

Доказательная база и клинический опыт

Обоснование целесообразности и формирование доказательной базы для подкожной формы МКАТ в онкологии началось с трастузумаба (Герцептин). При ранних стадиях HER2-положительного РГЖ его вводят в течение 12 мес; при метастатическом заболевании лечение продолжается несколько лет – согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), применение этого препарата может продолжаться даже после прогрессирования.

Доза внутривенного трастузумаба подбирается под массу тела (8 мг/кг – нагрузочная дозировка и 6 мг/кг – поддерживающая). Продолжительность первой инфузии составляет 90 мин с дальнейшим наблюдением в течение 6 ч; последующие введения длятся 30 мин с наблюдением в течение 2 ч. В противоположность этому лекарственная форма для подкожного введения содержит фиксированную дозу трастузумаба (600 мг), а продолжительность инъекции составляет 5-7 мин.

Перспективы применения подкожной формы трастузумаба изучались в исследовании PrefHer, которое оценивало предпочтения пациентов и медицинского персонала. Затраты времени и денег на введение также были приняты во внимание. Результаты показательны: 216 (91,5%) больных предпочли подкожное, а не внутривенное введение ($p < 0,0001$). Наиболее значимыми причинами предпочтения стали экономия времени и уменьшение боли от инъекций.

Изучению безопасности подкожной формы трастузумаба посвящено масштабное исследование SafeHer с участием 2500 пациентов; в рамках исследования инъекции осуществлялись медицинскими работниками или самими пациентами. Сопоставимая безопасность и переносимость лечения обеих лекарственных форм была подтверждена как в общей популяции, так и в подгруппах пациентов со сниженной массой тела.

Первичный анализ результатов рандомизированного исследования III фазы HannaH ($n=596$) показал, что подкожная форма не уступает внутривенной в отношении частоты достижения полного патологического ответа и концентрации препарата в сыворотке крови перед введением следующей дозы. Авторы сделали вывод, что соотношение пользы и риска для пациентов при применении подкожной и внутривенной форм идентично. Профиль безопасности соответствовал ранее изученному, количество побочных реакций было сопоставимым в обеих группах. В 2015 г. были опубликованы результаты HannaH через 2 года после завершения терапии. Бессобытийная выживаемость оказалась одинаковой в обеих группах и не различалась в зависимости от массы тела пациентов, что окончательно подтвердило правомерность применения фиксированной дозы трастузумаба. Общая 3-летняя выживаемость составила 93 и 90% соответственно в группе подкожного и внутривенного введения (рис. 2).

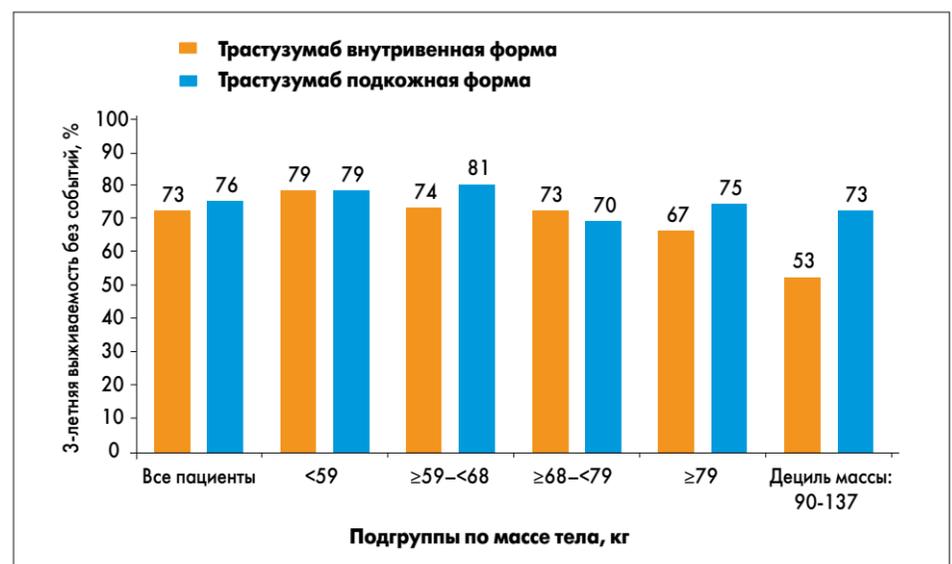


Рис. 2. Показатели бессобытийной выживаемости в подгруппах пациентов с разной массой тела, получавших подкожную форму трастузумаба. Результаты исследования HannaH (С. Jackisch, R. Hegg, D. Stroyakovskiy et al., 2015)

Параллельно разрабатывалась подкожная форма ритуксимаба (Мабтера) и проводились исследования, подтвердившие сравнимую эффективность двух лекарственных форм при CD20-позитивных заболеваниях – фолликулярной лимфоме (ФЛ) и диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ).

Риск острых инъекционных реакций, связанных с подкожным введением ритуксимаба, оценивался в двух открытых исследованиях с участием пациентов с ФЛ – при поддерживающей терапии (SparkThera), а также в фазе индукции и поддерживающей терапии (SABRINA). В исследовании SparkThera не было зарегистрировано серьезных инъекционных реакций. В то же время оно показало, что фиксированная доза ритуксимаба 1400 мг при подкожном введении обеспечивает минимальные сывороточные уровни антител, аналогичные таковым при стандартном внутривенном введении. В исследовании SABRINA у двух пациентов отмечены тяжелые инъекционные реакции (≥ 3 степени) на подкожную форму ритуксимаба: сыпь на месте инъекции и сухость во рту. В целом реакции на месте инъекции были более распространены при подкожном введении по сравнению с внутривенным (50 против 32% соответственно), но более 90% этих реакций были мягкими.

В исследовании III фазы SABRINA изучалась эффективность индукционной и поддерживающей терапии подкожной формой ритуксимаба в сравнении с внутривенной (в сочетании с химиотерапией) у больных ФЛ [7]. Обе лекарственные формы продемонстрировали аналогичную эффективность (ответ на лечение), а также переносимость (рис. 3). При медиане наблюдения 14 мес не получено каких-либо новых клинически значимых данных о безопасности для подкожной формы ритуксимаба [8]. В этом исследовании принимали участие в общей сложности 407 пациентов.

Таблица 3. Показатели эффективности двух лекарственных форм ритуксимаба в исследовании SABRINA (A. Davies et al., 2015)

Мабтера®		
	Внутривенное введение (n=64)	Подкожное введение (n=63)
Общий ответ, %	84,4	90,5
Полный ответ, %	29,7	46
Частичный ответ, %	54,7	44,4

Фармакоэкономическое исследование [10] показало, что введение подкожной формы ритуксимаба, по сравнению с внутривенной, связано с экономией общего времени на введение (45,7 и 238,8 мин соответственно) и средств системы здравоохранения [10, 11]. Тем не менее исследование не было достаточно информативным для статистически достоверной оценки различий между группами.

Результаты рандомизированного исследования III фазы MABEASE с участием 576 пациентов с ДВККЛ подтвердили, что подкожная и внутривенная формы ритуксимаба имеют аналогичные профили эффективности и безопасности в сочетании со стандартным режимом СНОР у пациентов, ранее не получавших лечения. Частота достижения полного ответа была похожей между группами подкожного и внутривенного введения (52 и 51% соответственно); не отмечено различий в частоте побочных эффектов. Авторы пришли к выводу, что подкожная форма ритуксимаба представляет собой удобную альтернативу для пациентов, которая могла бы привести к более эффективному использованию ресурсов здравоохранения [12].

Сегодня подкожные лекарственные формы препаратов МКАТ рассматриваются в качестве полноценной альтернативы внутривенным и обладают сравнимой эффективностью и переносимостью. Пример трастузумаба и ритуксимаба показывает, что меньшая продолжительность подкожного введения по сравнению с внутривенным обладает потенциалом для значительной экономии временных и финансовых ресурсов пациентов, врачей, среднего медицинского персонала. Подкожная форма введения способна существенно улучшить качество жизни пациентов, которые даже при распространенной стадии заболевания могут сохранять высокую социальную активность.

Литература

- Jackisch C., Muller V., Maintz C., Hell S., Ataseven B. Subcutaneous Administration of Monoclonal Antibodies in Oncology. Geburtshilfe Frauenheilkd 2014 Apr; 74(4): 343-349.
- Jackisch C., Hegg R., Stroyakovskiy D., Ahn J., Melichar B., Chen S., Crepelle-Flechais A., Heinzmann D., Shing M., Pivov X. Subcutaneous versus intravenous trastuzumab in early breast cancer: 2-year follow-up of HannaH/The Breast 24S1 (2015) S87-S150.
- Pivov X., Gligorov J., Muller V. et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PREFHER): an open-label randomised study. Lancet Oncol 2013 Sep; 14(10): 962-70.
- Shing M., Jung K.H., Ataseven B., Verrill M., De Laurentis M., Azim H.A., Pivov X., Al-Sakaff N., Lauer S., Gligorov J. Phase III SafeHer study subgroup analyses: Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for HER2-positive early breast cancer in patients with lower body weight and in Asian patients Ann Oncol (2015) 26 (suppl 9).
- Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S., Heinzmann D., Lum B., Kim S.-B., Pienkowski T., Lichinitser M., Semiglazov V., Melichar B., Jackisch C. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol 2012; 13: 869-878.
- Aue G., Lindorfer M.A., Beum P.V. et al. Fractionated subcutaneous rituximab is well-tolerated and preserves CD20 expression on tumor cells in patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2010; 95: 329-332.
- Davies A., Merli F., Mihaljevi B. et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. Lancet 2014 March, Vol. 15, № 3: 343-352.
- Davies A., Mihaljevi B., Mercadal S. et al. Comparison of subcutaneous and intravenous rituximab in the maintenance setting: updated safety results of the phase III SABRINA study in patients with follicular lymphoma. Abstract EHA Learning Center. Davies A. 2015, Jun 13.
- Salar A., Avivi I., Bittner B. et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study. J Clin Oncol 2014; 32(17): 1782-91.
- Rule S. et al. Subcutaneous vs intravenous rituximab in patients with non-Hodgkin lymphoma: a time and motion study in the United Kingdom. Journal of Medical Economics 2014, Vol. 17, Issue 7.
- Non-Hodgkin's lymphoma: rituximab subcutaneous injection. NICE evidence summary, 2014. nice.org.uk.
- Lugtenburg P., Rueda A., Avivi I. et al. Subcutaneous versus intravenous rituximab in combination with CHOP for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: efficacy and safety results from the phase III MABEASE study. Haematologica 2015 June; 100: 1-804.

Комментарий специалиста



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Онкохирургия», заведующий научно-исследовательским отделением опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Иван Иванович Смоланка:

– Безусловно, новая лекарственная форма трастузумаба обладает целым рядом преимуществ, в первую очередь это простота применения, удобство и скорость. Препарат для подкожной инъекции уже готов к введению, то есть в отличие от внутривенной формы не требует разведения. Основная цель создания Герцептина для подкожного введения – избежать необходимости внутривенных инфузий, которые занимают продолжительное время (особенно если принимать во внимание весь курс лечения). Подкожно готовый раствор вводится на протяжении 5 мин, тогда как внутривенная инфузия занимает от 30 до 90 мин. Подкожная форма подходит для всех пациенток, не требует расчета дозы препарата в зависимости от массы тела. Используя ее, нет необходимости делить содержимое флакона (что часто возникает при внутривенном введении). Кроме того, во всех случаях, когда препарат готов к применению, как в случае с подкожной формой, это существенно облегчает задачу медицинского персонала.

Основным преимуществом подкожной формы для больных является быстрая и относительно безболезненная процедура введения, не требующая постановки внутривенного катетера. Это тем более важно, что пациентки и так морально и физически истощены лечением.

Эффективность внутривенной формы тщательно изучалась. В исследовании HannaH показано, что трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациенток, которые достигли полного патоморфологического ответа, не отличалась при использовании подкожной или внутривенной лекарственных форм трастузумаба, причем эти результаты коррелировали с показателями общей выживаемости. Частота ответа опухоли на лечение также была идентичной в обеих группах – как при подкожном, так и при внутривенном введении. При этом уровень достижения полного патоморфологического ответа – что чрезвычайно важно при лечении – также был идентичен при применении внутривенной и подкожной лекарственных форм. Сопоставимые результаты в обеих группах наблюдались независимо от гормонального статуса опухоли.

Учитывая тот факт, что подкожная форма трастузумаба содержит фиксированную дозу моноклональных антител, исследователей очень интересовал вопрос, будет ли данная лекарственная форма одинаково эффективна у пациентов с разной массой тела. Оказалось, что эффективность фиксированной дозы данного препарата, оцениваемая по полному патоморфологическому ответу и времени без прогрессирования, была сопоставима с таковой при внутривенном введении препарата как в группах, стратифицированных по индексу массы тела, так и в целом.

Также было проведено интересное исследование PRefHer, в котором оценивались предпочтения со стороны пациентов и медицинских работников. По результатам этого рандомизированного исследования с перекрестной оценкой оказалось, что подкожная форма трастузумаба обеспечивает до 50% экономии времени специалистов и до 80% экономии времени пациентов. В 86% случаев пациенты предпочли шприц для подкожного введения, 81% врачей отдали предпочтение новой лекарственной форме. Кроме того, подкожное введение сопровождалось снижением риска побочных реакций, было менее болезненным.

Новую схему лечения трастузумабом также оценивали в отношении цены. Оказалось, что подкожная форма потенциально экономически более выгодна, поскольку не требует увеличения дозы у лиц с избыточной массой тела, не нуждается в системах для внутривенного введения и в целом позволяет более эффективно использовать ресурсы здравоохранения и помочь большему количеству пациентов на единицу времени.

В этом контексте регистрация подкожной формы трастузумаба в Украине – шаг в правильном направлении.



Заведующая научно-исследовательским отделением химиотерапии гемобластозов НИР, доктор медицинских наук Ирина Анатольевна Крючок:

– Онкогематология – специфическая область онкологии, для многих пациентов возможности излечения ограничены. В то же время каждый год появляются новые варианты лечения, и чем более продолжительной ремиссии удастся достичь, тем больше новых возможностей открывается перед пациентом.

Сегодня украинские врачи получили в распоряжение новый продукт. Это, с одной стороны, хорошо известный нам препарат, анти-CD20 моноклональное антитело ритуксимаб (Мабтера), с другой – инновационная лекарственная форма, предназначенная для подкожного введения. Ее появление вначале удивило меня и моих коллег: зачем нужно что-то менять, если внутривенная форма хорошо себя зарекомендовала? Неслучайно внедрению новой лекарственной формы в Украине предшествовал Совет экспертов, на котором мы с коллегами обсудили ее особенности и все существующие доказательные данные.

Мабтера имеет широкое терапевтическое окно (то есть моноклональные антитела продолжительное время присутствуют в сыровотке крови), что позволяет нивелировать влияние размеров антитела на фармакокинетические и фармакодинамические параметры для этого препарата. Именно эта особенность стала предпосылкой для создания лекарственной формы в фиксированной дозе. Перед утверждением инновационной лекарственной формы были проведены многоступенчатые исследования, убедительно доказавшие сопоставимую эффективность и переносимость обеих лекарственных форм.

Иновация компании «Рош» позволила сконцентрировать дозу до объема 11,7 мл. Содержащийся в препарате фермент (рекомбинантная гиалуронидаза человека) деполимеризует подкожный матрикс, временно улучшая его проницаемость. Благодаря этому весь объем препарата размещается в подкожной клетчатке, откуда моноклональные антитела попадают в лимфатическую систему и далее в кровь. Этот процесс обратим и безвреден для кожи, возникающие у некоторых пациентов местные реакции (типеремия в месте инъекции) обратимы и не требуют лечения.

Каковы преимущества подкожного введения? Новая лекарственная форма в первую очередь призвана обеспечить быстрое введение препарата и удобство для пациента, врача, младшего медицинского персонала, оптимизировать временные и финансовые затраты. Препарат вводится подкожно в брюшную стенку, инъекция занимает 5-7 мин, и еще 15 мин пациент находится под наблюдением врача. Важно, что фиксированная доза сводит к минимуму риск ошибок дозирования и более выгодна с финансовой точки зрения. Врач избавлен от необходимости рассчитывать дозу для каждого пациента, а токсичность лечения при этом предсказуема, поскольку не зависит от дозы.

Отмечу, что в НИР уже есть опыт введения новой лекарственной формы препарата Мабтера, впечатления у нас и наших пациентов самые хорошие.

То, что ранее казалось фантастикой, со временем становится нормой жизни.

600 мг для підшкірного введення¹

Ефективність та безпека застосування препарату Герцептин® для підшкірного введення вивчені в рамках клінічного дослідження HannaH²



Фіксована доза препарату — 600 мг/5 мл незалежно від маси тіла пацієнта¹



Не потребує:

- витрат часу для приготування розчину для в/в введення
- розрахунку дози залежно від маси тіла пацієнта^{1, 2}



Введення препарату займає лише 5 хвилин^{1, 2}



Література: 1. Інструкція для медичного застосування імунобіологічного препарату Герцептин® (Наказ МОЗ України №164 від 20.03.2015, зміни внесено наказом МОЗ України №685 від 07.07.2016). 2. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer: phase 3, randomised, open-label, multicentre (neo) adjuvant HannaH study. *Lancet Oncol* 2012; 13:869-878.

ГЕРЦЕПТИН®

Діюча речовина: трастузумаб.

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій.

Флакон об'ємом 6 мл (по 5 мл розчину для ін'єкцій у флаконі), по 1 флакону у картонній коробці.

Механізм дії. Препарат Герцептин® для підшкірного введення містить рекомбінантну гіалуронідазу людини (rHuPH20), фермент, який використовується для збільшення дифузії і всмоктування при одночасному введенні з препаратами для підшкірного застосування. Трастузумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, яке належить до класу IgG₁, до рецептора 2 епідермального фактора росту людини (HER2).

Показання.

Рак молочної залози

Метастатичний рак молочної залози

Лікування дорослих хворих з метастатичним раком молочної залози з пухлинною гіперекспресією HER2:

- як монотерапія для пацієнтів, які вже одержали щонайменше дві схеми хімотерапії з приводу метастатичної стадії захворювання (попередня хімотерапія повинна включати щонайменше антрациклін і таксан, за винятком випадків, коли призначення цих препаратів є недоречним); а також для пацієнтів з позитивним гормональним рецепторним статусом, у яких гормональна терапія була неефективною, за винятком випадків, коли призначення цих препаратів є недоречним;
- у комбінації з паклітакселом для пацієнтів, які ще не одержували хімотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання та яким призначення антрациклінів не показано;
- у комбінації з доцетакселом для пацієнтів, які ще не одержували хімотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання;
- у комбінації з інгібітором ароматази для пацієнтів у постменопаузі з метастатичним раком молочної залози з гормоноопозитивним рецепторним статусом, які ще не одержували лікування трастузумабом.

Ранній рак молочної залози

Лікування дорослих хворих з раннім раком молочної залози з пухлинною гіперекспресією HER2:

- після проведення хірургічного втручання, завершення хімотерапії (неoad'ювантної чи ад'ювантної) та (якщо це може бути застосовано) променевої терапії;

- у комбінації з паклітакселом або доцетакселом після ад'ювантної хімотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом;
- у комбінації з ад'ювантною хімотерапією, до складу якої входить доцетаксел і карбоплатин;
- у комбінації із неoad'ювантною хімотерапією із подальшим застосуванням препарату Герцептин® для ад'ювантної терапії місцевопоширеного (в тому числі запального) раку молочної залози або пухлин >2 см у діаметрі.

Препарат слід застосовувати лише пацієнтам з метастатичним або раннім раком молочної залози із пухлинною гіперекспресією HER2 або ампліфікацією гена HER2 за результатом точного і валідованого аналізу.

Протипоказання.

- Встановлена гіперчутливість до трастузумабу, мишачих білків, гіалуронідази або до будь-яких інших компонентів препарату.
- Задишка у спокої, зумовлена метастазами в легенях, або задишка, яка вимагає застосування додаткової оксигенотерапії.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза препарату Герцептин® для підшкірного введення становить 600 мг/5 мл незалежно від маси тіла пацієнта. Не потрібно вводити навантажувальну дозу. Рекомендовану дозу слід вводити підшкірно протягом 2–5 хвилин кожні 3 тижні.

Тривалість лікування. У пацієнтів з метастатичним раком молочної залози тривалість лікування препаратом Герцептин® повинна тривати до прогресування захворювання. У пацієнок з ранніми стадіями раку молочної залози тривалість лікування повинна становити 1 рік або до рецидиву захворювання, залежно від того, що відбудеться раніше.

Зниження дози. Під час клінічних досліджень дозу препарату не знижували.

Пропущені дози. Якщо пацієнт пропустив введення дози препарату Герцептин® для підшкірного введення, необхідно якомога скоріше ввести наступну дозу препарату (600 мг). Інтервали між наступними введеннями препарату Герцептин® для підшкірного введення повинні становити не менше, ніж 3 тижні.

Спосіб введення. Форма випуску для підшкірного введення препарату Герцептин® є готовим до використання розчином, який не потребує розведення. Вводити по 600 мг у вигляді підшкірної ін'єкції протягом 2–5 хвилин в ліве або праве стегно поперемінно, кожні 3 тижні. Нові ін'єкції потрібно вводити щонайменше за 2,5 см від попереднього місця введення. Препарат не можна вводити в ділянки шкіри з почервонінням, гематомами,

болісністю, затвердінням. Пацієнтів слід спостерігати протягом 6-и годин після першої ін'єкції і протягом 2-х годин після наступних ін'єкцій щодо симптомів реакцій, пов'язаних із введенням.

Герцептин® призначений лише для одноразового застосування. З мікробіологічної точки зору препарат слід використати негайно. Якщо препарат не використовується негайно, набір розчину із флакона в шприц слід проводити в контрольованих та валідованих асептичних умовах. Після набору розчину із флакона в шприц рекомендується замінити голку шприца ковпачком з метою запобігання висиханню розчину в голці і порушенню якості лікарського засобу. Голку для підшкірних ін'єкцій слід приєднати до шприца безпосередньо перед введенням з подальшим доведенням об'єму до 5 мл.

Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Після дістання з холодильника препарат слід застосувати протягом 6 годин, при цьому температура зберігання повинна бути не вище 30 °C.

Після набору препарату із флакона в шприц препарат фізично і хімічно стабільний протягом 48 годин при температурі від 2 до 8 °C, а потім – протягом 6 годин при кімнатній температурі (до 30 °C) при розсіяному денному світлі.

Побічні реакції. Кардіотоксичність, реакції, пов'язані з введенням, гематотоксичність (особливо нейтропенія), інфекції та побічні реакції з боку легень.

Термін придатності: 1 рік і 9 місяців.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморозувати.

Умови відпуску. За рецептом.

Важливо! Якщо вагітність настає під час терапії препаратом Герцептин® або протягом 7 місяців після останньої дози препарату Герцептин®, будь ласка, негайно повідомте про настання вагітності Спеціаліста з фармаконадляду ТОВ «Рош Україна» за номером телефону +380 44 354 30 40.

Додаткова інформація буде потрібна на час закінчення даної вагітності та протягом першого року життя дитини. Дана інформація дасть компанії можливість більш глибоко вивчити профіль безпеки препарату Герцептин® та повідомити необхідну інформацію у регуляторні органи, спеціалістам системи охорони здоров'я та пацієнтам.

Герцептин® для подкожного введения: краткий обзор исследований

Таргетный препарат Герцептин® (трастузумаб) является стандартом терапии HER2-положительного рака молочной железы (РГЖ) во всем мире. Способность трастузумаба изменить прогноз заболевания послужила основанием для дальнейшей эволюции этого препарата, которая происходит по двум направлениям: создание конъюгата с химиопрепаратом (трастузумаб – эмтанзин) и создание новой лекарственной формы, предназначенной для подкожного (ПК) введения. Герцептин для ПК введения (Герцептин® SC) назначается в фиксированной дозе 600 мг (независимо от массы тела пациента) в фиксированном объеме 5 мл. В основе утверждения новой лекарственной формы лежит ряд исследований, посвященных сравнению эффективности, безопасности и других особенностей применения двух лекарственных форм препарата Герцептин®, предназначенных соответственно для ПК и внутривенного (ВВ) введения.

Для справки

Инъекционный объем ПК лекарственной формы составляет 5 мл. Введение объемов >2 мл обычно сопровождается болезненными ощущениями и ограничивается физиологией внеклеточного матрикса подкожной ткани. Включение в состав препарата рекомбинантной гиалуронидазы человека (гHuPH20) позволяет временно устранить этот барьер, что обеспечивает легкость и безболезненность ПК введения.

Начальная нагрузочная доза при ПК введении препарата Герцептин® не требуется.

Исследования показали, что назначение фиксированной дозы 600 мг позволяет поддерживать достаточную концентрацию в крови и насыщение рецепторов HER2 уже с первого цикла лечения.

Эффективность

Для сравнения эффективности двух лекарственных форм проведено ключевое исследование III фазы HannaH, охватившее 81 медицинский центр Европы, Америки, Азии, Африки в период с 19 октября 2009 г. по 1 декабря 2010 г.

В это исследование были включены 596 пациентов с HER2-положительным метастатическим местнораспространенным РГЖ, которые в дополнение к неoadъювантной химиотерапии получали трастузумаб ПК в фиксированной дозе 600 мг (n=297) или трастузумаб ВВ (8 мг/кг нагрузочная доза, затем 6 мг/кг) 1 раз в 3 недели. Двести тридцать пять пациентов в группе ВВ и 234 в группе ПК введения трастузумаба были включены в протокол фармакокинетического анализа. В итоге было показано, что трастузумаб для ПК введения не уступает ВВ трастузумабу с точки зрения концентрации в сыворотке крови: среднее геометрическое соотношение было 1,33 (90% доверительный интервал – ДИ – 1,24-1,44). Изменчивость концентраций в сыворотке крови также была аналогична в обеих группах. Почти все пациенты

в предоперационном периоде достигли концентраций, превышающих целевой терапевтический уровень 20 мкг/мл. Так, сывороточная концентрация препарата непосредственно перед хирургическим вмешательством составила 69 нг/мл в группе ПК и 51,8 нг/мл в группе ВВ введения.

В протокол анализа эффективности лечения были включены 263 пациента в группе ВВ и 260 в группе ПК введения трастузумаба. Было показано, что ПК форма трастузумаба не уступает ВВ с точки зрения ответа на лечение: 118 (45,4%) из 260 пациентов в группе ПК и 107 (40,7%) из 263 в группе ВВ введения трастузумаба достигли полного патологического ответа (ППО). Различия между группами (ПК минус ВВ) составило 4,7% (95% ДИ 4,0-13,4). Аналогичные результаты были получены для общего ответа – ОО (в том числе ответа в подмышечных лимфоузлах – разница между исследуемыми группами составила 5%). После хирургического вмешательства пациенты получали 10 циклов адъювантной терапии трастузумабом ПК или ВВ до завершения 1 года лечения. Показатель бессобытийной выживаемости и безопасность терапии также оценивались с учетом различий в массе тела пациентов (по квартилям) с целью исследования правомерности применения фиксированной дозы трастузумаба.

Анализ обновленных результатов исследования, представленный в 2015 г. на конгрессе Американского общества клинических онкологов (ASCO), показал, что достижение ППО, определяемого как отсутствие опухолевых клеток в молочной железе и подмышечных лимфоузлах, ассоциировалось с достоверно высшей бессобытийной выживаемостью независимо от способа введения трастузумаба. Медиана наблюдения составила 40,3 мес в группе, получавшей трастузумаб ПК (диапазон 0,3-50,7), и 40,6 мес в группе, получавшей ВВ форму препарата (1-51).

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

терапии в соответствии с протоколом исследования, так и в популяции intention-to-treat. Показатель трехлетней бессобытийной выживаемости составил 74% (218 из 294 пациентов) в группе, получавшей трастузумаб ПК, и 73% (217 из 297) в группе ВВ трастузумаба (отношение рисков 0,95; 95% ДИ 0,69-1,30). Бессобытийная выживаемость оказалась одинаковой в обеих сравниваемых группах, а также не различалась в зависимости от массы тела пациентов, что подтверждает правомерность фиксированной дозы трастузумаба (рис.). Профиль безопасности трастузумаба в исследовании HannaH соответствовал изученному ранее в других исследованиях; количество побочных реакций было сопоставимым.

Авторы исследования HannaH сделали вывод, что соотношение польза/риск для пациентов при применении ПК и ВВ лекарственных форм трастузумаба практически идентично. Введение фиксированной дозы препарата Герцептин® ПК 600 мг в течение 5 мин каждые 3 недели способно обеспечить реальную альтернативу ВВ режиму в терапии HER2-положительного РГЖ. Меньшая продолжительность ПК введения по сравнению с ВВ обладает потенциалом для значительной экономии временных и финансовых ресурсов пациентов, врачей, среднего медицинского персонала.

Приверженность к лечению

Изучению предпочтений пациентами той или иной лекарственной формы трастузумаба, удовлетворенности медперсонала, а также затрат времени и ресурсов здравоохранения было посвящено исследование PrefHer. Результаты исследования показали, что подавляющее большинство (88,9%) пациентов предпочли ПК введение трастузумаба, в то время как ВВ способ – только 9,6% (p<0,0001); 1,5% не смогли отдать предпочтение тому или иному методу. Предпочтение трастузумаба ПК не зависело от последовательности назначения каждой из лекарственных форм. В качестве наиболее важных причин выбора ПК формы пациенты назвали экономию времени (80,3%) и уменьшение боли от манипуляции (34,3%). Опрос медицинского персонала показал: 77% предпочли ПК путь введения, 3% – ВВ форму и 20% не определились с предпочтениями относительно способа введения препарата.

Основным ожидаемым преимуществом лечения ПК формой является экономия времени. Пациенты с HER2-положительным РГЖ ранних стадий получают трастузумаб в качестве адъювантной терапии на протяжении 1 года; у больных с метастатическим РГЖ лечение продолжается до прогрессирования заболевания или долше.

Для оценки экономии времени при ПК введении трастузумаба проведено неинтервенционное субисследование PreferHer-Time-and-Motion. Полученные результаты существенно различались в разных странах, принимавших в нем участие, но во всех клиниках наблюдалась значительная экономия времени пациента при использовании трастузумаба ПК. В среднем каждая

манипуляция длилась на 34-95 мин меньше по сравнению с ВВ введением. Активное время медицинского персонала включало сумму времени, затрачиваемого на все задачи, связанные с подготовкой и введением трастузумаба. По этому показателю трастузумаб ПК также продемонстрировал значительные преимущества: экономия времени при проведении 1 манипуляции составила 7,4-18,7 мин, при проведении 18 циклов для 1 пациента (1 год терапии) – 2,3-5,5 ч. Эти же данные подтверждены при анализе опыта 7 медицинских центров Германии.

Практически во всех случаях при переходе на Герцептин® ПК комплаенс был очень высок, от пациентов получены положительные отзывы. Важным преимуществом новой лекарственной формы, по мнению пациентов, был более гибкий выбор времени посещения клиники, что облегчало интеграцию терапии в повседневную жизнь.

В целях дальнейшего совершенствования лекарственной формы предложен автоматический аппарат для ПК введения препарата Герцептин, который предположительно смогут использовать сами пациенты.

Иммуногенность

По результатам мониторинга антител на протяжении всего исследования HannaH, иммуногенность трастузумаба ПК была низкой. Большинство пациентов в обеих группах не имели антител к трастузумабу: таковые обнаружены только у 68 пациентов из 523 включенных в анализ, из них 24 пациента входили в группу, получавшую трастузумаб ВВ, и 44 – в группу ПК введения. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в группе пациентов, получавших трастузумаб ВВ, составила 74% при негативном иммунном статусе и 71% при наличии антител к трастузумабу; в группе ПК введения эти показатели были соответственно 75 и 80%.

По результатам исследования HannaH, иммуногенность препарата Герцептин® и рекомбинантной гиалуронидазы незначительна, титры антител не имели клинического значения, поскольку не влияли на уровень эффективности, безопасность или фармакокинетику.

Таким образом, лекарственная форма для ПК введения (Герцептин® SC) представляет собой полноценную альтернативу ВВ лекарственной форме с доказанной сопоставимой эффективностью и безопасностью, но значительными преимуществами для пациентов и медицинского персонала.

Литература

1. Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 869-78.
2. Hegg R., Pienkowski T., Chen S.-T. et al. Immunogenicity of trastuzumab intravenous and subcutaneous formulations in the phase III HannaH study. *ESMO Congress Abstracts* 2012: 273P.
3. Jackisch C., Hegg R., Stroyakovskiy D., Ahn J., Melichar B., Chen S., Crepelle-Flechaix A., Heinzmann D., Shing M., Pivov X. Subcutaneous versus intravenous trastuzumab in early breast cancer: 2-year follow-up of HannaH/The Breast 24S1 (2015) S87-S150.
4. Jackisch C., Muller V., Dall P. et al. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer – Evidence and Practical Experience in 7 German Centers. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Jun; 75(6): 566-573.

Подготовила Катерина Котенко



Рис. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в группе, получавшей трастузумаб ПК, сопоставима с таковой в группе трастузумаба ВВ в разных весовых подгруппах². Данные для популяции intention-to-treat

¹ Ismael G. et al. *Lancet Oncol* 2012.

² Jackisch C. et al. *ECC* 2015 (Poster P134).

Мероприятия, приуроченные ко Всемирному дню борьбы с раком, проводятся по инициативе Международного противоракового союза (UICC), который включает в себя 800 организаций в 155 странах. Цель UICC – содействовать накоплению и распространению научных и медицинских знаний в области экспериментальной онкологии, диагностики, лечения и профилактики рака, а также организации противораковой борьбы во всем мире. Обмен данными между исследователями, клиницистами и пациентами и объединение их усилий очень важны и открывают новые возможности в развитии онкологии и лечении пациентов. Неслучайно в 2016-2018 гг. Всемирный день борьбы с раком проводится под девизом «We Can. I Can», подчеркивающим, что при объединении усилий возможно все [1]. Представляем вниманию читателей обзор инноваций в ранней диагностике, лечении и реабилитации пациентов.



4 февраля — Всемирный день борьбы с раком

ОБЗОР ИННОВАЦИЙ В ОНКОЛОГИИ

Объединение усилий в глобальных исследовательских инициативах выводит изучение онкологических заболеваний на новый уровень. Создание атласа геномов раковых клеток (Cancer Genome Atlas) – это совместный проект Национального института рака и Института исследований генома человека США, целью которого является систематизация информации о генетических мутациях, приводящих к возникновению рака. Данные, получаемые в рамках проекта Cancer Genome Project в ходе секвенирования материала из опухолей различных типов и других исследований, заносятся в Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC) – самую полную из имеющихся баз данных о генетических изменениях в раковых клетках [2].

● В 2016 г. запущен масштабный проект Human Cancer Models Initiative, целью которого является создание библиотеки живых моделей опухолей. Эти модели будут доступны исследователям по всему миру, которые смогут использовать их для исследований в области биологии рака, диагностики, испытания новых препаратов. Геномы опухолевых клеток и полученных на их основе экспериментальных моделей будут проанализированы. Исследователи получают доступ к данным геномного анализа, а также к клиническим данным пациентов, включая их ответ на лечение [3].

● Исследование, проведенное в 2016 г. Европейским обществом медицинских онкологов (ESMO), показало, что доступность самых современных вариантов лечения существенно варьируется в разных странах [4]. Т. Maskey и V. Schoenfeld изучили использование социальных сетей и интернета пациентами, стремящимися получить экспериментальные методы лечения в рамках программ расширенного доступа (применение незарегистрированного препарата в связи с исключительными обстоятельствами или на этапе предварительного одобрения). Пациенты используют различные онлайн-петиции, Facebook, Twitter, YouTube и другие социальные медиаплатформы, привлекают СМИ, чтобы озвучить проблему, обсудить возможности доступа к экспериментальным лекарствам. Поскольку существуют опасения по поводу достоверности информации, доступной для пациентов, авторы исследования предложили создать всеобъемлющую базу данных существующих программ расширенного доступа и вариантов лечения [5].

Новейшие разработки для скрининга и диагностики рака

Работа многих исследователей направлена на создание портативных приспособлений, позволяющих точно диагностировать онкологические заболевания в любой точке мира. ● Система D3 – светодиодное устройство, которое позволяет смартфону получать изображения с высоким разрешением. Она осуществляет цифровую дифракционную диагностику, записывая данные более чем 100 тыс. клеток крови или образцов ткани в одном изображении. Система D3 использует технологию, сходную с созданием голограммы, при сборе подробных микроскопических изображений для цифрового анализа молекулярного состава клеток и тканей (рис. 1). Эти данные отправляются в зашифрованный облачный сервер, где автоматически обрабатываются.

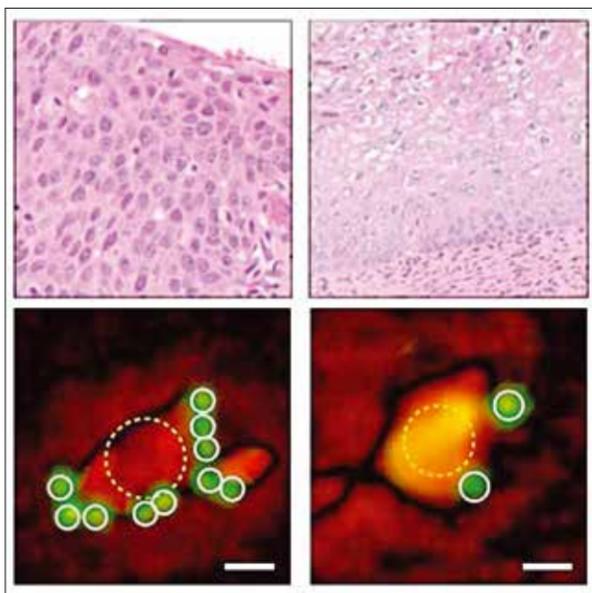


Рис. 1

В пилотном исследовании правильный диагноз был получен из облачных серверов менее чем за час.

Исследователи провели анализ образцов биопсии шейки матки 25 женщин с аномальным PAP-мазком. Система D3 классифицировала биоптаты, как образцы высокого или низкого онкологического риска либо доброкачественные в точном соответствии с результатами обычного гистологического исследования.

Ограниченный доступ к диагностическим службам и быстрой диагностике во многих регионах увеличивает потребность в дешевых портативных диагностических приспособлениях, которыми могут быть оснащены пункты медицинской помощи. Благодаря стремительному росту использования смартфонов во всем мире внедрение системы D3 позволит компенсировать отсутствие патоморфологических служб в отдаленных регионах [6].

● Исследовательская группа из Стэнфордского университета разработала способ получения дешевой диагностической лаборатории «на чипе» для многократного использования при помощи обычного струйного принтера. При производственной себестоимости всего лишь 1 цент за чип новая технология может стать революционной как недорогой метод секвенирования генома (рис. 2). Технология имеет потенциал для расширения диагностических возможностей во всем мире, особенно в развивающихся странах.



Рис. 2

Система состоит из двух частей. Первая – чип из прозрачного силиконового листа, на котором находится образец клеток для тестирования и многоразовые электронные ленты. Вторая часть представляет собой обычный принтер для струйной печати с чернилами, проводящими наночастицы.

Система позволяет анализировать различные типы клеток без использования флуоресцентных или магнитных меток, которые обычно требуются для их отслеживания. Под воздействием электрического заряда на электронные ленты клетки в образце разделяются в соответствии с их электрическими свойствами, что позволяет выделить определенные типы клеток. Инструмент предназначен для обработки образцов небольшого объема. Помимо определения специфических мутаций для выбора индивидуального лечения, лаборатория «на чипе» позволит диагностировать рак на ранних стадиях путем обнаружения циркулирующих в кровотоке опухолевых клеток. Эта технология имеет большой потенциал для фундаментальных и прикладных исследований [7].

● Исследователи из Стэнфордского университета использовали алгоритм глубинного обучения, разработанный Google, для создания метода скрининга опухолей кожи по анализу фотографий. Анализ сочетает в себе визуальную обработку с глубинным изучением – искусственным интеллектом, созданным по образцу нейронных сетей в головном мозге. В результате компьютер способен выяснить проблему, а не давать запрограммированные ответы. Необходимо было обучить алгоритм правильно идентифицировать опухоль и себорейный кератоз, отличать эти элементы от обычных пигментных пятен, сыпи и других кожных поражений. Алгоритм тренировался визуально диагностировать рак кожи при помощи базы данных из 130 тыс. фото около 2000 кожных заболеваний. Каждое изображение было представлено отдельным блоком в сочетании с краткой характеристикой болезни, организованной в виде древовидной системы, в которой отдельные заболевания образуют «узлы» (рис. 3). Затем алгоритм «попросили» показать стадии развития одного и того же заболевания по анализу паттерна роста опухолевого очага.

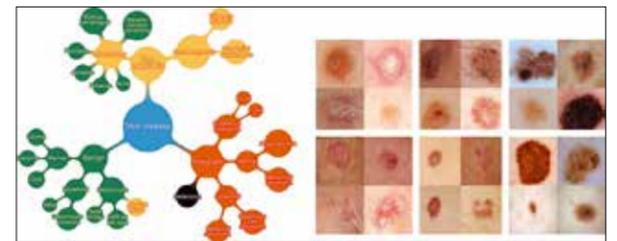


Рис. 3

Во время тестирования исследователи использовали только высококачественные изображения наиболее распространенных опухолей кожи, верифицированных биопсией. Для сравнения возможностей технологии авторы проекта попросили профессиональных дерматологов поставить диагноз, а затем показывали изображения машине. Специалистам предлагали также озвучить дальнейшую тактику ведения пациента.

Производительность алгоритма была измерена путем создания кривой, где чувствительность представлена способностью правильно определить злокачественный процесс, а специфичность – способностью правильно определить доброкачественные поражения. Эти тесты показали впечатляющие результаты: алгоритм ставил диагнозы не менее точно, чем врачи с большим опытом и высокой квалификацией: в обоих случаях точность диагностики достигла 91%.

На основе этой технологии планируется создание приложения для смартфонов, которое сможет работать напрямую с загруженными изображениями участков кожи. Результат исследования будет получен одним нажатием кнопки. Разработчики считают, что перенести алгоритм на мобильные устройства относительно легко, но это потребует тестирования в реальных клинических условиях [8].

● Исследовательская группа из Центра наномедицины (Китай) разработала нано-МРТ лампу, которая позволяет преодолеть ограничения, свойственные существующим контрастным веществам. Типичные контрастные вещества, например гадолиний, распространяются по всему телу и создают относительно большой фоновый сигнал, тогда как нано-МРТ лампа переходит в активный режим только в присутствии опухолевых клеток.

Эта разработка стала возможной после того, как ученые обнаружили в опухоли фермент, способный индуцировать ее метастазирование, – матриксную металлопротеиназу-2 (ММР-2). Нано-МРТ лампа использует два магнитных материала: гаситель (магнитная наночастица) и энхансер (контрастное вещество), соединенных при помощи линкера. Когда линкер расщепляется ММР-2 и эти два элемента оказываются на расстоянии, превышающем 7 нм, в устройстве автоматически включается сигнал МРТ. Как только расстояние уменьшается – сигнал МРТ прекращается. Исследователи назвали это явление магнитно-резонансной настройкой, которая является аналогом флуоресцентного зондирования с переносом энергии между флуоресцентным белком и хромопротеином (рис. 4). Ученые обнаружили, что яркость сигнала МРТ коррелирует с концентрацией ММР-2 в опухолевой ткани. Одной из главных особенностей является то, что нано-МРТ лампа остается выключенной, пока не встречает биомаркер, связанный с конкретным заболеванием, что гарантирует высокую чувствительность исследования.

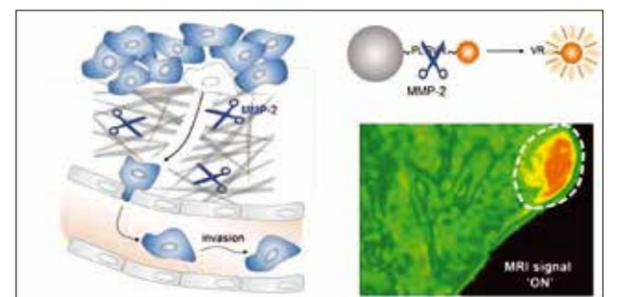


Рис. 4

В настоящее время китайские ученые работают над созданием более безопасных и многозадачных контрастных веществ, которые могут одновременно определять и интерпретировать несколько мишеней, обеспечивая максимально точную диагностику [9].

Современные тенденции в онкохирургии

Хирургическое лечение в последние годы развивается в сторону снижения инвазивности и травматичности операций. Применение миниинвазивной хирургии в лечении онкологических заболеваний стало возможным значительно позже, чем в других хирургических направлениях. Это связано с особенностями проведения исследований и сложностью в обучении – онкохирургические вмешательства более сложны в техническом плане.

Миниинвазивные технологии в онкологии совершенствуются преимущественно путем:

- усовершенствования эндоскопических вмешательств;
- увеличения диапазона показаний к проведению эндоскопических, видеоассистированных операций;
- внедрения робототехники;
- развития хирургии однопортовых (SILS) и транслуминальных доступов (NOTES-хирургия).

Внедрение миниинвазивной хирургии ассоциировано с улучшением качества жизни пациентов, лучшим косметическим эффектом и уменьшением операционной травмы. Создание и совершенствование эндоскопических инструментов, возможность эффективно проводить гемостаз с меньшей интраоперационной кровопотерей, улучшение визуализации, меньшая длительность госпитализации привели к широкому внедрению эндоскопической хирургии в клиническую практику. Интраоперационные методы диагностики при помощи датчиков, МРТ, КТ позволяют компенсировать отсутствие пальпаторной оценки во время операции [10, 11].

● Транслуминальная (NOTES) хирургия подразумевает проведение операции через естественные физиологические отверстия. По результатам клинического исследования TIME, проведение трансанальной минилапароскопической резекции прямой кишки показало удовлетворительные краткосрочные исходы. Этот метод перспективен как безопасная и менее болезненная альтернатива традиционной резекции прямой кишки. Тщательный отбор пациентов, подготовка специализированной хирургической команды и результаты долгосрочной оценки лечения имеют решающее значение при рассмотрении транслуминальной хирургии для внедрения в рутинную клиническую практику в онкологии.

● С начала 2000-х годов развивается роботизированная хирургия. Создание хирургического робота da Vinci существенно расширило возможности проведения операций в ограниченных анатомических пространствах [12]. Например, роботизированная миниинвазивная эзофагэктомия (РМЭ) позволяет облегчить проведение торакоскопической процедуры лимфодиссекции и формирования желудочного кондукта. Эта процедура была разработана в UMCU (University Medical Center Utrecht) еще в 2003 г. Использование РМЭ открывает новые возможности в терапии пациентов с опухолями Т4b, опухолями средостения высокой локализации и метастазами в лимфатических узлах. Построение внутригрудного анастомоза при торакоскопии является технически сложной задачей. В верхней апертуре грудной клетки инструменты должны достичь глубинных структур – именно роботизированная операция решает проблемы, связанные с ограниченностью рабочего пространства, и способствует формированию качественного внутригрудного анастомоза.

Роботизированные системы повышают ловкость хирурга несколькими способами. Большое количество степеней свободы увеличивает маневренность в работе с инструментами. Тремор может быть компенсирован с помощью соответствующих аппаратных и программных фильтров. Кроме того эти системы могут преобразовывать широкие движения рукояток в микродвижения в операционном поле при эргономичном расположении хирурга. Одно из ключевых преимуществ роботизированной системы по сравнению с обычными лапароскопическими камерами – это получение трехмерных изображений с высоким разрешением. Таким образом роботизированная техника вносит вклад в дальнейшую эволюцию онкохирургии [13].

● Четырнадцатого апреля 2016 г. в Королевском госпитале Лондона проведена первая в мире операция по удалению злокачественного новообразования в режиме виртуальной реальности, которая транслировалась по всему миру. Операцию (удаление опухоли толстой кишки) провел хирург-онколог S. Ahmed, соучредитель организации Medical Realities, которая специализируется на виртуальной и дополненной реальности (рис. 5). Для передачи изображения, охватывающего все пространство над операционным столом (360°), были задействованы специальные камеры с высоким разрешением. Трансляция велась с задержкой в 1 мин, что позволяло прервать ее при возникновении внеплановых ситуаций.



Рис. 5

Любой из практикующих врачей и студентов профильных учебных заведений мог виртуально побывать на операции с помощью Google Cardboard, Gear VR, Oculus Rift, HTC Vive и других устройств через мобильное приложение VRinOR или просмотрев трансляцию на сайте Medical Realities. Новая технология позволила пользователям позиционировать себя в любом месте операционной и посмотреть на работу оперирующего хирурга со всех сторон в режиме реального времени или позже, когда это потребует. Все, что для этого нужно, – смартфон с 3G- или 4G-связью.

Прямая трансляция в режиме виртуальной реальности является первым шагом к тому, что доктор S. Ahmed называет «виртуальным хирургом», – к проекту, который включает в себя переход от живой съемки к полному компьютерному моделированию хирургических операций в режиме виртуальной реальности (рис. 6). Будут созданы виртуальные пациенты, способные реагировать на хирургическое вмешательство, а врачам будут предложены специальные перчатки, которые обеспечат тактильную обратную связь и эффект полного присутствия. Предполагается, что подобные технологии будут доступны уже через 5 лет [14, 15].



Рис. 6

Новые возможности в реабилитации пациентов

● 3D-печать активно используется при изучении опухолей, предоперационном планировании, а в последнее время и в реконструктивно-восстановительной хирургии. Снижение стоимости и упрощение использования сделали эту технологию более доступной. Сегодня технология 3D-печати адаптирована под широкий спектр хирургических манипуляций и может применяться для создания анатомических моделей, имплантатов, протезов, наружных фиксаторов, ортезов, сложного и уникального хирургического инструментария.

Благодаря использованию печатных 3D-моделей начинающие хирурги могут повысить качество предоперационного планирования. Кроме того, они представляют собой ценный инструмент в планировании сложных операций, позволяя имитировать процедуру и тестировать оборудование, что существенно уменьшает время вмешательства и интраоперационную кровопотерю [16]. Модели органов в натуральную величину с опухолью и сосудистой сеткой могут широко применяться в самых разных областях онкохирургии (рис. 7).



Рис. 7

● В 2016 г. 3D-печать впервые использовалась для планирования удаления опухоли языка. Пациент, ранее прооперированный по поводу злокачественного новообразования языка, обратился в HealthCare Global Cancer Centr с рецидивом заболевания. По данным МРТ была выявлена опухоль гораздо более обширная, чем ожидалось. Перед врачами стояла сложная задача – планирование четких краев резекции и дальнейшая восстановительная операция. Индивидуальное решение этой проблемы было найдено путем создания цветной трехмерной модели, которая помогла команде хирургов визуализировать края опухоли и спланировать эффективное ее удаление, а пластическим хирургам – провести реконструкцию языка с помощью лоскута из мышц бедра.

При 3D-моделировании используется одобренное Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) программное обеспечение, позволяющее редактировать данные КТ/МРТ. С его помощью на компьютере создаются трехмерные модели, которые затем отпечатываются в необходимых цветах, что дает возможность легко идентифицировать опухоль и здоровые ткани [17].

● Благодаря 3D-печати стало возможным проведение реконструктивных операций при обширных и технически сложных дефектах. Успех восстановительной ортопедической и челюстно-лицевой операции зависит от точного построения контура имплантата. Например, челюстно-лицевые хирурги используют 3D-печать для изготовления титановых имплантатов при реконструкции дефектов различных частей черепа; параллельно создается модель черепа, чтобы оценить прилегание имплантата перед операцией [16].

3D-печать может использоваться для воссоздания грудной клетки при помощи искусственных материалов. Ранее для укрепления грудной клетки использовались плоские титановые пластины, но они неудобны (ведь строение ребер и грудины уникально), со временем ослабевают и приводят к различным осложнениям. Например, у 54-летнего пациента из Испании была диагностирована саркома грудной стенки. Чтобы предотвратить распространение опухоли, пациенту пришлось удалить довольно большой костный фрагмент, который включал в себя грудину и часть грудной клетки. Для создания 3D-модели грудины и грудной клетки пациента использовались данные КТ, что дало возможность спланировать объем операции. Далее на основе этой трехмерной модели в печатной лаборатории компании CSIRO был смоделирован и создан титановый имплантат, полностью соответствующий грудной клетке пациента, в том числе местам иссечения (рис. 8). Готовый имплантат отправили в больницу Университета Саламанки, где врачи успешно установили его пациенту. Мужчина был выписан из больницы через 12 дней после операции [18].



Рис. 8

● Алопеция как побочный эффект химиотерапии вызывает у больных психологическую травму. В 2016 г. на симпозиуме по раку молочной железы (PMЖ) в г. Сан-Антонио (США) были представлены результаты исследования SCALP, в котором тестировалось новое портативное устройство для профилактики алопеции. Нужный эффект достигается путем охлаждения кожи головы, что вызывает вазоконстрикцию и уменьшает приток крови к волосяным фолликулам во время пиковых концентраций химиотерапевтических препаратов в плазме крови.

В рандомизированном исследовании SCALP приняло участие 235 пациенток с PMЖ I или II стадии, которым планировалось проведение химиотерапии на основе таксанов и/или антрациклинов [19]. Устройство в виде охлаждающего шлема на голове необходимо было носить в течение 30 мин до, во время и в течение 90 мин после проведения химиотерапии. Исследование показало, что более чем у 50% женщин, которым на фоне неoadьювантной или адьювантной химиотерапии проводилось охлаждение волосистой части головы, удалось предотвратить алопецию, которая развилась у 100% пациенток в группе сравнения. Большинство (85%) участниц оценили устройство как очень или достаточно комфортное, 15% назвали процедуру некомфортной. Наиболее частыми побочными реакциями были головная боль, тошнота и головокружение. Таким образом, охлаждение волосистой части кожи головы может обеспечить преимущественное или полное сохранение волос, улучшить качество жизни онкологических больных и их отношение к лечению [20]. По мнению разработчиков, дальнейшие исследования необходимо направить на изучение эффективности этой технологии при других типах опухолей, а также при разных режимах химиотерапии.

Путь к реализации новых технологий в рутинной клинической практике может казаться сложным, но создание мультидисциплинарных команд специалистов, обмен опытом и обучение облегчат этот процесс.

Литература

1. worldcancerday.com
2. cancergenome.nih.gov
3. https://www.cancer.org/
4. esmo.org
5. Mackey Tim K., Schoenfeld V.J. Going “social” to access experimental and potentially life-saving treatment: an assessment of the policy and online patient advocacy environment for expanded access, 2016.
6. http://www.express.co.uk
7. Davis R.W. et al. Multifunctional, inexpensive, and reusable nanoparticle-printed biochip for cell manipulation and diagnosis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2017.
8. Thrun S. et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks, 2017.
9. Cheon J. et al. Distance-dependent magnetic resonance tuning as a versatile MRI sensing platform for biological targets. Nature Materials, 2017.
10. Suda K. et al. Minimally invasive surgery for upper gastrointestinal cancer: Our experience and review of the literature, 2016.
11. Goldfarb M. Minimally invasive surgery and cancer: controversies part 1, 2010.
12. Kirkpatrick T., LaGrange C. Robotic Surgery: Risks vs. Rewards, 2016.
13. Isik O. et al. How Has the Robot Contributed to Colon Cancer Surgery? 2015.
14. businessinsider.com/
15. theguardian.com
16. Hoang Don et al. Surgical applications of three-dimensional printing: a review of the current literature & how to get started, 2016.
17. www.csiro.au
18. www.anatomiz3d.com
19. Nangia J.R., Wang T. Scalp cooling alopecia prevention trial (SCALP) for patients with early stage breast cancer, 2016.
20. Lawrence L. Scalp-Cooling System Reduced Hair Loss From Breast Cancer Chemotherapy, 2016.

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

Діагностика й лікування лімфоми Ходжкіна: сучасні стандарти та перспективи розвитку

Освітні заходи у сфері охорони здоров'я є надзвичайно важливими як для медичної спільноти, так і для пацієнтів. Головною метою таких заходів є поліпшення надання медичної допомоги населенню шляхом підвищення рівня обізнаності лікарів, обміну клінічним досвідом впровадження світових стандартів діагностики й лікування у наших реаліях.

Першого грудня у м. Львові під егідою Національного інституту раку (НІР), ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» та Міністерства охорони здоров'я України відбувся науково-практичний семінар «Діагностика та лікування лімфоми Ходжкіна». Це вже п'ятий такий захід за останні 2 роки, проведений за підтримки ТОВ «Такеда Україна».

У рамках семінару провідні спеціалісти розповіли про сучасні підходи до діагностики й лікування лімфоми Ходжкіна (ЛХ), було представлено найновіші дані зарубіжних досліджень, розглянуто принципи корекції анемії у онкологічних хворих, а також обговорено алгоритми лікувальної тактики в складних клінічних випадках.



Із вступним словом до учасників семінару звернулася **завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів з групою ад'ювантних методів лікування НІР, доктор медичних наук Ірина Анатоліївна Крячок**. Вона наголосила на важливій ролі заходу в плані підвищення інформаційної обізнаності в діагностиці й лікуванні ЛХ, використанні в клінічній практиці сучасних світових стандартів.



З вітальним словом виступив **директор ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», доктор медичних наук, професор Василь Леонідович Новак**. Він щиро подякував компанії «Такеда Україна» за співробітництво, побажав учасникам заходу професійних успіхів, продуктивного обговорення актуальних питань діагностики та лікування

хворих на лімфому.



Привітала учасників заходу й **директор ТОВ «Такеда Україна» Наталія Анатоліївна Заго**, яка відзначила, що онкогематологія є одним з пріоритетних напрямів роботи компанії. Вона розповіла про амбітні плани щодо забезпечення таргетними препаратами хворих на ЛХ, які не відповідають на терапію першої і другої лінії, зокрема, брентуксимабом ведотином.

Насамкінець Наталія Анатоліївна висловила готовність до співпраці й наголосила, що лише спільними зусиллями можна радикально змінити на краще ситуацію з наданням допомоги онкогематологічним хворим.

Наукову програму семінару розпочала **І.А. Крячок**, яка представила доповідь «Стандарти діагностики та лікування лімфоми Ходжкіна».

За її словами, сучасною стратегією лікування ЛХ є індивідуалізація терапії. Для її здійснення необхідно максимально точно встановити діагноз та стадію захворювання, визначити фактори ризику (ФР), врахувати вплив лікування на соматичний стан та фертильність пацієнта, а найважливіше – утримати баланс між ефективністю терапії і зниженням її токсичності.

З метою вибору терапії хворих на ЛХ розподіляють на 3 групи: ранні стадії зі сприятливим прогнозом (без ФР – I, ІІА стадії), ранні стадії з ФР (проміжні – ІІВ) та пізні стадії. Шляхами оптимізації лікування хворих з ранніми стадіями ЛХ без ФР є висока ефективність і мінімізація токсичності, хворих другої групи – помірний інтенсифікація терапії, третьої – так звана ризик-адаптована й помірно адаптована терапія.

Визначенню оптимального об'єму терапії було присвячено дослідження Німецької групи з вивчення лімфом GHSB HD10 (Engert et al., 2010). У його рамках пацієнти отримували 4 різні терапевтичні схеми препаратів: 4 АВВД + 30 Гр, 4 АВВД + 20 Гр, 2 АВВД + 30 Гр і 2 АВВД + 20 Гр. Значущої різниці в результатах лікування не виявлено, тому як стандарт лікування ранніх

стадій ЛХ без ФР запропоновано схему 2 АВВД + 20 Гр (IFRT).

Дослідження GHSB HD13, проведене з метою скорочення об'єму терапії, було зупинене, оскільки виключення окремих препаратів зі схем лікування знижувало його ефективність та виживаність хворих.

Результати дослідження GHSB HD10 (H. Eich, V. Diehl et al., 2010) щодо хворих групи проміжного ризику дали можливість рекомендувати схему 4 АВВД з опромінення в дозі 30 Гр як стандарт лікування. Інше дослідження, GHSB HD14 (B. Tresckow et al., 2012), показало, що альтернативна схема лікування пацієнтів з ФР, яка включала 2 × ВЕАСОРР-esc + 2 АВВД, була більш ефективною, оскільки в пацієнтів цієї експериментальної групи рідше спостерігалися прогресування захворювання та ранні й пізні рецидиви. У зв'язку з цим у рекомендаціях ESMO (European Society For Medical Oncology Clinical Practice Guidelines, 2014) щодо лікування хворих групи проміжного ризику запропоновано дві схеми: 4 АВВД + 30 Гр (IFRT) або 2 × ВЕАСОРР + 2 АВВД + 30 Гр (IFRT).

Одним з напрямів гарячих дебатів є доцільність проведення променевої терапії у хворих на ЛХ, у яких за даними позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) встановлено негативний результат. На XIII Міжнародній конференції з питань злоякісних лімфом, яка проходила 17-20 червня 2015 р. у м. Лугано (Швейцарія), професор Joseph Connors (США) виступив проти променевої терапії (ПТ) при ПЕТ-негативному (ПЕТ «-») статусі, а професор Andrew Lister (Великобританія) агітував за її проведення, оскільки завжди існує ризик рецидиву захворювання. Проблема не втрачає своєї актуальності, її обговорення триває і ПТ залишається стандартом лікувальної тактики.

Дослідження RAPID (J. Radford et al., 2015) має на меті вибір тактики ведення хворих залежно від їх ПЕТ-статусу. Попередні результати дослідження показали, що безрецидивна виживаність ПЕТ «-» пацієнтів, які отримали ПТ, була на 3,8% вищою, ніж пацієнтів, яким опромінення не проводилося, але суттєвої різниці в загальній виживаності виявлено не було. Тому індивідуалізація терапії на основі результатів ПЕТ поки що не входить у міжнародні рекомендації.

Перш ніж перейти до стандартів лікування пізніх стадій ЛХ, професор І.А. Крячок зазначила, що, за наявності великої медіастинальної пухлинної маси та екстранодальних уражень, пацієнтів з ІІВ стадією ЛХ відносять до групи високого ризику, а отже, терапія повинна проводитись за стандартами лікування пізніх стадій.

За результатами європейських досліджень (HD2000, ILL, IG 20012 IPS3-7, Lysa H34 IPS0-2), 5-річна безрецидивна виживаність пацієнтів після застосування режиму ВЕАСОРР-esc на 10% вища, ніж після АВВД. За даними дослідження GHSB HD9 (Engert et al., 2009), загальна виживаність пацієнтів після ВЕАСОРР-esc на 11% вища, ніж після АВВД. Результати спостережень за 10 років показали, що частота випадків гострої, кардіореспіраторної, пульмональної та інших видів токсичності після використання цих режимів терапії суттєво не відрізнялася.

Негативними ефектами ВЕАСОРР-esc є більш виражена токсичність, більша частота виникнення гострих мієлобластних лейкозів (2,3% за 5 років, HD9) та вища смертність від вторинних пухлин (3,2%), а також гіпогонадизм і порушення фертильності. Проте використання 6 курсів режиму ВЕАСОРР-esc замість 8 або режиму ВЕАСОРР 14 (дослідження GHSB HD15) дозволяє мінімізувати токсичність терапії при збереженні її ефективності, тому рекомендоване для лікування пізніх стадій ЛХ (Engert et al., 2012).

У дослідженні Wongso та співавт. (2013) уперше проаналізовано вибір схеми хіміотерапії залежно від віку. У молодих пацієнтів із задовільним загальним станом після проведення ВЕАСОРР-esc летальність була

невисокою (0,7%), тоді як у осіб >40 років сягала до 15%. Відповідно до цих результатів, схемою вибору стартової терапії літніх пацієнтів з пізніми стадіями ЛХ є 6-8 курсів режиму АВВД.

У дослідженні ISRAEL H2 (A. Avigdor; S. Bulvik et al., 2009) показана прогностична роль ПЕТ для пацієнтів з ЛХ. Чотирирічна безрецидивна виживаність ПЕТ «-» пацієнтів склала 87% порівняно з 53% для ПЕТ-позитивних (ПЕТ «+»); ці результати в майбутньому можуть бути використані для модифікації сучасних схем хіміотерапії на основі проміжних результатів ПЕТ.

Сучасні світові тенденції свідчать про доцільність виключення комп'ютерної томографії (КТ) з рутинного моніторингу пацієнтів з ЛХ. Передусім це пов'язано зі значним променевим навантаженням при проведенні обстеження. Крім того, виявлений при КТ ранній рецидив та подальше його лікування не впливають на загальні показники виживаності: визначальним моментом для початку терапії є наявність клінічної симптоматики. За рекомендаціями ESMO (2015), КТ-обстеження слід проводити тільки на 3-му і 12-му міс після завершення лікування.

У дослідженні ECHELON-1 (J. Connors, 2014), метою якого було вивчення пульмотоксичності поліхіміотерапії (ПХТ), зі стандартної схеми АВВД виключили бленоміцин, який найбільш негативно впливає на дихальну систему, замінивши його на брентуксимаб ведотин. У результаті 3-річна виживаність без невдач лікування в пацієнтів, які отримували брентуксимаб ведотин, була вищою, ніж у пацієнтів на стандартній схемі АВВД, на 13% (96 і 83% відповідно), а 3-річна загальна виживаність – на 8% (100 і 92% відповідно). Схема з включенням брентуксимабу ведотину не є стандартом лікування, але вважається більш надійною і в перспективі може використовуватись як терапія 1-ї лінії у певних категорій пацієнтів (брентуксимаб ведотин наразі не затверджений для використання в першій лінії терапії ЛХ).



Стратегії й нові можливості лікування пацієнтів з рецидивними і рефрактерними формами ЛХ були розглянуті в доповіді **старшого наукового співробітника науково-дослідного відділення гемобластозів з групою ад'ювантних методів лікування НІР, кандидата медичних наук Ірини Борисівни Титоренко**. Вона відзначила, що в лікуванні хворих з лімфомами за останні 10 років досягнуто значних успіхів: близько 80% пацієнтів мають шанс одужати. Однак існують і певні невдачі: 5-10% хворих з ЛХ рефрактерні до препаратів 1-ї лінії, а у 10-30% спостерігається рецидив захворювання, з яких в 90% випадків – протягом 2 років (K.S. Peggs et al., 2005). В Україні 5-річна виживаність пацієнтів з ЛХ становить 58,7%, тоді як світовий показник сягає 85%.

Адекватна терапія 1-ї лінії, оцінка ефективності терапії та використання таргетних препаратів у лікуванні дозволяють знизити частоту рецидивів і рефрактерних лімфом. Шляхами поліпшення результатів лікування пацієнтів з рецидивним чи рефрактерним перебігом захворювання є впровадження в медичну практику аутологічної (АТГСК) та аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, а також оптимізація наявних підходів шляхом розробки нових прогностичних моделей та використання в терапії інноваційних препаратів.

Дослідження V. Diehl та співавт. (2002) показало, що використання salvage-хіміотерапії та АТГСК дозволяє досягти тривалої ремісії приблизно у 50% хворих. Ефективність лікування залежить від кратності рецидивів: при третьому й наступних рецидивах частота тривалої ремісії після високодозової хіміотерапії зменшується майже у 3 рази. За даними досліджень L. Longo і співавт. (1992) та V. Bonfante (1993), використання стандартної хіміотерапії у хворих з недостатньою відповіддю на ініціальну терапію дозволяє досягти тривалої ремісії лише у 10-15% випадків.

При прогнозуванні результатів лікування важливо враховувати ФР. До них належать короткий дорецидивний період (менше 12 міс), статус відповіді після терапії 2-ї лінії, клінічна стадія в рецидиві, анемія, екстранодальні ураження, первинно-рефрактерний перебіг,

наявність В-симптомів, масивного ураження середостіння. Доведено, що наявність 3 і більше ФР знижує 5-річну виживаність пацієнтів до 20% (A. Josting, 2010).

Наявність кількох salvage-режимів в анамнезі є несприятливим прогностичним фактором АТГСК при ЛХ. Негативний вплив тривалого попереднього лікування полягає в погіршенні якості трансплантата аж до неможливості його отримання, подовженні періоду відновлення гемопоєзу та тривалості цитопенії (більше 1 року) після АТГСК, а також збільшенні кількості ускладнень при АТГСК та подальшому лікуванні в разі рецидиву.

Ідеальна схема II лінії повинна мати максимальний циторедуктивний ефект і призводити до повної чи часткової відповіді, характеризуватися мінімальною органною та гематологічною токсичністю, а також забезпечувати можливість проведення аферезу гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку. Сучасні salvage-режими мають приблизно однакову ефективність (близько 70%), тому немає принципової різниці між режимами терапії.

Результати дослідження DHAP-14 GHSG (S. Sasse et al., 2012) показали, що при максимальному скороченні інтервалів (до 14 днів) між курсами хіміотерапії 3-річна безрецидивна виживаність збільшувалася з 58 до 73%, а загальна 3-річна виживаність – з 76 до 87%.

Безрецидивна виживаність після АТГСК залежить від відповіді на проведену ПХТ II лінії: при повній відповіді на лікування 3-річна ремісія становить 80%, при частковій – 70%, якщо трансплантація була проведена для стабілізації стану – 60% (B. Sirochi et al., 2008). Тому перед проведенням АТГСК важливо спочатку досягти необхідного ефекту терапії.

Сьогодні ПЕТ не входить до діагностичних стандартів, проте її результати є важливим прогностичним фактором. Пацієнти з ПЕТ-негативним статусом перед АТГСК мають кращі показники безрецидивного виживання порівняно з пацієнтами, які мали ПЕТ-позитивний статус перед трансплантацією. Однак ПЕТ-статус не впливає на прийняття рішення про трансплантацію.

Дослідження H96 (F. Morschhauser et al., 2008) мало на меті визначити метод АТГСК залежно від групи ризику пацієнта: хворим високого ризику (з первинно-рефрактерними формами та наявністю ≥ 2 несприятливих факторів) проводилася тандемна трансплантація, а хворим із групи проміжного ризику – одиночна. І безрецидивна, і загальна виживаність пацієнтів підвищувалися після проведення тандемної трансплантації. Тандемну АТГСК, яка включає в себе два послідовних курси високодозової хіміотерапії і трансплантації стовбурових клітин, у даному дослідженні було визнано такою, що має переваги для хіміорезистентних пацієнтів та пацієнтів з частковою відповіддю.

Дуже складною категорією є пацієнти з другим рецидивом, особливо ті, яким уже було проведено високодозову хіміотерапію та АТГСК. Визначальну роль у прогнозі для таких хворих відіграє час виникнення рецидиву: якщо прогресування хвороби відбулося менше як за 3 міс після лікування, загальна виживаність становить близько 7 міс; через рік і більше – 4,5 року. Як правило, таким пацієнтам пропонують паліативну терапію. Проте існують перспективні підходи до їх лікування. Вони включають схеми, які містять сучасні цитостатичні й таргетні препарати, а також аlogenну трансплантацію кісткового мозку. У мультинаціональному відкритому дослідженні II фази, проведену Younes та співавт. (A. Younes et al., 2012), вивчалася ефективність препарату брентуксимаб ведотин у пацієнтів з рецидивними та рефрактерними формами ЛХ після АТГСК. У 94% пацієнтів відзначалося зменшення пухлинної маси. Рівень токсичності був прийнятним.

Крім периферичної сенсорної нейропатії (8%), більшість побічних явищ 3 та вище ступеня склали лабораторні відхилення, включаючи нейтропенію (20%), тромбоцитопенію (8%) та анемію (6%). Випадки фебрильної нейтропенії не були зафіксовані. Варто відзначити, що, згідно з висновками (A. Younes et al., 2012), медіана тривалості відповіді для пацієнтів з повною відповіддю складала 20,5 міс. Пролонгировано, що в цієї категорії пацієнтів очікувана безрецидивна виживаність після проведення аlogenної трансплантації кісткового мозку сягала 92%, а загальна – 100% (R. Chen et al., 2012).

Провідний науковий співробітник відділення гематології з лабораторною групою ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», кандидат медичних наук Орест Миколайович Цяпка поділився досвідом застосування таргетної терапії у хворих на ЛХ.

Хворому 24 років з діагнозом ЛХ (нодулярний склероз, IVB стадія з масивним ураженням середостіння) була проведена ПХТ за схемою 6 BEACOPP-esc, після якої, за даними КТ, встановлено часткову відповідь на лікування. Через 27,5 міс відбулося прогресування захворювання, у зв'язку з чим проведена високодозова



ПХТ з подальшою АТГСК. Через 12 міс після трансплантації у хворого знову відбулося прогресування захворювання. Брентуксимаб-вмісний режим терапії дозволив досягнути часткової відповіді на лікування. Використання таргетної терапії забезпечило безрецидивний період для хворого протягом майже 8 міс. Другий клінічний випадок стосувався пацієнта, 1997 р.н., діагноз – ЛХ, нодулярний склероз IV стадії за Ann Arbor з ураженням шийних, заочеревинних та лімфовузлів середостіння, кісток скелету. Після проведення 2 курсів BEACOPP відзначалася редукція пухлинної маси на 80%, проте лікування супроводжувалося розладами психіки, і подальша терапія на вимогу родичів була припинена. Ускладнення пов'язували з прийомом кортикостероїдів, тому, за рекомендаціями НІР, хворому було запропоновано проведення ПХТ за схемою ABVD. Уже після першого введення цитостатиків відновилися розлади психіки, тому лікування знову було припинено. Після стабілізації стану хворому було проведено 4 курси ABVD, проте після третього введення на грудній клітці пацієнта з'явився щільний утвір, який мав ознаки активного лімфопроліферативного процесу за даними ПЕТ-КТ. У зв'язку з цим тактикою лікування було обрано ПХТ за схемою ICE з аутоАТГСК. У результаті 2 курсів ICE, за даними ПЕТ-КТ, відзначалася виражена позитивна динаміка, і через місяць хворому було проведено аутоАТГСК. Дані ПЕТ-КТ через 2 міс свідчили про повну метаболічну ремісію. У подальшому хворому рекомендовано проведення монотерапії брентуксимабом ведотином як підтримувальне лікування для забезпечення якомога тривалішого безрецидивного періоду.

І.Б. Титоренко як приклад надела клінічний випадок, що стосувався лікування ЛХ з рефрактерним перебігом.

У чоловіка 23 років з ЛХ (класичний варіант нодулярного склерозу, ІІА стадія з ураженням шийно-надключичних та медіастинальних лімфовузлів, група проміжного ризику) після проведенної ПХТ за схемою 3 ABVD, за даними ПЕТ/КТ, зберігалася залишкова гіперметаболічна тканина, у зв'язку з чим подальшою тактикою була заміна терапії на salvage-курси та високодозову хіміотерапію з АТГСК. Було проведено 2 курси DHAP, які супроводжувалися гематологічними ускладненнями та сенсоневральною туговухістю і завдяки яким було досягнуто регресії на 40%. Було вирішено змінити терапію на 2 курси GVD, але знову відзначалися серйозні ускладнення та низька регресія – 44%. У зв'язку з рефрактерністю захворювання подальшою тактикою були курси з анти-CD-30-MAT з використанням брентуксимабу та бендамустину (брентуксимаб ведотин наразі не затверджений для використання в схемах терапії). За даними ПЕТ/КТ, після 3 курсів брентуксимабу та бендамустину метаболічно активної тканини не виявлено. Наразі хворий готується до АТГСК.



Науковий співробітник науково-дослідного відділення гемобластозів з групою ад'ювантних методів лікування НІР Євген Вікторович Кушевий представив клінічний випадок лікування первинно-рефрактерної ЛХ у пацієнта 32 років. Пацієнт отримав первинну терапію в іншому лікувальному закладі за схемою BEACOPP-bas, яка не відповідає сучасним стандартам. Також було перелічено ряд суттєвих недоліків діагностики та подальшої оцінки ефективності терапії. Під час проведення променевої терапії у пацієнта з'явився біль в попереку. За даними КТ було виявлено зміни в клубових кістках, а ПЕТ показала високу метаболічну активність новоутворення. Наявність активної пухлини підтверджено біопсією та подальшим морфологічним дослідженням кісткового мозку. Є.В. Кушевий підкреслив необхідність верифікації рецидиву.

Пацієнт отримав стандартну ПХТ II лінії за схемою DHAP, але за даними повторної ПЕТ діагностовано прогресію під час терапії (з'явилися нові патологічні вогнища). Після зміни терапії на схему IGEV пацієнт досяг повної метаболічної відповіді. Стандартною опцією для консолідації ремісії в цьому випадку є проведення високодозової хіміотерапії (ВДХТ) з АТГСК. Пацієнту успішно виконано забір стовбурових клітин, після чого він отримав ВДХТ за схемою BEAM. Доза CD34+клітин склала 6×10^6 /кг. Відновлення гемопоєзу відбулося на 14-й день.

Вперше всі етапи АТГСК для дорослого пацієнта було проведено в НІР, де відтепер цей метод терапії

буде активно використовуватися при лікуванні лімфом. Цим завершено впровадження повного циклу діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань в НІР, що є важливим досягненням.



Лікуванню анемії в онкологічних хворих присвятила свою доповідь **завідувач відділення онкогематології з групою ад'ювантних методів лікування НІР, лікар-гематолог вищої категорії Тетяна Вікторівна Каднікова**. Результатом патологічних процесів, ініційованих гіпоксією пухлинних клітин, є проліферація та метастазування новоутворень, зменшення їх чутливості до цитостатичної та променевої терапії. Внаслідок анемії в онкологічних хворих знижується ефективність протипухлинної та променевої терапії, збільшуються інтервали між циклами хіміотерапії, підвищується кількість ускладнень та ризик смертності (Nessenson et al., 2003; Dunne et al., 2002). Причинами виникнення анемії є як вплив пухлини на організм та ускладнення хіміотерапії, так і фактори, не пов'язані безпосередньо з онкологічною патологією (Schwartz et al., 2007).

За рекомендаціями ESMO (2010), при обстеженні пацієнтів з анемією необхідно зібрати анамнестичні дані, оцінити мазок крові та показники обміну заліза, виключити можливість прихованої кровотечі зі шлунково-кишкового тракту та ниркової недостатності, а також провести пробу Кумбса й визначити концентрацію ендogenous еритропоетину. До проведення терапії необхідно здійснити корекцію виявлених причин анемії.

Сучасними методами лікування анемії є застосування еритропоетинів і препаратів заліза, а також їх комбінація. Єдиною перевагою традиційного історичного методу корекції анемії – гемотрансфузій – є швидке підвищення рівня гемоглобіну й гематокриту. Однак цей метод пов'язаний з істотним ризиком інфікування, виникнення ішемічних та імунних порушень, кардіальних ускладнень тощо (Acheson et al., 2012). Варто відзначити, що сьогодні існує загальносвітова тенденція мінімізувати проведення гемотрансфузій.

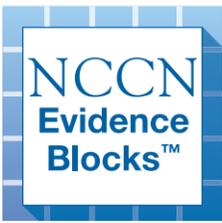
Перевагами застосування еритропоетинів є зменшення необхідності в переливанні еритроцитарної маси й поступове підвищення рівня гемоглобіну. Важливе значення має вибір адекватної дози цих препаратів та правильної схеми лікування. Провідні міжнародні організації (NCCN, EORTC, ASCO тощо) рекомендують використання еритропоетинів у терапії анемії в пацієнтів з онкологічною патологією як стандартної терапії. Проте оновлені дані про безпеку цих препаратів вказують на необхідність перегляду підходів у лікуванні анемії в онкології та зміни схем застосування еритропоетинів. Застосування еритропоетинів вважається доцільним у хворих з помірною анемією, які отримують хіміотерапію, за наявності симптомів анемії чи для запобігання подальшому зниженню концентрації гемоглобіну внаслідок хіміотерапії. У хворих, які не отримують хіміотерапії, використання еритропоетинів не рекомендоване, оскільки не виключений їх негативний вплив на показники виживаності пацієнтів та ріст пухлин у деяких груп онкологічних хворих (ESMO, Clinical Practice Guidelines, 2010).

Для вибору тактики лікування анемії необхідно оцінити показники обміну заліза. При абсолютному дефіциті заліза – феритин < 30 нг/мл, насичення трансферину (TSAT) $< 20\%$ – призначають внутрішньовенні чи пероральні форми препаратів заліза. При функціональному дефіциті заліза в пацієнтів, які отримують еритропоетини (феритин 30-800 нг/мл, TSAT 20-50%), до терапії додають внутрішньовенні форми препаратів заліза; за відсутності дефіциту заліза (феритин > 800 нг/мл, TSAT $\geq 50\%$) у використанні препаратів заліза немає потреби (рекомендації NCCN, 2016). Внутрішньовенне введення заліза дозволяє знизити дозування еритропоетинів, що особливо актуально у зв'язку з оновленнями даними про безпечність застосування останніх (Macdougali et al., 2009).

Слід зазначити, що семінар відбувся на високому науково-практичному рівні та проходив у форматі відкритої дискусії з розглядом клінічних випадків. Діяла система інтерактивного голосування, найбільш спірні питання активно обговорювалися. Насамкінець учасники підкреслили важливість подібних семінарів для власного професійного розвитку та підвищення рівня допомоги, що надається пацієнтам.

Підготувала **Марія Стафейчук**

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»
UA/ADC/0117/0002



NCCN Evidence Blocks™

как инструмент для принятия решений

Национальная онкологическая сеть США (NCCN) вводит в клинические руководства новую форму информирования Evidence Blocks™. Это визуальное отображение пяти ключевых позиций, несущих важную информацию о конкретных рекомендациях, призванное облегчить принятие клинических решений в онкологии.

Основная цель внедрения визуальной формы (блоков) – помочь всем пользователям рекомендаций определиться в выборе вариантов системной терапии онкологических заболеваний. Эта мера призвана облегчить понимание клинической и научной рациональности конкретных рекомендаций, а также упростить оценку их экономических последствий. Кроме того, визуальная форма может быть использована для обучения медицинских работников и самих онкологических больных, а также стать отправной точкой для совместного принятия решений с учетом индивидуальной системы ценностей пациента.

Расширение спектра потенциально подходящих методов лечения, основанных на доказательных данных, требует введения принципиально новых мер, облегчающих принятие решений. Ежедневно врачи и пациенты должны выбрать среди спектра возможных терапевтических вариантов наиболее адекватный, принимая во внимание значимые для пациента факторы.

На протяжении более 20 лет NCCN разрабатывает и публикует клинические руководства, которые составляются и обновляются на основе критического анализа доказательных данных междисциплинарными экспертными группами. Достижение консенсуса по всем вопросам ложится в основу рекомендаций.

Онкология является динамично развивающейся отраслью медицины, ежегодно публикуются тысячи материалов с учетом новых данных, позволяющих улучшить результаты лечения. Определяя стандарты лечения конкретной патологии, эксперты интегрируют новую информацию с ранее известной. При

выборе каждого терапевтического варианта оценивается его эффективность и ожидаемая токсичность, а также качество, количество и последовательность доказательных данных, подтверждающих рекомендацию. Форма NCCN Evidence Blocks™ призвана облегчить оценку групп перечисленных выше параметров для всех пользователей руководства.

Принципы разработки блоков

При разработке NCCN Evidence Blocks™ проводилась экспертная оценка каждого терапевтического варианта с использованием шкалы от 1 (наименее благоприятный) до 5 (наиболее благоприятный). Для оценки эффективности и безопасности эксперты использовали как опубликованные данные (часто касающиеся тщательно отобранных групп пациентов), так и опыт из рутинной клинической практики. Качество и согласованность доказательных данных рассчитывались с использованием доступных сведений в поддержку каждого варианта лечения. Доступность терапии оценивалась с использованием информации об общей стоимости режима или конкретного препарата.

Окончательные шкалы данных сформированы из оценок всех членов экспертной группы с округлением полученного показателя до целого числа. Эти баллы используются для построения таблицы 5×5, которая и составляет NCCN Evidence Blocks™. Каждый столбец соответствует итоговой характеристике: эффективности (E), безопасности (S), качеству и количеству доказательств (Q), согласованности данных (C) и доступности (A). Строки блока закрашены снизу вверх, представляя графически соответствующую оценку для каждого варианта лечения (рис.).

Использование в клинической практике

Использование графической визуализации NCCN Evidence Blocks™ существенно повышает эффективность и скорость оценки и интерпретации нескольких доступных вариантов терапии. Когда визуальные формы Evidence Blocks™ размещены в руководстве NCCN, пользователь может быстро сканировать группу потенциальных вариантов, разрабатывая индивидуальные рекомендации

с учетом пожеланий пациента. Некоторые пациенты предпочитают инновационную терапию даже при ограниченном количестве доказательных данных, другие будут наиболее обеспокоены ожидаемыми побочными эффектами. Кроме того, большинство пациентов очень чувствительны к стоимости лечения. В итоге, рассматривая конкретные свойства всего диапазона возможных методов лечения, врач совместно с пациентом обсуждает преимущества и недостатки каждого из них, выбирая наиболее приемлемый вариант.

Эксперты NCCN акцентируют внимание на ключевой роли адаптации стандартных режимов терапии к индивидуальным особенностям и требованиям пациента. В данном контексте визуальная форма NCCN Evidence Blocks™ является отправной точкой для совместного принятия клинических решений на основе унифицированного набора понятий. Визуальная форма NCCN Evidence Blocks™ создана специально для того, чтобы помочь быстро сориентироваться врачам и пациентам в эффективности, безопасности и доступности различных вариантов системной терапии. Пациенты получают возможность определить вместе с лечащим врачом оптимальный для себя вариант лечения на основании клинических и экономических соображений, которые имеют для них наибольшее значение.

Рекомендации, содержащие NCCN Evidence Blocks™, являются дополнительным ресурсом, отдельным от стандартных руководств NCCN. В настоящее время они доступны бесплатно на сайте NCCN. Новая визуальная форма также будет включена в библиотеку руководств NCCN для системной терапии, которая будет опубликована в конце 2017 года.

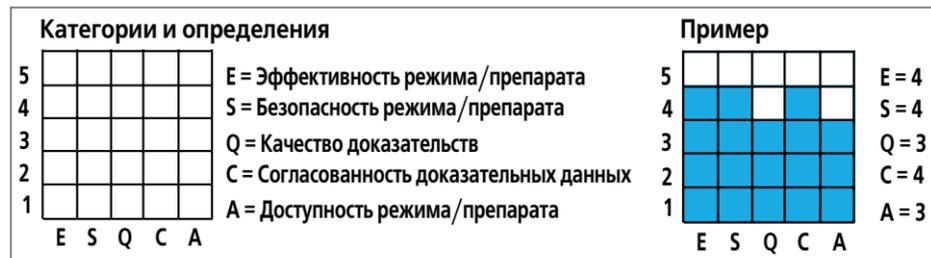


Рис. NCCN Evidence Blocks™

Инструменты оценки

E Мерой эффективности является степень, в которой вмешательство может помочь в продлении жизни, остановить прогрессирование заболевания или уменьшить выраженность симптомов (табл. 1).

5	Высокая эффективность	Часто обеспечивает долгосрочное выживание и имеет излечивающий потенциал
4	Выраженная эффективность	Иногда обеспечивает долгосрочное выживание или имеет излечивающий потенциал
3	Умеренная эффективность	Скромное, отсутствующее или неизученное воздействие на онкологическую выживаемость, способность с высокой вероятностью обеспечить контроль заболевания
2	Минимальная эффективность	Скромное, отсутствующее или неизученное воздействие на онкологическую выживаемость, но иногда обеспечивает контроль заболевания
1	Только паллиативная мера	Обеспечивает исключительно контроль симптомов

S Безопасность предполагает оценку относительной вероятности побочных эффектов на фоне используемого режима терапии (табл. 2).

5	Как правило, не подразумевает токсичности	Побочные эффекты не характерны или минимальны. Не оказывает никакого влияния на повседневную деятельность пациента
4	Токсичность проявляется время от времени	Регистрируются только редкие значительные либо незначительные токсические эффекты. Оказывает слабое влияние на повседневную деятельность пациента
3	Умеренная токсичность	Слабая токсичность, как правило, влияющая на повседневную деятельность пациента
2	Управляемая токсичность	Существенные токсические эффекты часто происходят; редко развивается угрожающая жизни / фатальная токсичность. Характерно влияние на повседневную деятельность пациента
1	Высокая токсичность	Часто наблюдаются серьезные, значительные или угрожающие жизни / фатальные токсические эффекты. Влияние на повседневную деятельность пациента характерно и/или выражено

Примечание: при данных о значительных хронических или долгосрочных проявлениях токсичности оценка снижается на 1 пункт.

Q Качество и количество доказательств указывает на объем и типы клинических испытаний, имеющих отношение к конкретному методу лечения. При определении балла может оцениваться глубина доказательств, то есть количество клинических испытаний, касающихся этой проблемы, а также особенности их дизайна (табл. 3).

5	Высокое качество	Доступны данные нескольких хорошо спланированных рандомизированных исследований и/или метаанализов
4	Хорошее качество	Несколько хорошо спланированных рандомизированных исследований
3	Среднее качество	Низкое качество рандомизированных испытаний или хорошо разработанные нерандомизированные исследования
2	Низкое качество	Сообщения о клинических случаях или только клинический опыт
1	Плохое качество	Мало доказательств либо же они отсутствуют

C Последовательность доказательных данных касается степени, в которой клинические испытания относительно конкретного вмешательства имеют стабильные результаты (табл. 4).

5	Весьма последовательные	Имеется несколько исследований с аналогичными результатами
4	В основном соответствуют	Несколько исследований с некоторой изменчивостью результатов
3	Могут быть последовательными	Доступны данные небольшого количества испытаний либо только испытаний с участием нескольких пациентов; исследования низкого качества, рандомизированные или нет
2	Непоследовательные	Присутствуют значимые различия в результатах качественных клинических испытаний
1	Только неподтвержденные	Данные о применении варианта лечения у человека основаны на неподтвержденном опыте

A Доступность касается общей стоимости вмешательства, включая стоимость лекарственных средств, необходимой поддерживающей терапии, инфузий, мониторинга и коррекции проявлений токсичности, вероятности госпитализации и т.д. При этом менее затратные мероприятия оцениваются по шкале более высоко, чем более затратные: 5 – очень недорого; 4 – недорого; 3 – умеренно дорого; 2 – дорого; 1 – очень дорого.

Более подробная информация доступна на сайте www.nccn.org/EvidenceBlocks

Подготовила Катерина Котенко



В этом году мы открываем новую рубрику «Школа онколога», которую будет вести главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, профессор Алексей Алексеевич Ковалев. Основная цель рубрики – налаживание активного диалога с читателями в противовес одностороннему изложению научного материала. В рамках школы будут представлены задачи современной клинической онкологии, возможные варианты ответов и комментарии к ним. Задачи составлены с учетом международных клинических рекомендаций (FDA, ASCO, ESMO) и последних национальных украинских стандартов диагностики и лечения. Издатели и автор рубрики надеются, что такая форма сотрудничества положительно отразится на качестве лечения онкологических пациентов. Первый выпуск рубрики «Школа онколога» посвящен наиболее актуальной теме онкологии – немелкоклеточному раку легкого (НМРЛ).

«Болезнь не может приспособиться к знаниям врача», как считал Парацельс, а врач, наоборот, обязуется не только следить за всеми изменениями, происходящими в мировой клинической практике, но и быстро на них реагировать.

В фокусе внимания — немелкоклеточный рак легкого

В самом начале XX века рак легкого (РЛ) считался очень редким, как бы его сейчас назвали – орфанным заболеванием. К 1898 г. в медицинской литературе описано всего 140 случаев РЛ, а к 1912 г. в мире имелись только 374 истории этой болезни (Adler, 1912. Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi. New York: Longmans, Green and Company). По свидетельству современников, если в больницу Шарите привозили больного РЛ, на это экзотическое явление собирались посмотреть все врачи клиники.

За сто лет заболеваемость РЛ увеличилась с 0,3% в 1852 г. до 5,7% в 1952 г., а к концу XX века это заболевание стало основной причиной онкологической смертности.

Сегодня РЛ является первой причиной онкологической смертности у мужчин и второй – у женщин. За год выявляют 1,6 млн новых случаев заболевания. Ежегодно умирает около 1,4 млн больных. В развивающихся странах диагностируют 55% всех случаев РЛ.

Сегодня трудно представить, что связь РЛ с табакокурением была известна не всегда. Впервые эту зависимость установили врачи в нацистской Германии (Fritz Lickint) в 30-х годах XX столетия, за чем последовала самая агрессивная антитабачная кампания в современной истории человечества.

Второй раз связь между курением табака и развитием РЛ была «пероткрыта» уже в 1950-х гг. англичанином Richard Doll, однако потребовалось несколько десятков лет,

чтобы на пачках сигарет появилась надпись: «Курение убивает». До этого на них красовалось изречение «Врачи курят Camel».

Но ведь человечество курило практически всегда, а жители Европы – не менее 500 лет. Почему же табак начал вызывать РЛ только в XX веке?

Ответ прост: до XX века, пока не появились безопасные спички и не было налажено автоматическое производство сигарет (уже первые аппараты работали с мощностью 20 000 сигарет в минуту!), люди нюхали табак, курили трубку и сигары, которыми невозможно глубоко проингалировать легкие. Это приводило к другой онкологической проблеме – у курящих сигары резко увеличивался риск развития рака губы и полости рта (достаточно вспомнить историю болезни австрийского психоаналитика Зигмунда Фрейда, который не вынимал сигару изо рта и умер от рака неба).

«По-настоящему» человечество закурило во времена Первой мировой войны (под девизом «Жертвуйте на табак солдатам») и сразу после нее, получив в результате эпидемию РЛ к концу 20-х, началу 30-х годов прошлого века.

В отношении РЛ следует справедливо заметить, что мы сами вначале создали эту болезнь, а теперь пытаемся найти методы ее профилактики и лечения.

Вопросы и клинические задачи

Школа онколога предоставляет специалисту возможность проверить себя. В первом разделе приведены вопросы и клинические задачи. Читателю предлагается вначале выбрать свой вариант ответа, а затем сверить его с ключом (Правильный ответ). Комментарии, обосновывающие каждый ответ, представлены в следующем разделе под соответствующим номером.

1 Какое из следующих утверждений верно?

- А. Курение связано с риском развития плоскоклеточного рака, но не аденокарциномы.
- Б. На риск развития РЛ влияет длительность курения.
- В. Риск развития РЛ возрастает с количеством выкуренных в день сигарет.
- Г. Риск развития РЛ у бывших курильщиков снижается до уровня никогда не куривших через 2 года после отказа от курения.

2 Выберите правильное утверждение.

- А. Никотин является важным канцерогеном в этиологии РЛ и гортани.
- Б. Сигареты с низким содержанием смол уменьшают риск заболевания.
- В. Полициклические ароматические углеводороды, содержащиеся в табачном дыме, являются основным фактором развития РЛ.
- Г. Сигареты из бездымного табака содержат малое количество канцерогенов.

3 Какое из следующих утверждений верно?

- А. Аддукты ДНК, образовавшиеся под действием находящихся в сигаретном дыме канцерогенов, приводят к мутациям, которые в конечном итоге вызывают рак.
- Б. Никотин может уменьшить апоптоз и стимулировать ангиогенез.
- В. Соединения, находящиеся в сигаретном дыме, способствуют воспалению и играют определенную роль в развитии рака.
- Г. Все вышеперечисленное.

4 Какое из этих утверждений верно?

- А. Если продолжить курить после завершения радикального лечения по поводу РЛ, это не повлияет на риск развития рецидива заболевания.
- Б. Резкий отказ от курения накануне хирургической операции может привести к абстиненции и ухудшению дренажной функции бронхиального дерева, поэтому прекращать курить перед операцией не следует.
- В. Курение не увеличивает риск послеоперационной смертности у больных РЛ, уже перенесших хирургическое вмешательство.
- Г. Все неверны.

5 Какие факторы, кроме табака, могут вызвать рак легкого?

- А. Воздействие радона.
- Б. Воздействие асбеста.
- В. Тяжелые металлы.
- Г. Хлорметиловый эфир.
- Д. Загрязнение воздуха в производственных и домашних помещениях.
- Е. Наследственные генетические аномалии.
- Ж. Все вышеперечисленное.

6 Какие условия повышают риск развития наследственного рака легкого?

- А. Если в семье РЛ болели отец или мать.
- Б. Если в семье РЛ болели брат или сестра.
- В. Если в семье РЛ заболел ребенок.
- Г. Если в семье РЛ болели родственники 2 линии родства (дядя, тетя, племянники).
- Д. Все перечисленное.

7 Пациент – 60-летний мужчина с 30-летней историей курения и одышкой. Рентгенограмма демонстрирует ателектаз верхней доли правого легкого. На КТ определяется опухоль 3,5 см с подозрением на рак без видимых пораженных прикорневых и медиастинальных лимфоузлов.

Какова тактика лечения?

- А. Бронхоскопия и биопсия опухоли.
- Б. Трансторакальная КТ-биопсия опухоли.
- В. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.
- Г. Резекция верхней доли правого легкого без предварительной верификации.

8 Какое из следующих утверждений верно в отношении химиотерапии (ХТ) больных раком легкого?

- А. Препараты платины одинаково хорошо действуют при любых морфологических подтипах НМРЛ.
- Б. Пеметрексед назначают при аденокарциноме, а не при плоскоклеточном РЛ.
- В. Гемцитабин приносит больше пользы при плоскоклеточном раке, а не при аденокарциноме легкого.
- Г. Все перечисленное.

9 Какое из следующих утверждений верно в отношении роли адьювантной ХТ НМРЛ?

- А. Адьювантная ХТ приносит пользу пациентам со стадией заболевания IA.
- Б. Адьювантная ХТ может принести пользу пациентам со стадией заболевания IB, если первичная опухоль имеет диаметр >4 см.
- В. Адьювантная ХТ приносит пользу пациентам с метастатическим поражением лимфатических узлов.
- Г. Все вышеперечисленное.

10 Пациент – 50-летний мужчина со II стадией РЛ (аденокарциномой) и ипсилатеральным внутригрудным поражением лимфатических узлов без отдаленных метастазов – подвергся радикальной резекции опухоли в объеме лобэктомии. Послеоперационный период неосложненный.

Какое последующее лечение наиболее предпочтительно?

- А. Только наблюдение.
- Б. Адьювантная ХТ дуплетом, содержащим карбоплатин.
- В. Адьювантная ХТ платиносодержащим дуплетом.
- Г. Профилактическое облучение головы.

11 У 60-летнего мужчины – бывшего курильщика – диагностирована III стадия аденокарциномы легкого. У него удовлетворительное состояние PS=0 и нормальные лабораторные показатели.

Какой из следующих вариантов лечения этого больного наиболее оправдан?

А. Комбинированная химиолучевая терапия на основе цисплатина и этопозида с консолидирующей терапией доцетакселом без облучения головного мозга.

Б. Комбинированная химиолучевая терапия на основе цисплатина и этопозида с консолидирующей терапией эрлотинибом (гефитинибом) без облучения головного мозга.

В. Комбинированная химиолучевая терапия на основе цисплатина и этопозида с консолидирующей терапией эрлотинибом (гефитинибом) с последующим облучением головного мозга.

Г. Комбинированная химиолучевая терапия на основе цисплатина и этопозида без консолидирующей терапии и без облучения головного мозга.

12 Какие молекулярные тесты при поздних стадиях НМРЛ обязательны?

- А. Мутации EGFR.
- Б. Мутации KRAS.
- В. Репаранжировки ALK.
- Г. Амплификация FGFR1 и мутации DDR2.
- Д. Мутации T790M в гене EGFR.
- Е. Уровень экспрессии PD-L1.
- Ж. Все вышеперечисленное.

13 Пациент – 69-летний мужчина с верифицированным диагнозом метастатического (M1) НМРЛ плоскоклеточной дифференциации без сопутствующей патологии, с нормальными лабораторными показателями и соматическим статусом (PS=1) и с неизвестным статусом EGFR, ALK и PD-L1.

Какова оптимальная схема химиотерапевтического лечения?

- А. Цисплатин и пеметрексед.
- Б. Карбоплатин, паклитаксел и бевацизумаб.
- В. Карбоплатин и паклитаксел.
- Г. Карбоплатин и эрлотиниб.

14 50-летняя женщина, никогда не курившая, с диагнозом метастатического НМРЛ (аденокарцинома, EGFR «дикого» типа, PD-L1 негативная), завершила первую линию терапии, состоявшую из четырех циклов карбоплатина и паклитаксела. Достигнута стабилизация заболевания. Лечение перенесла хорошо (1 степень нейротоксичности). PS=0. Активна, продолжает работать.

Какое наилучшее лечение можно предложить этой больной?

- А. Перерыв в лечении, эрлотиниб при прогрессировании заболевания.
- Б. Остановить терапию карбоплатином и продолжить терапию паклитакселом до прогрессирования заболевания.
- В. Продолжить терапию карбоплатином и паклитакселом дополнительно в виде четырех циклов.
- Г. Поддерживающая терапия пеметрекседом.

15 Пациентке из предшествующей задачи была назначена поддерживающая терапия пеметрекседом.

Какую из перечисленных комбинаций препаратов сопровождения следует начать сегодня, чтобы свести к минимуму гематологическую токсичность пеметрекседа?

- А. Витамины B₆ и B₁₂.
- Б. Фолиевая кислота и дексаметазон.

Продолжение на стр. 24.

В фокусе внимания — немелкоклеточный рак легкого

Продолжение. Начало на стр. 23.

- В. Фолиевая кислота и витамин В₆.
Г. Витамин В₁₂ и фолиевая кислота.
- 16** Что из перечисленного верно в отношении первой линии терапии ингибиторами тирозинкиназы у пациентов с EGFR-мутированным статусом метастатической аденокарциномы легкого?
А. Частота ответа на ингибиторы тирозинкиназы аналогична ХТ, хотя ответ более продолжителен.
Б. Терапия ингибиторами тирозинкиназы демонстрирует более высокую общую выживаемость по сравнению с ХТ.
В. Комбинация ингибиторов тирозинкиназы с ХТ показывает лучшие результаты, чем лечение по отдельности.
Г. Ингибиторы тирозинкиназы демонстрируют лучшие показатели ответа и выживаемости без прогрессирования заболевания по сравнению с ХТ.
- 17** На основании клинических данных и по результатам первоначально проведенной КТ грудной клетки, выполненной в дальнейшем позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), медиастиноскопии, биопсии, КТ брюшной полости и МРТ головного мозга 65-летнему пациенту поставлен диагноз НМРЛ T2aN2M0, стадия IIIA. PS=1.
Что из перечисленного является лучшим вариантом лечения для этого пациента?
А. Облучение грудной клетки.
Б. Облучение грудной клетки с последующей ХТ на основе платины.
В. ХТ на основе платины.
Г. Параллельное облучение грудной клетки и ХТ на основе платины.
- 18** У больного с метастатической аденокарциномой и слиянием ALK через 9 мес после терапии кризотинибом отмечено прогрессирование заболевания.
Какая тактика из перечисленных будет оптимальной?
А. Лечение с помощью церитиниба — ингибитора ALK второго поколения.
Б. Лечение с помощью ХТ.
В. При олигопрогрессировании — лечение с помощью методов локальной абляции.
Г. Все вышеперечисленное.

- 19** У 50-летней женщины диагностирована аденокарцинома верхушки левого легкого. Опухоль вовлекает плечевое сплетение и первое ребро. По данным ПЭТ-КТ других поражений не найдено.
Какова предпочтительная стратегия лечения данной больной?
А. Одновременная параллельная химиолучевая терапия с последующей хирургической резекцией опухоли.
Б. Одновременная дефинитивная (окончательная) химиолучевая терапия.
В. Хирургическая резекция с последующей адьювантной ХТ.
Г. Паллиативная ХТ.
- 20** 50-летней никогда не курившей женщине год назад поставлен диагноз метастатической аденокарциномы легких. Молекулярное тестирование выявило делецию гена EGFR в 19 экзоне. Терапия эрлотинибом вначале привела к частичному ответу, а затем (через 12 мес) наступило значительное прогрессирование в виде множественных метастазов в печени и легких. Проведена ребиопсия.
Чем может объясняться резистентность опухоли к терапии эрлотинибом?
А. Мутация L858R.
Б. Мутация T790M.
В. Амплификация MET.
Г. Трансдифференцировка опухоли в мелкоклеточный РЛ.
- 21** У 40-летнего никогда не курившего мужчины с метастатической аденокарциномой легких обнаружено слияние генов с участием ROS1. Первоначально планировалась терапия ингибиторами тирозинкиназы.
Какой из перечисленных ниже ответов правильный?
А. Слияние генов с участием ALK-ROS1 наблюдается у 15% больных с аденокарциномой легких, но нет никаких данных в отношении терапии при таких генетических аномалиях.
Б. ROS1-аранжировки наблюдаются у 5% больных с аденокарциномой легких, и эти опухоли хорошо поддаются терапии эрлотинибом.
В. ROS1-аранжировки наблюдаются у 15% больных с аденокарциномой легких, и эти опухоли могут реагировать на кризотиниб.

- Г. ROS1-аранжировки наблюдаются почти у 2% больных с аденокарциномой легкого, и эти опухоли хорошо поддаются терапии кризотинибом.
- 22** Рассматриваются варианты терапии первой линии 75-летнего больного с плоскоклеточным РЛ (T4N1M1 — метастазы в легких и костях) с отрицательным статусом EGFR и ALK, уровнем мембранной экспрессии PD-L1 5% и PS=1.
Какие варианты предпочтительны?
А. Цисплатин/гемцитабин.
Б. Цисплатин/доцетаксел.
В. Цисплатин/винорелбин.
Г. Дуплет с карбоплатином (4-6 циклов).
Д. ХТ одним агентом (гемцитабин, винорелбин, доцетаксел) — 4-6 циклов.
Е. Наилучшая симптоматическая терапия.
- 23** У пациента из предыдущей задачи после проведения первой линии терапии зарегистрировано значительное прогрессирование и ухудшение соматического статуса (PS=2).
Какая терапия возможна в этом случае?
А. Пембролизумаб.
Б. Доцетаксел.
В. Эрлотиниб.
Г. Наилучшая симптоматическая терапия.
- 24** У 50-летней некурящей женщины с аденокарциномой легкого T4N1M1 (метастазы в костях), мутацией EGFR (наличие точечной мутации L858R в экзоне 21) и экспрессией PD-L1 >1% в течение 12 мес проводилась терапия ингибитором тирозинкиназы эрлотинибом. Зарегистрировано системное прогрессирование (появление висцеральных метастазов). При ребиопсии обнаружена новая мутация EGFR (делеция в экзоне 19). Пациентка настаивает на проведении дальнейшей терапии.
Какие варианты лечения возможны?
А. Локальная терапия + продолжение таргетной терапии эрлотинибом.
Б. Назначение осиметиниба.
В. ХТ платиной.
Г. Назначение пембролизумаба.

Правильные ответы

Вопрос	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Ответ	Б, В	В	Г	Г	Ж	А, Б, В	Б	Г	В	В	Г	Ж	В	Г	Г	Г	Г	Г	А	Б	Г	Г, Д	А, Б, В	Г

Комментарии

- 1** Продолжительность курения и количество выкуранных в день сигарет являются факторами риска развития НМРЛ всех морфологических подтипов.
- 2** Сигареты содержат около 600 ингредиентов, а при горении в составе сигаретного дыма образуется более 7000 химических элементов. Доказано, что 69 из этих химических веществ могут вызывать рак. Биохимические и молекулярно-биологические исследования свидетельствуют, что основными факторами развития РЛ являются ароматические углеводороды и N-нитрозамины. Сам по себе никотин, являясь нервно-паралитическим ядом, может вызвать острое и хроническое никотиновое отравление, однако не способен инициировать развитие РЛ. Хотя, по последним данным, никотин через соответствующие рецепторы может способствовать пролиферации клеток эпителия. После того как был доказан канцерогенный эффект дегтя, многие производители уменьшили его содержание в составе сигарет. Впрочем, это не сократило риск заболеваемости раком: высокое содержание смолы в сигаретах приводит к развитию плоскоклеточного РЛ (полициклические ароматические углеводороды), «низкосмолистые» сигареты обуславливают развитие аденокарциномы (нитрозамины). Бездымный табак также содержит множество канцерогенных веществ, прежде всего N-нитрозаминов.
- 3** Все перечисленные молекулярные события могут влиять на те или иные механизмы канцерогенеза. Так, многие неактивные канцерогены сигаретного дыма требуют метаболической активации. В этих процессах участвует система цитохрома P450, ферменты которой превращают такие соединения в электрофильные объекты, которые могут ковалентно связываться с аддуктами ДНК. Глутатионтрансфераза и уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза могут нейтрализовать канцерогенный сигаретный дым. Кроме этого, полиморфизмы в генах, кодирующих данные ферменты, могут влиять на их метаболизм, вызывая тем самым активность канцерогенов. Таким образом, активность системы цитохрома P50, которая является строго индивидуальной, может ускорять или, наоборот, замедлять процессы канцерогенеза.

- Существуют и другие, неметаболические внутриклеточные механизмы, устраняющие аддукты ДНК, возникшие в результате воздействия канцерогенного сигаретного дыма. Хотя никотин сам по себе не является канцерогеном, он способен уменьшать апоптоз и стимулировать ангиогенез — то есть воздействовать на механизмы, которые влияют на прогрессирование опухоли. Многие химические соединения в сигаретном дыме токсичны для ресничек бронхоальвеолярного эпителия, вызывают воспаление и способны образовывать свободные радикалы.
- 4** Исследованиями доказано, что курение повышает риск развития рецидивов при некоторых локализациях рака, включая рак головы и шеи, РЛ, рак предстательной железы и мочевого пузыря. Настоятельно рекомендуется отказ от курения перед операцией, так как это снижает послеоперационную смертность. Курение также увеличивает токсичность лучевой терапии при раке различных локализаций. Сегодня известны две разновидности РЛ, которые развиваются, соответственно, у курильщиков (85%) и у никогда не куривших (15%). Из 1,37 млн людей, ежегодно умирающих от РЛ, в 75% случаев эти смерти связаны с курением. В то же время около 400 тыс. случаев смерти в год приходится на никогда не куривших. Новые эпидемиологические данные свидетельствуют, что существует отдельная форма заболевания (РЛ, не ассоциированный с курением) с характерными специфическими генетическими молекулярными аномалиями.
- 5** Еще в 1879 г. была обнаружена высокая частота заболеваемости РЛ у рабочих Шнеебергских урановых рудников в Германии. Рудники были закрыты. В СССР уран в рудниках, входящих в систему ГУЛАГ, добывали до 1952 г., но связь между радоном и РЛ признали только в 1960 г. Асбест относится к канцерогенам Ia класса по классификации МАИР. Люди могут подвергаться воздействию асбеста как на рабочем месте, так и дома. Хронические отравления происходят при добыче и переработке асбеста, а также на производствах при непосредственном контакте с ним. Загрязнение воздуха в производственных и домашних помещениях является фактором риска развития профессионального и бытового РЛ.

Большинство онкологических заболеваний не относятся к наследственному раку и развиваются из предраковых форм заболеваний. Генетически передается лишь наследственная предрасположенность к раку. Но существуют и наследственные синдромы, такие как наследственный рак молочной железы, яичника, желудка, толстого кишечника, меланомы и РЛ. Установлено, что склонность к курению и РЛ может передаваться по наследству, «сцепленно». У таких людей вероятность развития заболевания остается высокой, независимо от количества выкуранных в день сигарет. В этих случаях необходим полный отказ от курения.

- 6** Семейная история увеличивает риск развития РЛ у родственников первой линии родства (мать, отец, брат, сестра) на 50%. Это означает, например, что без семейного анамнеза РЛ заболеют примерно 2 из 100 человек, а с семейным анамнезом — 4 из 100. Однако это отнюдь не значит, что человек обязательно заболеет. Риск возрастает, если заболевают брат или сестра, а не родители. Риск резко возрастает, если человек с семейной историей рака (первая линия родства) курит или является пассивным курильщиком. При наличии семейной истории РЛ можно пройти медико-генетическое консультирование и определить (по анализу периферической крови или букальному эпителию) мутации высокпенетрантных генов, ассоциированных с этим заболеванием. Однонуклеотидные полиморфизмы в определенных локусах некоторых генов — 15q24-25 (CHRNA3, CHRNA5, CHRNB4), 6p21.33, 5p15.23 — имеют некоторую связь с риском развития РЛ.

Сегодня доступны методы быстрого радиологического диагноза (КТ) для обнаружения «больших» и «малых» образований в легких. КТ даже начали использовать в режиме скрининга, что повысило частоту обнаружения легочной патологии.

- 7 Перед началом лечения онкологического больного необходима морфологическая верификация процесса. Без этого обсуждать план лечения нельзя – терапия пациентов с НМРЛ (и его морфологическими подтипами) и мелкоклеточным РЛ имеет существенные различия. Поскольку опухоль периферическая (верхняя доля правого легкого), бронхоскопия с целью верификации процесса будет неэффективной. В данном случае выполняется трансторакальная КТ-биопсия. После морфологической верификации диагноза выполняется КТ брюшной полости, МРТ головного мозга, ПЭТ-сканирование (крайне желательно, но в нашей стране труднодоступно) или сканирование костей. При отсутствии метастазов (I или II стадии) выполняется операция. К сожалению, согласно существующему в Украине алгоритму, не всегда проводятся все дооперационные диагностические мероприятия. В периферических онкологических диспансерах не менее 50% больных с клинико-радиологическим диагнозом «рак легкого» начинают лечить без дооперационного гистологического подтверждения диагноза. Кроме верификации опухолевого процесса (необходимой с медицинской и юридической точек зрения) предиктивное значение имеют морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические тканевые маркеры. Из-за того что процесс получения дооперационного биопсийного материала достаточно сложен, а количество тканей опухоли, полученных с помощью бронхоскопической или трансторакальной биопсии, ограничено, в каждом медицинском учреждении должна быть разработана собственная мультидисциплинарная стратегия для работы с биоптатами или образцами гистологического исследования. Цель этой программы – рациональное использование материала не только для постановки диагноза, но и для проведения молекулярных исследований.
- 8 Все предложенные варианты возможны к применению.
- 9 Адьювантная ХТ на основе платины улучшает выживаемость после радикальной резекции опухоли только у больных со II и III стадиями НМРЛ (то есть при категории N+). Пациенты с I стадией НМРЛ не получают преимуществ от адьювантной ХТ. В исследовании JBR-10 было сделано предположение, что пациенты с размером опухоли >4 см также могут получать пользу от адьювантной ХТ.
- 10 Метаанализ (LACE), включающий около 4500 пациентов, участвовавших в 5 крупных клинических испытаниях, показал, что только дуплет на основе платины увеличивает 5-летнюю общую выживаемость на 5%. Наибольшую пользу от адьювантной терапии наблюдали у больных со II и III стадиями НМРЛ.
- 11 Стандартом лечения местнораспространенного неоперабельного НМРЛ является одновременная комбинированная химиолучевая терапия на основе цисплатина и эпопозиды. Консолидирующая терапия с доцетакселом приводит к повышенной токсичности без улучшения выживаемости по сравнению с одновременной химиолучевой терапией без консолидации (III фаза исследования Oncology Group – HOG). При консолидации эрлотинибом (гефитинибом) после завершения основного курса ХТ цисплатином и эпопозидом наблюдалась более низкая выживаемость больных, чем при приеме плацебо (Southwest Oncology Group – SWOG). Профилактическое облучение головы хотя и снижает частоту метастазов в головном мозге у пациентов с III стадией заболевания, но не улучшает общей выживаемости. В настоящее время нет достаточных доказательств, позволяющих рекомендовать профилактическое облучение головы пациентам с III стадией НМРЛ. Обычная терапевтическая практика в Украине (за редким исключением) предполагает проведение не параллельной, а последовательной химиолучевой терапии (из-за возможной токсичности), но это ухудшает результаты лечения.
- 12 При поздних нерезектабельных стадиях НМРЛ особую актуальность приобретают таргетные препараты – ингибиторы тирозинкиназы, – которые назначаются на основании персонализированного подхода. Мутации *EGFR* определяют чувствительность к эрлотинибу и гефитинибу. Мутации *KRAS* определяют резистентность к этим ингибиторам тирозинкиназы. Транслокации *EML4-ALK* (слияние) определяют чувствительность к кризотинибу. При плоскоклеточном раке амплификация *FGFR1* и мутации *DDR2* определяют чувствительность к дазатинибу. Мутации T790M в гене *EGFR* определяют показания к назначению осиметиниба после развития резистентности к ингибиторам тирозинкиназы I поколения. Экспрессия мембранного рецептора PD-L1 >1% определяет показания к терапии НМРЛ с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек, которым является пембролизумаб.
- 13 Для больных метастатическим НМРЛ неплюскоклеточной дифференциации в качестве ХТ следует рассматривать комбинации цисплатина, пеметрекседа, карбоплатина, паклитаксела и бевацизумаба. Для больных метастатическим НМРЛ плоскоклеточной дифференциации следует рассмотреть комбинацию карбоплатина и паклитаксела.

Добавление к ХТ эрлотиниба не улучшает выживаемость, по сравнению с применением только ХТ.

- 14 Несколько рандомизированных исследований показали, что продолжение ХТ дуплетом на основе платины после 4 курсов не улучшает выживаемости больных метастатическим НМРЛ. Если у пациента во время первой линии терапии развивается токсичность, наиболее разумно задержать лечение второй линией до начала прогрессирования заболевания. Для второй линии терапии используют доцетаксел, эрлотиниб, пембролизумаб в качестве иммунотерапии и пеметрексед. Эрлотиниб показывает наилучшие результаты у пациентов с активирующими мутациями в тирозинкиназном домене *EGFR*. Пембролизумаб, являясь наиболее эффективным современным препаратом иммунотерапии, назначают при статусе PD-L1 >1%. Наилучшим выбором для пациентов со стабилизацией заболевания, хорошим PS и при отсутствии токсичности от терапии первой линии является поддерживающее лечение (пеметрексед или бевацизумаб), которое увеличивает общую выживаемость больных метастатическим НМРЛ. Наиболее подходящим вариантом для данной больной является пеметрексед или комбинация пеметрексед + бевацизумаб.
- 15 Витамин B₁₂ и фолиевая кислота могут существенно снизить гематологическую токсичность, обусловленную пеметрекседом. Кроме гематологической токсичности, эта комбинация снижает риск развития мукозита, сыпи на коже, анорексии, усталости и гастроинтестинальной токсичности. Витамин B₁₂ и фолиевая кислота должны назначаться за 1 неделю до ХТ пеметрекседом и продолжаться в течение 21 дня после ее окончания. К сожалению, в Украине поддерживающая терапия пеметрекседом не является распространенной терапевтической опцией.
- 16 В нескольких проспективных рандомизированных клинических испытаниях были отмечены лучшие показатели ответа и выживаемости без прогрессирования у пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы при наличии активирующей мутации в домене тирозинкиназы *EGFR* (делеция в экзоне 19 или наличие точечной мутации L858R в экзоне 21). В этих исследованиях не было показано улучшения общей выживаемости. Также не было показано улучшения при комбинации ингибиторов тирозинкиназы с ХТ.
- 17 Для больных с местнораспространенным НМРЛ лучшей лечебной стратегией является одновременная параллельная (а не последовательная!) химиолучевая терапия. Проведения только ХТ без облучения недостаточно, поскольку сама по себе ХТ применяется лишь с целью паллиативного лечения при метастатической стадии заболевания, то есть для данного больного (M0) не подходит.
- 18 Приобретенная устойчивость к кризотинибу может быть обусловлена вторичными мутациями в *ALK*, амплификациями *ALK* или активацией обходных сигнальных путей – *EGFR*, *KIT* и т.д. Независимо от механизма резистентности, в случае прогрессирования на кризотинибе безопасной и эффективной является терапия с помощью анти-*ALK* ингибитора второго поколения – церитиниба. До последнего времени нет данных о сравнении церитиниба и ХТ после прогрессирования на кризотинибе (то есть не исключено проведение ХТ). При медленном олигометастатическом прогрессировании можно также использовать методы локальной абляционной терапии.
- 19 У пациентки диагностирована опухоль Панкоста. Одновременная химиолучевая терапия приводит к полному патологическому ответу у 50% больных. R0-резекция после одновременной химиолучевой терапии возможна у 90% больных (Intergroup trial 0160). Поэтому наилучшей лечебной тактикой при опухолях подобной локализации является комплексное лечение: одновременная параллельная химиолучевая терапия (платиновый дуплет, например, цисплатин–эпопозид) с последующей R0-резекцией опухоли. Если пациенту не показано хирургическое лечение, возможно использование не одновременной, а последовательной химиолучевой терапии. Лучевая терапия как единственная опция возможна для облегчения симптомов у пациентов, которым планируется проведение паллиативной терапии.
- 20 Активирующие мутации *EGFR* при НМРЛ происходят почти у 10% онкологических пациентов. Наиболее распространенными активирующими мутациями *EGFR* являются делеции в экзоне 19 и точечная мутация в экзоне 21 (L858R). Они значительно чаще встречаются у никогда не куривших азиатских женщин (50%). Мутации *EGFR* определяют ответ на терапию ингибиторами тирозинкиназы, однако у пациентов в конечном итоге развивается устойчивость к этим препаратам. Более чем у 50% (по некоторым данным – 75%) больных причиной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы является приобретенная вторичная мутация T790M. *MET*-амплификация, активация других пролиферативных путей, трансдифференцировка опухоли в мелкоклеточный

РЛ представляют собой значительно более редкие механизмы резистентности.

- 21 Частота *ROS1*-транслокаций у всех пациентов с НМРЛ составляет примерно 1-2%. Кризотиниб показал активность в этой подгруппе больных с частотой ответа 72%.

Сегодня благодаря огромным достижениям иммунобиологии наряду с химио- и таргетной терапией активно развивается новое направление терапевтической онкологии – иммунотерапия рака. На рубеже XX-XXI столетий стало окончательно ясно, что иммунная система может как подавлять пролиферацию раковых клеток, так и стимулировать ее. Взаимоотношения иммунной системы и опухоли выражаются формулой 3E – Equilibrium (равновесие), Elimination (элиминация), Escape (ускользание). Новая терапевтическая стратегия получила название «иммуноредактирование рака». В дальнейшем появились противоопухолевые моноклональные антитела, adoptивная иммунотерапия LAK-клетками, интерфероны и интерлейкины, дендритные вакцины и, наконец, ингибиторы контрольных иммунных точек checkpoint (в том числе анти-CTLA4 и анти-PD-1 антитела).

Обсуждение результатов завершено клинического исследования KEYNOTE-024, посвященного иммунотерапии НМРЛ с помощью анти-PD-1 антитела пембролизумаба, вызвало на ESMO 2016 настоящий ажиотаж. Аббревиатура клинического исследования, которая переводится как «основной принцип», «преобладающий тон», говорит сама за себя.

Эффективность иммунотерапии пембролизумабом зависит от уровня экспрессии PD-L1 в клетках опухоли. По результатам исследования KEYNOTE-024, у 66% больных НМРЛ выявлена экспрессия PD-L1 >1%, и у 30% пациентов – PD-L1 >50%.

Сегодня пембролизумаб рекомендован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и входит во все клинические рекомендации, в том числе и европейские (ESMO), где показан в первой линии терапии НМРЛ у пациентов с экспрессией PD-L1 >50%. В Украине пембролизумаб сейчас зарегистрирован с показанием к применению во второй линии терапии НМРЛ с экспрессией PD-L1 >1%.

Перспективы иммунотерапии при НМРЛ велики. Во-первых, лишь небольшая часть онкологических пациентов имеют онкогенные мутации *EGFR* и *ALK*, а во-вторых, в большинстве случаев опухоли, имеющие подобные мутации, становятся резистентными к терапии ингибиторами тирозинкиназы в течение 10-12 мес.

- 22 На тактику лечения больных НМРЛ влияет не только морфологический фенотип и наличие активирующих мутаций *EGFR* и *ALK*, но также возраст, коморбидность и соматический статус. Согласно рекомендациям ESMO (2016), у пациентов >70 лет с PS<3 и карциномой плоскоклеточной дифференциации в качестве первой линии применяются 4-6 циклов ХТ дуплетом с карбоплатином или монотерапия одним агентом (гемицитабин, винорелбин, доцетаксел). У пациентов <70 лет с PS=0 и PS=1 возможно применение более агрессивных схем ХТ (варианты ответов 1-3). У больных с плохим соматическим статусом (PS=3 и PS=4) применяется наилучшая симптоматическая терапия.

Пациенту из предложенной клинической задачи наиболее подходит вариант дуплета с карбоплатином или монотерапия 4-6 циклов.

- 23 После прогрессирования на фоне терапии первой линии у пациентов с плоскоклеточным раком легкого тактика лечения зависит от соматического статуса и уровня мембранной экспрессии рецептора PD-L1.

Поскольку у данного пациента соматический статус не превышает 3 (PS=2), ему можно продолжить противоопухолевую терапию (симптоматическое лечение проводится у больных с PS=3 и PS=4).

Все три варианта лечения возможны, однако даже при относительно низкой экспрессии рецептора PD-L1 (в данном случае 5%) наиболее предпочтительным вариантом будет иммунотерапия пембролизумабом.

Терапия второй линии эрлотинибом при отрицательном статусе *EGFR* возможна, однако ее эффективность не будет высока. Терапия доцетакселом у пожилого пациента будет токсичной.

- 24 Локальная абляционная терапия + продолжение терапии эрлотинибом возможно, но только при олигопрогрессировании (у данной пациентки прогрессирование системное).

Применение осиметиниба во второй линии терапии пациентов с *EGFR* мутированной аденокарциномой является стандартом лечения при появлении новой мутации T790M *EGFR* в экзоне 20 (в представленном случае зарегистрирована новая точечная онкогенная мутация *EGFR*, но не T790M). Это исключает возможность терапии осиметинибом.

При отсутствии новой мутации T790M *EGFR* в экзоне 20 возможна терапия платиной, однако предпочтительной опцией при положительном статусе PD-L1 (>5%) является пембролизумаб.

Издатели и автор статьи будут благодарны за возможные замечания, уточнения и дискуссию.

16 февраля в Киеве состоялся научно-практический семинар на тему «Молекулярное профилирование как шаг к персонализации лечения онкологических заболеваний», в котором приняли участие около 100 онкологов из разных регионов Украины. В Украине молекулярное профилирование может быть проведено благодаря сотрудничеству компании Амакса Украина (Украинское подразделение компании Amaha Pharma) с лабораторией Caris (США).

Молекулярное профилирование рака в арсенале украинского онколога

Изменяя подход к лечению и прогноз для конкретного пациента



Специально для участия в семинаре Украину посетил один из мировых экспертов в области молекулярного профилирования, медицинский онколог и гематолог Saint Barnabas Medical Center и Saint Joseph's Healthcare System Игорь Генкин. Он отметил, что для принятия правильных клинических решений онколог должен располагать наиболее целостной картиной биологических особенностей опухоли.

Бурное развитие молекулярной диагностики породило персонализированный подход, в реализации которого помогает молекулярное профилирование. Это тот самый случай, когда фундаментальная наука приходит на помощь рутинной клинической практике.

По словам докладчика, из всех доступных в мире систем персонализированной диагностики рака наиболее всеобъемлющей является молекулярное профилирование Caris Molecular Intelligence. При анализе каждого образца применяется около 60 тестов с использованием методов иммуногистохимии, полимеразной цепной реакции и секвенирования генов. По объему и надежности проводимых исследований, а также ориентированности на удобство врачей и пациентов Caris существенно превосходит потенциальных конкурентов.

Статус всех онкомаркеров, включенных в диагностическую панель, в объединенном виде формирует уникальный молекулярный профиль опухоли. Молекулярное профилирование позволяет прогнозировать чувствительность опухоли к цитостатикам, таргетной и иммунотерапии, а также эффективность тех или иных комбинаций лекарственных средств.

Лечащий врач получает подробный отчет, содержащий как сведения о наиболее подходящем лечении, так и перечень препаратов, которые будут неэффективными или эффективность которых сомнительна. Отчет составляется с учетом истории болезни пациента, содержит краткий обзор клинических публикаций и информацию о возможности включения пациента в международные клинические исследования, набор участников в которые открыт на момент получения данных из лаборатории Caris.

Молекулярное профилирование можно рекомендовать пациентам с солидными опухолями, в особенности когда больной перенес несколько предшествующих линий терапии, все стандартные методы лечения исчерпаны или врач затрудняется в выборе метода лечения. Молекулярное профилирование очень важно для определения терапевтической стратегии при редких онкологических заболеваниях, для которых отсутствуют стандарты лечения либо неизвестно происхождение опухоли. Последние являются основанием для раннего проведения исследования.

Докладчик обсудил с коллегами реальные клинические случаи из своей практики, когда молекулярное профилирование в корне изменило подходы к лечению.

Пациентке 67 лет с IV стадией HER2-негативного рака молочной железы (РМЖ) и прогрессией после четырех стандартных линий химиотерапии (ХТ) в июле 2016 г. было проведено молекулярное профилирование. При анализе всех биомаркеров опухоли установлено, что из существующих химиопрепаратов наибольшие шансы на успех терапии может обеспечить гемцитабин, что в принципе неудивительно: данный препарат входит в стандарты и применяется при РМЖ. Абсолютной неожиданностью стало выявление у пациентки с HER2-негативным РМЖ, нечувствительным к трастузумабу, другой специфической мутации в гене *HER*, которая является мишенью для воздействия экспериментальной молекулы – нератиниба. Этот ингибитор тирозинкиназы в настоящее время близок к утверждению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). Несмотря на то что коммерчески этого препарата не существует на мировом фармацевтическом рынке, в рамках программы расширенного доступа FDA (compassionate use) он может быть официально предоставлен производителем для использования конкретными пациентами. Основанием для такого решения являются результаты молекулярного профилирования. Таким образом, с августа прошлого года пациентка получает нератиниб, и ответ на лечение сохраняется.

И. Генкин подчеркнул, что участие в программе расширенного доступа на основе результатов молекулярного профилирования не является научной фантастикой и реально в том числе для пациентов из Украины. Большинство производителей экспериментальных молекул – транснациональные корпорации, имеющие представительства по всему миру и способные обеспечить индивидуальную доставку продукта.

Он также обсудил результаты молекулярного профилирования рака поджелудочной железы у молодой пациентки, которая в первой линии терапии получала гемцитабин. Хотя рак поджелудочной железы не самое редкое онкологическое заболевание, но единого стандарта его лечения не существует. Тест Caris Molecular Intelligence позволил выявить наличие *BRCA*-мутации, что неожиданно, поскольку в семейном анамнезе у женщины не было случаев онкологических заболеваний. В отчете в качестве наилучшей

терапевтической опции был указан PARP-ингибитор олапариб, который без молекулярного профилирования даже не рассматривался бы как допустимый вариант лечения. С сентября 2016 г. пациентка успешно проходит лечение этим препаратом.

Результаты молекулярного профилирования – достаточное основание для врача, чтобы назначить пациенту препарат, который не входит в стандарты лечения опухолей этой локализации.

В то же время, если в список рекомендуемых вариантов входят препараты, принимавшимися пациентом в предшествующих линиях терапии, их назначение обычно нецелесообразно, ведь заболевание прогрессировало.



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Ковалев продолжил обсуждение персонализированного подхода в онкологии.

По его словам, рассуждения специалистов о персонализированном лечении рака часто напоминают рассуждения о семейных ценностях: все понимают, о чем идет речь, но вкладывают в это разный смысл. Важно следующее: в постгеномной эре онкологический диагноз и последующее лечение все больше зависят от результатов молекулярно-генетической диагностики. Гетерогенность опухолей продолжает активно изучаться, только люминальный РМЖ сегодня подразделяют на 10 молекулярных подтипов. Известна гетерогенность клеток внутри одной опухоли и молекулярно-генетические различия между разными ее метастазами. Для клинициста важно то, что разные молекулярно-генетические подтипы различаются по клиническому течению, и терапевтическое воздействие на них также должно различаться.

Эмпирическое назначение биологических препаратов невозможно; но и эмпирическая ХТ отходит в прошлое, ведь «даже в правильной дозировке она является ядом». Еще в 1977 г. Джеймс Уотсон сказал о ней: «Мы так отравим атмосферу в первом акте, что ни одному приличному человеку не захочется досматривать пьесу до конца».

Сегодня известно, что прогноз при лечении онкологического заболевания определяют три составляющие: стадия TNM, биология опухоли, назначаемое лечение. Молекулярно-генетическое профилирование напрямую связано с двумя из них.

Характеристики опухоли в процессе лечения постоянно меняются. Фактически больной погибает не от того рака, который выявлялся в дебюте заболевания, а от другого. Изменение популяций опухолевых клеток происходит в соответствии с законами экологии, описывающими динамику популяций любых живых существ на планете.

Проллиферируя, опухоль реализует г-стратегию размножения живых организмов, которая проявляется в быстром росте численности и непрерывной рождаемости (хотя потомство часто недолговечно). Эволюция

Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

CARIS MOLECULAR INTELLIGENCE
ENABLING PRECISION MEDICINE

Амакса Фарма представляє найбільш комплексний біомаркерний аналіз пухлин у світі*

- » Клінічно значимі біомаркери виявлені в 95% випадків
- » Клінічна база даних - більше 120 тисяч наукових публікацій
- » Мультитехнологічний метод визначає 55 асоціацій «лікарський засіб/ціль»
- » Складені профілі більше 70 000 пухлин

www.ua.amaha-pharma.com
www.caris-amaha.com
www.carislifesciences.com

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

раковых клеток тесно взаимосвязана с изменениями микроокружения так же, как эволюция других живых организмов – с состоянием окружающей среды. Гипотетически знание общих механизмов массового вымирания биологических видов способно помочь ученым разработать новые принципы терапии рака, основанные на теории эволюции. Все массовые вымирания живых организмов на планете были следствием воздействия сразу нескольких внешних факторов и сопровождались глобальными изменениями среды обитания, причем стрессовые условия сохранялись в течение многих поколений. Оставшиеся в живых биологические виды не были доминирующими до начала вымирания. Максимально устойчивыми к вымиранию оказались быстро воспроизводящиеся виды, использующие разнообразие ресурсов для поддержания своей жизнедеятельности, способные мигрировать и выживать в разных условиях – то есть обладающие характеристиками, присущими раковым клеткам.

Экстраполируя на онкологию закономерности вымирания биологических видов, можно утверждать: для успешной элиминации опухоли необходима продолжительная комбинированная терапия, которая воздействует как на опухолевую клетку, так и на ее микроокружение. Кроме того, начиная лечение, врач никогда не сможет предсказать, какой именно клон клеток в конечном итоге станет причиной смерти больного.

Персонализация лечения, основанная на выявлении предиктивных онкомаркеров, – направление, которое скоро займет лидирующие позиции во всем мире. Каждый цитостатик или таргетный препарат имеет в клетке свою молекулярную метку-онкомаркер. Известны онкомаркеры, наличие которых прогнозирует ответ на терапию, а также онкомаркеры, наличие которых связано с отсутствием пользы от конкретного вида лечения. Молекулярное профилирование позволяет ответить на вопрос, как лечить пациента, когда стандартные методы терапии не увенчались успехом, либо когда стандарт терапии для этого заболевания не установлен.

Молекулярное профилирование не показано в адъювантном режиме, и тогда, когда речь идет о первой линии терапии пациентов с метастатической химиочувствительной опухолью, но приобретает огромное значение при агрессивных опухолях, редких опухолях, стандарты лечения которых не установлены, а также прогрессирующих опухолях с развившейся резистентностью к стандартным методам. Если задача ХТ – убить опухоль, а задача опухоли – выжить, то задача молекулярного профилирования – выяснить, какой именно механизм позволяет опухоли прогрессировать, уклоняясь от воздействия стандартных методов лечения, и какой препарат позволит «обойти» эти механизмы резистентности.

Лаборатория Caris проводит молекулярное профилирование, основанное на мощной доказательной базе. При разработке диагностической панели экспертами проанализировано более 120 тыс. научных публикаций. Параллельно лаборатория Caris провела молекулярное профилирование свыше 85 тыс. солидных опухолей при более чем 150 разных типах рака на предмет выявления предиктивных биомаркеров, влияющих на течение онкологического заболевания и клинический результат. Связь с чувствительностью к лекарственным препаратам у 96% биомаркеров, входящих в диагностическую панель, имеет уровень доказательности 1 или 2.

Проведение клинических исследований в области персонализированной терапии рака потребовало от ученых решения целого ряда проблем, связанных с изменением дизайна. Обычный дизайн невозможен, когда речь идет о редких мутациях. Так, мутация/амплификация *EGFR1* при РМЖ присутствует у 10% больных, а *AKT1*-мутация – у 4%, то есть для включения репрезентативной выборки в клиническое исследование необходимо обследовать более 8 тыс. пациентов в первом случае, и 10 тыс. – во втором. Таким образом, развитие персонализированной терапии предполагает новый дизайн исследований. Например, Basket trials включают пациентов с аналогичным мутационным статусом опухоли, независимо от ее первичной локализации. Дальнейшее изменение исследовательской парадигмы движется в сторону проведения N-of-1-trials, при которых пациент выступает в роли собственного контролера. Именно этот принцип применялся в исследовании Bisgrove Study. Исследование охватило пациентов 9 онкологических центров США; в него вошли 66 больных с опухолями разных локализаций, которые ранее перенесли от 2 до 6 линий ХТ, но заболевание прогрессировало. Всем пациентам было проведено молекулярное профилирование Caris и назначено дальнейшее лечение в соответствии с его результатами. Как выяснилось, персонализированный подход позволил увеличить выживаемость до прогрессии на 44% у больных РМЖ, на 36%

Молекулярное профилирование как руководство к действию

По завершении конференции нам удалось пообщаться с экспертами в неформальной обстановке. В эксклюзивном интервью нашему изданию Игорь Генкин рассказал о своем видении молекулярного профилирования в настоящем и будущем, о собственном клиническом опыте и многом другом.

Расскажите о сфере своих научных интересов.

– Моя сфера деятельности напрямую связана с персонализированным лечением рака, поэтому я назначаю тестирования в целом чаще, чем многие другие онкологи в США. Начиная с 2008 г., то есть вот уже более 8 лет, я использую в своей клинической практике результаты молекулярного профилирования – то, что мы сегодня называем Caris Molecular Intelligence.

К настоящему времени проведены два объемных клинических испытания, посвященных изучению влияния молекулярного профилирования Caris на итоги лечения пациентов с раком яичника или редкими опухолями; результаты этих исследований представлены на конгрессах ASCO и ESMO в 2013 и 2014 гг. соответственно. В регистрации результатов этих исследований мне довелось принимать непосредственное участие. Важно, что выживаемость пациенток с раком яичника, которые получали лечение только в соответствии с результатами молекулярного профилирования, была достоверно выше, чем в группе сравнения: эта разница составила около 12 мес. Ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с редкими опухолями показал похожие результаты. Кроме того, в ходе исследований выяснилось, что молекулярное профилирование приводит к изменению или модификации лечения как минимум в 30% случаев.

Молекулярные профили разных метастатических очагов могут существенно различаться, известно явление молекулярной гетерогенности первичной опухоли. Как это влияет на результаты молекулярного профилирования и особенности проведения биопсии для теста?

– При множественном метастазировании мы можем взять биопсию нескольких опухолевых очагов и будем исходить из того, что остальные тоже отреагируют на лечение, рекомендуемое по результатам молекулярного профилирования. В целом при взятии биопсии предпочтение следует отдавать клинически значимым и наиболее быстро растущим опухолевым очагам. При одновременном выявлении первичной опухоли и метастазов их ткани могут быть отправлены на анализ одновременно: это представляет интерес как с клинической, так и с научной точки зрения и не влияет на стоимость теста. Если первичная опухоль и метастазы возникли в разное время, наибольший интерес для анализа представляют метастазы, причем те очаги, которые возникли позднее.

Если есть возможность выбрать, отправлять на анализ операционный материал или ткани, полученные в ходе кор-биопсии, – первый вариант, безусловно, предпочтительнее (но и второй вполне

допустим, если подтверждено наличие опухолевых клеток в биоптате).

Проводится ли повторно молекулярное профилирование опухоли? Например, если у пациента развился рецидив спустя продолжительное время?

– Концептуально такое решение вполне возможно. Оно целесообразно, когда имеются основания подозревать, что молекулярный профиль опухоли изменился, а биопсия технически осуществима и размер очага позволяет получить достаточное количество материала для тестирования. В моей клинической практике был один случай повторного молекулярного профилирования, и результаты двух исследований несколько различались. В целом я рекомендую проводить молекулярное профилирование в тех случаях, когда предполагаю, что его результаты способны повлиять на подход к лечению и что изменить для пациента.

В реалиях США – кто принимает решение о назначении пациенту молекулярного профилирования? Кто финансирует это обследование?

– Решение принимает клинический онколог/гематолог; очень редко такое обследование назначает хирург, гинеколог, уролог или другие специалисты. Оплату молекулярного профилирования обычно осуществляет страховая компания. В данный момент это относительно доступная процедура в нашей стране.

В каком направлении происходит развитие молекулярного профилирования?

– С самого начала и до настоящего времени молекулярное профилирование развивалось в соответствии с прогрессом онкологической науки и практики. Методы лекарственной терапии рака эволюционируют, и параллельно развиваются методы диагностики. Например, после появления препаратов – ингибиторов иммунных контрольных точек в стандартную диагностическую панель было добавлено определение общего мутационного уровня опухоли. Известно, что повышенное количество мутаций в опухолевых клетках соответствует большей ее иммуногенности и является предиктором ответа на иммунотерапию.

Каковы же реалии в Украине? Об этом нам рассказал профессор Алексей Ковалев.

Кто должен рекомендовать молекулярное профилирование пациентам в Украине?

– Назначать обследование может лечащий врач: клинический онколог, химиотерапевт, но не хирург. Чтобы правильно воспользоваться результатами молекулярного профилирования, необходимо клиническое мышление, глубокие

познания и опыт. Следует учитывать, что онкологических больных в нашей стране оперируют не только онкохирурги, но и хирурги общелечебной сети, познания которых в области биологии рака ограничены. Это проблема, о которой мы много говорим. В любом случае хирург – всегда участник мультидисциплинарной команды, в которую входит химиотерапевт, и именно этот специалист должен назначать адъювантную терапию и дополнительные обследования. Все подходы к лечению онкологических больных прописаны в соответствующих стандартах, они опубликованы и имеют характер приказа Министерства здравоохранения Украины. Лечение должно осуществляться в пределах стандартов; чтобы выйти за эти пределы, необходимы четкие основания – в частности, результаты молекулярного профилирования. Этим должны заниматься специалисты, иначе можно одновременно скомпрометировать идею персонализированного подхода и вместо оказания пациенту помощи навредить ему.

Как поступать специалистам, которые еще не имеют опыта его использования?

– Очевидно, что химиотерапевты, которые услышали эту информацию на конференции и прочли статьи, еще не могут считаться специалистами в молекулярном профилировании. Это относительно новая услуга. Компания Амакса Украина (Amata Pharma) помогает украинским специалистам связаться с консультантами по всему миру. Грамотно рассказать о том, в каких случаях целесообразно проводить молекулярное профилирование, и главное – как руководствоваться его результатами, могут практикующие врачи, имеющие опыт в его использовании, такие как И. Генкин. Подобные консультации не представляют проблемы. В то же время есть надежда, что спустя некоторое время подход к лечению онкологических больных в Украине будет полностью персонализированным.

Хотелось бы подчеркнуть: молекулярное профилирование всецело отвечает требованиям современной онкологии. В пакет документов, которые получает врач, помимо рекомендаций о выборе препаратов входит список всех клинических исследований, проводящихся в мире с участием этих препаратов. Если рекомендуемое лекарственное средство не зарегистрировано в Украине, пациент может быть включен в зарубежное исследование и лечиться в другой стране. Так, одна из моих пациенток поехала в Страсбург, где получала бесплатное лечение как участник клинического испытания. В этом контексте молекулярное профилирование – шаг в сторону интеграции мирового медицинского пространства.

Подготовила Катерина Котенко

Молекулярное профилирование рака в арсенале украинского онколога

Изменяя подход к лечению и прогноз для конкретного пациента

Продолжение. Начало на стр. 26.

у больных колоректальным раком, на 20% у больных раком яичника и на 16% у больных с другими опухолями.



Какова же ситуация в Украине? На этот вопрос ответил в своем выступлении **старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения химиотерапии солидных опухолей Национального института рака (НИР), кандидат медицинских наук Сергей Анатольевич Лялькин**. Он представил клинический случай из своей практики, когда молекулярное профилирование помогло существенно повлиять на продолжительность и качество жизни пациентки. В сентябре 2015 г. по направлению из другого учреждения в НИР обратилась женщина 1958 г.р. после длительного онкологического лечения.

В 2008 г. у нее была выявлена опухоль левой молочной железы стадии Пс, которая по результатам трепанобиопсии определялась как трижды негативный РМЖ (ТНРМЖ). Пациентка прошла неoadъювантную ХТ с последующей мастэктомией, ИГХ-исследование после операции не проводилось. В адъювантном режиме применялась лучевая терапия (ЛТ). Спустя 12 мес возник локальный рецидив, который удалили хирургически с последующей ЛТ. Проведенное ИГХ-исследование подтвердило ТНРМЖ, хотя уровень Ki-67 был снижен. В августе 2013 г. заболевание прогрессировало в виде множественных метастазов, начата паллиативная ХТ таксанами и препаратом платины; после пролонгации заболевания назначена схема МММ (митомидин, митоксантрон, метотрексат), которая отменена после 2 блоков из-за кардиотоксичности. С апреля по сентябрь 2014 г. пациентка получала гемцитабин, после прогрессирования – монотерапию

капецитабином и далее винорелбин в сочетании с препаратом платины. С каждой линией терапии периоды стабилизации заболевания становились все менее длительными.

На момент обращения в НИР женщина перенесла 7 линий ХТ (включая неoadъювантное лечение) и жаловалась на слабость, кашель, одышку; у нее обнаруживались многочисленные метастатические очаги на коже, в подкожной клетчатке, легких, костной ткани, а также начинающийся асцит и плеврит, который не уменьшался после эвакуации экссудата.

В связи с отсутствием идей о дальнейших вариантах лечения пациентке было предложено молекулярное профилирование, для которого выполнена эксцизионная биопсия новых метастатических очагов. С.А. Лялькин отметил, что поначалу сомневался в целесообразности такого подхода, ведь за время, которое занял тест, состояние пациентки стремительно ухудшилось. Результаты теста развеяли сомнения в его целесообразности: опухоль, ранее диагностированная как ТНРМЖ, характеризовалась высоким уровнем экспрессии рецепторов эстрогена. В группу рекомендованных Caris опций вошли все препараты для эндокринной терапии, из цитостатиков – только таксаны. Назначившись ранее гемцитабин, препараты платины и антрациклины оказались неподходящими.

Исходя из результатов молекулярного профилирования, пациентке был назначен экземестан (25 мг/сут). Обследование спустя несколько месяцев продемонстрировало значительное уменьшение количества и размеров метастатических очагов на коже, снижение отека грудной стенки; спиральная компьютерная томография показала уменьшение выпота в плевральной полости и отсутствие асцита. Метастазы в костях и легких не претерпели изменений. По критериям RECIST констатирована стабилизация заболевания.

В августе 2016 г. отмечено прогрессирование в виде появления новых очагов на коже при общем удовлетворительном состоянии; экземестан был заменен

тамоксифеном (20 мг/сут) в сочетании с ЛТ на область новых поражений.

В конце декабря 2016 г. зафиксировано прогрессирование в виде увеличения количества метастазов в коже и мягких тканях, канцероматоза брюшины, увеличения выпота в плевральной полости. Общее состояние удовлетворительное (функциональный статус ECOG 1). Пациентке назначен паклитаксел 80 мг/м² еженедельно (1, 8, 15-й дни) с двухнедельным интервалом; к настоящему моменту проведено 2 курса в полном объеме, клинически отмечается стабилизация заболевания, лечение продолжается.

С.А. Лялькин отметил, что молекулярное профилирование позволяет помочь практически бесперспективным больным. Так, продолжительность жизни пациентки с момента обращения в НИР достигает 18 мес при общем удовлетворительном состоянии, хотя ожидаемая ее продолжительность не превышала нескольких недель. Другим важным аспектом является расширение терапевтических опций: при дальнейшем прогрессировании пациентке могут назначаться не использовавшиеся ранее препараты эндокринной терапии, цитостатики, эверолимус.

Обсуждая «загадочное превращение» ТНРМЖ в гормоночувствительный подтип, специалисты сошлись во мнении: трепанобиопсия не могла использоваться для постановки диагноза (по стандартам ТНРМЖ может быть верифицирован только при анализе операционного материала). Наличие даже 1% клеток, экспрессирующих рецепторы эстрогена, свидетельствует о люминальном А подтипе, но именно этих клеток часто не оказывается в трепанобиоптате.

Подготовила **Катерина Котенко**



Новые возможности в диагностике опухолей

Предложен новый биомаркер Vim для оценки эффективности иммунотерапии при меланоме

Исследования показали, что высокий уровень белка Vim, который вырабатывается противоопухолевыми Т-клетками, является предиктором хорошего ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек (антитела к PD-1) у пациентов с метастатической меланомой. У пациентов, ответивших на иммунотерапию, уровень Vim значительно снизился после первых 3 мес лечения. Важно отметить, что измерение Vim позволяет установить наличие или отсутствие противоопухолевого иммунного ответа даже раньше, чем традиционные методы исследования, включая рентгенографию, а также вносит ясность при оценке явления псевдопрогрессирования.

Значение Vim в качестве биомаркера обусловлено его взаимодействием с сигнальным путем PD-1/PD-L1, активация которого участвует в ускользании злокачественных клеток от иммунного ответа. Высокие уровни Vim, вероятно, отражают активное взаимодействие PD-1 с опухоль-ассоциированным лигандом PD-L1. Таким образом, высокий уровень Vim указывает на то, что опухоль защищает себя от иммунной системы посредством PD-1/PD-L1. В то же время снижение его уровня во время лечения позволяет предположить, что на фоне иммунотерапии в популяции Т-клеток успешно блокируется взаимодействие между PD-1 и PD-L1. Необходимо дальнейшее исследование в более крупных группах пациентов с меланомой или другими солидными опухолями (легкие, почки, мочевой пузырь), а также стандартизация анализа.

H. Dong, S.N. Markovic et al., T cell Vim levels reflect responses to anti-PD-1 cancer therapy, 2016.

Секвенирование молекул матричной РНК отдельных клеток позволит оценить их состояние в определенный момент времени

Ученые Массачусетского технологического института (США) разработали портативную технологию, которая может быстро подготовить РНК многих отдельных клеток для одновременного секвенирования. Новая технология, известная как Seq-Well, позволяет с легкостью идентифицировать различные типы клеток, обнаруженные в образцах тканей, изучить их ответ на терапию. Вместо того чтобы выбирать

определенный маркер, секвенирование РНК единичной клетки дает возможность увидеть все, что клетка экспрессирует в данный момент.

Большинство клеток в организме человека экспрессируют лишь часть генов, обнаруженных в их геноме. Эти гены копируются в молекулах матричной РНК – транскриптах, регулирующих создание специфических белков. Профиль экспрессии генов каждой клетки варьирует в зависимости от ее функции. Секвенирование РНК дает возможность типировать клетки, основываясь на модели экспрессии генов. Благодаря этому ученые могут определить функции клеток, в том числе их роль в развитии заболевания, а также ответ на лечение.

Ключ к секвенированию больших популяций клеток – это определение принадлежности РНК транскриптов к той или иной клетке. Ранее разработанная технология для анализа секреции белка из отдельных клеток была адаптирована для быстрого РНК-секвенирования единичной клетки с использованием портативных устройств.

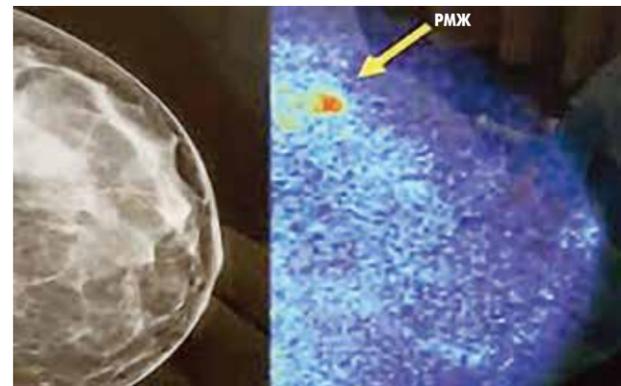
Разработана микросистема, которая может изолировать отдельные клетки и измерять антитела и другие белки, секретлируемые каждой клеткой. Устройство напоминает крошечный лоток для кубиков льда с отдельными отсеками для каждой клетки. Исследователи создали матрицы из нановолокна, каждая из которых захватывает одну клетку. Наноземента в составе матрицы покрыты полупроницаемой мембраной, которая позволяет проходить химическим веществам, необходимым для разрушения клеток, в то время как РНК остается внутри наноструктуры. После связывания РНК удаляется и секвенируется. Seq-Well захватывает и анализирует 10-15% от общего количества транскриптов РНК клетки. Исследовательская группа объединила усилия с учеными из Harvard Cancer Center, чтобы применить эту технологию для открытия новых комбинированных методов иммунотерапии в рамках партнерства Bridge Project.

J.C. Love, A.K. Shalek et al., Seq-Well: portable, low-cost RNA sequencing of single cells at high throughput, 2017.

Молекулярная визуализация молочной железы позволит повысить выявляемость рака

Молекулярная визуализация молочной железы при проведении в сочетании с традиционной маммограммой

позволит выявить рак, который не был обнаружен при обычном исследовании (рис.). При использовании молекулярной визуализации пациенткам вводят индикатор (^{99m}Tc-sestamibi), который маркирует раковые клетки, делая их более видимыми на фоне плотной ткани при анализе результатов исследования. Примерно у половины женщин плотность молочной железы повышена, что затрудняет диагностику посредством маммографии. Исследование эффективности молекулярной визуализации показало, что из 1696 таких женщин у 13 был диагностирован рак молочной железы (РМЖ), тогда как на обычной маммограмме его признаки отсутствовали.



Результаты классической маммографии (слева) и молекулярной визуализации (справа) молочной железы, имеющей плотную структуру

Несмотря на то что такие женщины будут подвержены воздействию большей дозы облучения, результаты исследования показывают эффективность молекулярной визуализации молочной железы в качестве дополнительного инструмента при маммографическом скрининге у женщин с плотной структурой молочной железы.

R.B. Shermis, Breast Cancer Screening With Molecular Breast Imaging for Women With Dense Breast Tissue, 2016.
<http://www.miamiherald.com>

Перевела с англ. **Екатерина Марушко**



В.К. Гаврисюк, д. мед. н., профессор, **О.В. Страфун**, к. мед. н., **Н.В. Брянский**, **В.Е. Иващенко**, **И.В. Лискина**, д. мед. н., **Л.М. Загаба**, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Бронхиолоальвеолярный рак: клиническое наблюдение

Бронхиолоальвеолярный рак (БАР) является редкой первичной злокачественной эпителиальной опухолью легкого: на его долю приходится от 2 до 9% всех первичных форм рака легкого, а среди немелкоклеточного рака легкого БАР составляет от 3 до 4% [1].

БАР является одной из разновидностей высокодифференцированной аденокарциномы легкого, характеризующейся локализацией, как правило, в периферических отделах легкого и внутриальвеолярным ростом без существенного разрушения гистоархитектоники респираторной ткани, а также склонностью к формированию распространенных пневмониеподобных и диссеминированных форм поражения легких [2-4]. Отличительной особенностью БАР является рост опухолевых клеток одним слоем по стенкам терминальных дыхательных путей и альвеол без прорастания стромы, сосудов и плевры. Эта злокачественная опухоль не образует собственной стромы, а использует в качестве нее альвеолярные перегородки [5].

Гистологическая картина БАР характеризуется разрастанием опухолевых клеток, в некоторых случаях с формированием мелких железистых островков и папиллярных структур, которые распространяются пристеночно внутри просвета терминальных бронхов и альвеол на более или менее обширные участки легкого. При этом разрушения межальвеолярных и междольковых перегородок и сосудов не происходит. Это объясняет отсутствие некрозов в центральной части опухоли, что отличает БАР от других гистологических типов рака легкого [6, 7].

Различают локализованную и распространенную формы БАР. Локализованная форма включает одиночные узлы и локальные консолидации, распространенная — множественные узлы и билатеральные диффузные консолидации. Локальные и распространенные консолидации именуют пневмониеподобным вариантом БАР [7].

Согласно гистологической классификации опухолей легких и плевры, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 1999 г. (третье издание), выделяют следующие варианты БАР: 1) немучинозный (неслизеобразующий, неслизепроизводящий); 2) муцинозный (слизеобразующий, слизепроизводящий); 3) смешанный муцинозный и немучинозный, или промежуточный вариант [2].

В ранних стадиях развития БАР его клинические проявления отсутствуют. По мере прогрессирования заболевания появляются кашель с отделением мокроты, одышка, повышение температуры тела, общая слабость. Наиболее характерным симптомом БАР является выделение при кашле большого количества пенистой слизисто-водянистой мокроты — бронхорея (выделение мокроты объемом более 100 мл в сутки) [8, 9]. Описаны случаи БАР с выделением более 9 л мокроты в сутки [7].

При рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) легких около 50% больных БАР демонстрируют наличие солитарного легочного узла, 20% — локальную консолидацию, 20% — билатеральную диффузную консолидацию и 10% — множественные легочные узлы [10].

Узловая форма БАР на рентгенограмме легких имеет вид патологического образования округлой формы, обладающего характерными признаками периферического рака. Образование имеет длинные толстые тяжи, отходящие от опухоли в направлении корня легкого и плевры, а также своеобразную ячеистую (по типу пчелиных сот) структуру, которая обусловлена формированием в строме опухоли большого количества мелких кистозных полостей. Консолидации имеют сходство с пневмонической инфильтрацией и характеризуются сегментарным или долевым уплотнением с нечеткими контурами, при этом размеры пораженной части легкого остаются нормальными. Диссеминированная форма БАР имеет два основных рентгенологических варианта. Первый вариант является более частым и отличается присутствием в легких множественных очагов различной формы с четкими ровными контурами, чаще имеющих крупные и средние размеры. Интерстициальные изменения при этом не отмечаются. Увеличение внутригрудных лимфоузлов нехарактерно. Для второго варианта диссеминированной формы характерно преобладание интерстициальных изменений, которые напоминают альвеолит или лимфогенный карциноматоз. У таких пациентов значительно более выражены одышка и общие симптомы опухолевой интоксикации [10].

Диагностика БАР основана на анализе клинической и радиологической семиотики, результатов цитологического исследования мокроты, данных трансбронхиальной биопсии. Золотым стандартом диагностики остается открытая биопсия легкого [10].

Клинический случай

Пациент Д., 62 года, поступил в отделение с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, кашель с выделением до 500 мл мутной мокроты серого цвета, потливость, незначительную потерю массы тела.

Считает себя больным с января 2016 года, когда внезапно поднялась температура до 39°C, появились кашель и общая слабость. На рентгенограмме от 13.01.2016 — двусторонняя пневмония. Был госпитализирован в терапевтическое отделение по месту жительства с диагнозом «негоспитальная пневмония нижней доли левого легкого, средней и нижней доли правого легкого, легочная недостаточность (ЛН) I степени». Проведена антибактериальная терапия — амоксициллин/клавуланат внутривенно, лефлосацин внутривенно, азитромицин, цефепим. Несмотря на лечение, высокая температура держалась в течение двух недель, со слов пациента снизилась только после приема ингавирина. После нормализации температуры тела улучшились показатели анализов крови, вместе с тем на контрольной рентгенограмме положительной динамики не отмечалось. Пациент был направлен к пульмонологу, однако по ряду причин на консультацию не явился.

В апреле 2016 г. появились одышка и кашель с обильной мокротой, больному была проведена КТ органов грудной полости, которая обнаружила значительные изменения, в связи с чем пациент был направлен на консультацию в институт.

В анамнезе — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, гипертоническая болезнь. В 2014 г. дважды переболел пневмонией. Аллергологический анамнез не отрицан.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожа обычной окраски, периферические лимфоузлы не увеличены. Частота дыхания — 20/мин. В легких дыхание везикулярное,

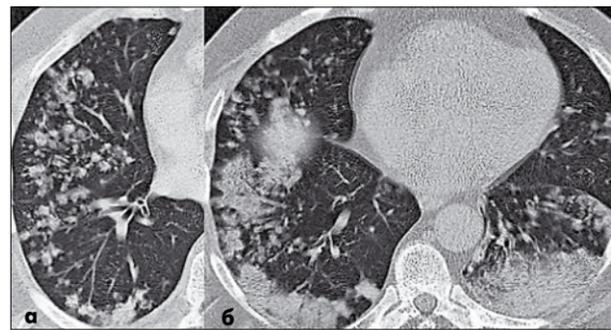


Рис. 1. КТВР больного Д.: множественные узлы преимущественно в кортикальных отделах (а); билатеральные консолидации в базальных сегментах легких (б)

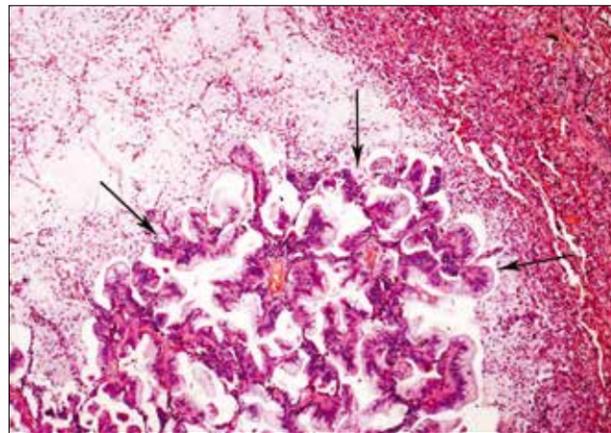


Рис. 2. Очаг разрастания аденокарциномы, преимущественно папиллярного типа (стрелки), над которым слева сверху расположена зона обструктивной (липоидной) пневмонии; в правом верхнем углу — зона ателектаза. Окраска гематоксилином и эозином ув. × 40

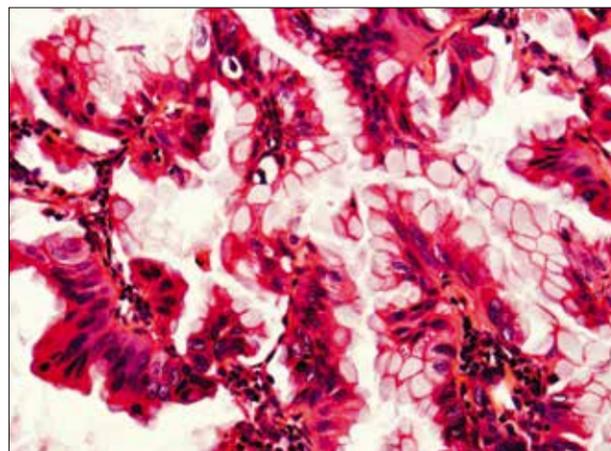


Рис. 3. Фрагмент аденокарциномы с очевидными признаками секреторной активности. Секрет скапливается в оптически пустых овальных структурах (вакуолях цитоплазмы) клеток опухоли. Окраска гематоксилином и эозином ув. × 200



В.К. Гаврисюк



О.В. Страфун

в нижних отделах с обеих сторон выслушиваются субкрепитирующие хрипы. Перкуторно — легочный тон, в базальных отделах билатерально — притупление легочного звука. Артериальное давление — 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 80 уд/мин. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Отеков нет.

Клинические и биохимические анализы без особенностей. Атипичные клетки в мокроте не обнаружены.

При фибробронхоскопии обнаружен левосторонний диффузный бронхит I-II степени воспаления. В промывных водах бронхов бактерий не выявлено, атипичные клетки не обнаружены.

По данным КТ высокого разрешения (КТВР) от 09.04.2016, билатерально в легких, преимущественно в кортикальных отделах, в базальных сегментах нижних долей выявляются множественные узлы размерами от 5 до 12 мм (рис. 1а), которые в базальных отделах переходят в участки консолидации паренхимы (рис. 1б) на фоне усиленного деформированного легочного рисунка за счет уплотнения междольковых перегородок. Трахея и крупные бронхи проходимы. В средостении лимфоузлы размерами от 4 до 8 мм (не увеличены). В плевральных полостях жидкости нет. Заключение: КТ-признаки диссеминированного процесса в легких (нельзя исключить БАР).

На основании клинических данных (длительная неуспешная терапия по поводу пневмонии, наличие бронхореи) и результатов КТВР у больного заподозрен диагноз БАР легких.

В качестве альтернативного диагноза рассматривалось наличие криптогенной организующей пневмонии (КОП). С целью исключения КОП была проведена пробная кортикостероидная терапия (8 мг дексаметазона + раствор Рингера 200 мл внутривенно капельно № 7). Состояние пациента несколько улучшилось — уменьшились одышка, кашель, количество мокроты. Однако при повторной КТВР 19.05.2016 положительной динамики в течении заболевания не выявлено.

С целью верификации диагноза БАР пациенту была проведена открытая биопсия легких (краевая резекция средней доли). При патогистологическом исследовании выявлено разрастание аденокарциномы, преимущественно папиллярного типа (рис. 2), с очевидными признаками секреторной активности (рис. 3). Заключение: бронхиолоальвеолярная карцинома.

Заключительный диагноз: БАР легких, распространенная форма.

Для дальнейшего ведения больной был направлен в городской онкологический центр.

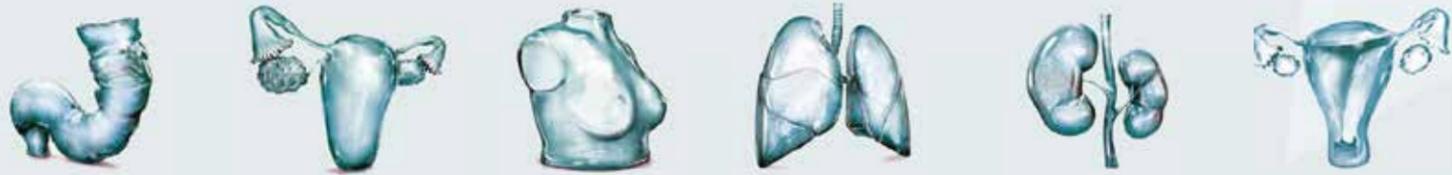
Литература

1. Read W.L. The epidemiology of bronchoalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of the SEER database / W.L. Read, N.C. Page, R.M. Tierney et al. // Lung Cancer. — 2004. — Vol. 45. — P. 137-142.
2. Zell J.A. Epidemiology of bronchoalveolar carcinoma: improvement in survival after release of 1999 WNO classification of lung tumours / J.A. Zell, A. Zogas et al. // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 8396-8405.
3. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma / W.D. Travis, E. Brambilla, M. Noguchi et al. // Journal of Thoracic Oncology. — 2011. — Vol. — № 2. — P. 244-260.
4. Khurram M. Bronchoalveolar carcinoma / M. Khurram, S.A.H. Jaffery // J. Coll. Physicians Surg. Pak. — 2002. — Vol. 12. — P. 125-127.
5. Tandon A. Bronchoalveolar Carcinoma — the great masquerader: A Case Report / A. Tandon, R. Tandon, S. Bhargava et al. // JINSA. — 2010. — Vol. 23. — P. 239-240.
6. Basit A. Diffuse Bronchoalveolar Carcinoma with Nodular Pulmonary Metastases / A. Basit, M. Niazi, N. Malik et al. // Journal of Islamabad Medical and Dental College. — 2015. — Vol. 4. — P. 35-36.
7. Lee K.S. Bronchoalveolar carcinoma: clinical, Histopathologic, and radiologic findings / K.S. Lee, Y. Kim, J. Han et al. // Radiographics. — 1997. — Vol. 17. — P. 1345-1357.
8. Zyllicz Z. The challenge of bronchorrhea in advanced cancer — a case report with review of literature / Z. Zyllicz // Adv. Pall. Med. — 2010. — Vol. 9. — № 1. — P. 9-12.
9. Wislez M. Clinical characteristics of pneumonic-Type adenocarcinoma of the lung / M. Wislez, M. A. Massiani, B. Milleron et al. // Chest. — 2003. — Vol. 123. — P. 1868-1877.
10. Kruklytis R.J. Solitary pulmonary nodule and lung tumours other than bronchogenic carcinoma / R.J. Kruklytis // Crapo J.D., Glassroth J.L., Karlinksky J.B., King T.E. editors. Baum's textbook of pulmonary diseases. 7th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004. — P. 868-869.

АВАСТИН®

Roche

бевацизумаб



- Метастатический колоректальный рак (1-я, 2-я линии)¹.
- Распространенный эпителиальный рак яичников (1 линия)¹.
- Рецидивирующий эпителиальный рак яичников чувствительный/резистентный к препаратам платины¹.
- Метастатический рак молочной железы (1-я линия)¹.
- Распространенный нерезектабельный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (1-я линия)¹.
- Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак (1 линия)¹.
- Персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки¹.

Угнетение
роста опухоли¹

Достоверное
увеличение показателей
выживаемости²⁻⁹

АВАСТИН®

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

Показания. Лечение метастатического колоректального рака в комбинации с химиотерапией (ХТ) на основе производных фторпиримидина. Лечение метастатического рака молочной железы: в качестве первой линии лечения в комбинации с паклитакселом; в качестве первой линии лечения в комбинации с капецитабином (когда лечение другими схемами ХТ, считается неуместным). Лечение распространенного нерезектабельного метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака легких, за исключением преимущественно плоскоклеточного рака легких: в качестве первой линии лечения в комбинации с ХТ на основе производных платины. Лечение распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака: в качестве первой линии терапии в комбинации интерфероном альфа-2а. Лечение распространенного (стадии III В, III С и IV по классификации Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO)) эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины у взрослых пациенток: в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом. Лечение рецидивирующего эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины, чувствительного к лечению препаратами платины: в комбинации с карбоплатином и гемцитабином у взрослых пациентов, которые не получили предыдущую терапию бевацизумабом или другими ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), либо средствами, деятельность которых направлена на рецептор VEGF. Лечение рецидивирующего эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины, резистентного к лечению препаратами платины: в комбинации с паклитакселом, топотеканом или пегилированным липосомальным доксорубицином у взрослых, получавших не более двух предыдущих режимов химиотерапии и не получавших лечения бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF или препаратами, действие которых направлено на рецептор VEGF. Лечение персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки: в комбинации с паклитакселом и цисплатином или, альтернативно, паклитакселом и топотеканом у взрослых пациентов, которые не могут получить терапию препаратами платины.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к бевацизумабу или какому-либо другому компоненту препарата, препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или гуманизированным антителам. Беременность.

Способ применения и дозы. Лечение препаратом Авастин® можно проводить только под наблюдением врача, который имеет опыт применения противоопухолевой терапии. Не рекомендуется снижать дозу бевацизумаба из-за побочных реакций. При необходимости, лечение препаратом Авастин® необходимо полностью или временно прекратить. Лечение препаратом Авастин® рекомендуется продолжать до прогрессирования основного заболевания или развития непереносимой токсичности (доказана эффективность продолжения лечения бевацизумабом после первого прогрессирования метастатического колоректального рака; первая линия лечения распространенного эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины – до прогрессирования основного заболевания или в течение максимально 15 мес., или до развития непереносимой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше). Дозировка зависит от диагноза, массы тела пациента и рассчитывается индивидуально в каждом случае. Препарат вводят в виде внутривенной инфузии. Частота инфузий зависит

от дозировки. Вводить препарат Авастин® внутривенно струйно или болюсно нельзя! Начальную дозу препарата вводят в течение 90 мин., продолжительность следующих введений зависит от переносимости. Авастин® должен готовиться к применению в асептических условиях для обеспечения стерильности приготовленного раствора. Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Если препарат не использован сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя, хранить готовый раствор можно в течение не более 24 ч. при температуре от 2 до 8°C при условии, что разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях.

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

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

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

Срок годности – 2 года.

Условия отпуска – по рецепту. Информация приведена в сокращенной виде. Более детальная информация касательно препарата Авастин® приведена в инструкции по применению медицинского иммунобиологического препарата (утверждена приказом МЗ Украины № 748 від 12.11.2015). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по применению иммунобиологического препарата. Сертификат о государственной регистрации МЗ № 547/13-300200000 от 15.03.2013. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

1. Инструкция для медицинского применения медицинского иммунобиологического препарата Авастин® (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013). 2. Hurvitz H, et al. N Engl J Med 2004; 350 (23): 2335-2342. 3. Burger RA, et al. N Engl J Med 2011;365:2473-83. 4. Sandler, et al. N Engl J Med 2006; 355:2542-2550. 5. Crino, et al. Lancet Oncol 2010, 11(8): 733-740. 6. Patel, et al. Jour of Clin Oncol., 2013; 31 (34):4349-57. 7. Melichar B, et al. Annals of Oncol., 2013; 24(9):2396-2402. 8. Gray R,et al. Jour of Clin Oncol., 2009; 27(30): 4966-4972. 9. Tewari K.S, et al. NEng J Med 2014; 370:734-43.

Современные подходы к таргетной терапии при немелкоклеточном раке легкого

Таргетная терапия служит стандартом в первой линии терапии пациентов с метастатическим или рецидивирующим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Прицельное воздействие на сигнальные пути опухолевых клеток позволяет увеличить выживаемость пациентов. Комбинация препаратов Авастин® и Тарцева® компании Roche одобрена в первой линии терапии у взрослых пациентов с НМРЛ с мутациями EGFR, поскольку такой подход обеспечивает увеличение как общей, так и безрецидивной выживаемости (рис. 1).

По данным Национального онкологического регистра за 2014 г., в структуре онкологической заболеваемости в Украине рак легкого (РЛ), трахеи и бронхов среди мужчин находится на первом месте и достигает 16,6%, а связанная с ним смертность – 23,2%. Среди женщин эти показатели составляют 6,1 и 3,5% соответственно. До 80-85% всех случаев рака легкого приходится на НМРЛ, который продолжает оставаться одной из основных причин онкологической смертности не только в нашей стране, но и во всем мире.

Появление производных платины в 1980-х гг. несколько улучшило отдаленные результаты по сравнению с поддерживающей терапией, медиана общей выживаемости (ОВ) выросла до 6,5 мес. С внедрением в 1990-х гг. дублетных схем на основе платины выживаемость увеличилась до 12-13 мес и до 14 мес на фоне поддерживающей терапии. Сегодня для подавляющего большинства пациентов химиотерапия (ХТ), содержащая препараты платины, остается основным методом лечения.

В 2000-е гг. появление таргетной терапии значительно улучшило результаты у пациентов с метастатическим НМРЛ с активирующими мутациями EGFR и ALK; Бевацизумаб стал первым таргетным препаратом, который повысил эффективность платиносодержащей ХТ в первой линии терапии НМРЛ. Так, по результатам исследования III фазы (ECOG 4599), с добавлением бевацизумаба к стандартной ХТ отмечалось значительное увеличение общей выживаемости, по сравнению с дублетной схемой на основе платины (12,3 против 10,3 мес). По обновленным данным, у пациентов с аденокарциномой при добавлении бевацизумаба общая выживаемость достигла впечатляющих 14,2 мес (A. Sandler et al., 2010). Ориентируясь на основные сигнальные пути передачи, таргетные препараты значительно увеличили безрецидивный период (до 11 мес) и ОВ – до 24 и более мес [1].

Ингибиторы тирозинкиназ

В 10-30% случаев в опухолевых клетках НМРЛ выявляются активирующие мутации в гене EGFR. Частота мутаций EGFR зависит от клинических характеристик пациентов (курение, пол, этническое происхождение). Большинство таких мутаций связаны с чувствительностью к ингибиторам тирозинкиназы (ИТК) (Cheng et al., 2012).

Участвуя в процессах, связанных с клеточным механизмом роста злокачественных новообразований (пролиферацией и выживаемостью опухолевых клеток, стимуляцией ангиогенеза и метастазированием), EGFR стал мишенью для терапевтического воздействия ИТК. Эти препараты блокируют каскад сигнальных реакций, в результате чего угнетается пролиферация клеток и запускается апоптоз (Yarden et al., 2001; Jorissen et al., 2003).

В качестве потенциального биомаркера EGFR впервые изучался в исследовании

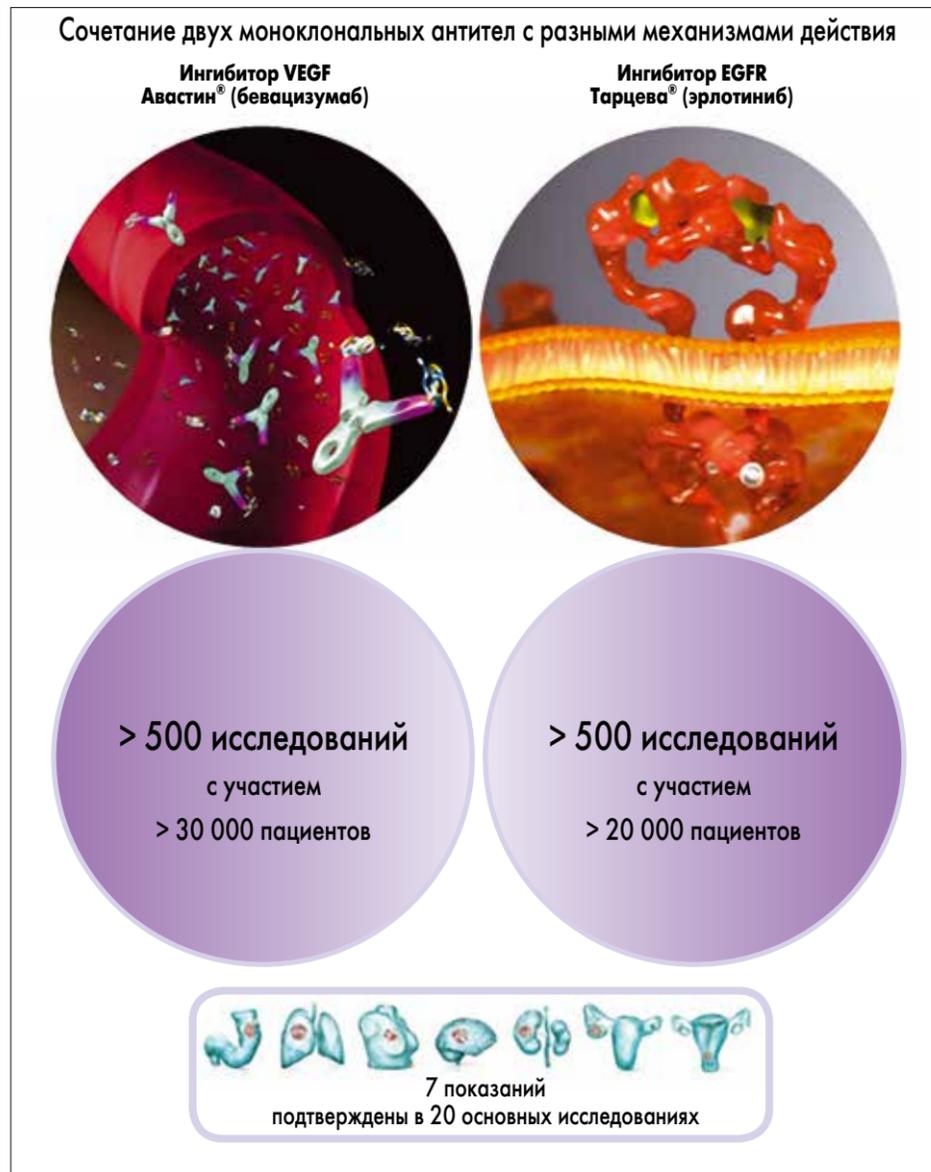


Рис. 1

IPASS с участием 1217 ранее не леченных пациентов с аденокарциномой легкого IIIB или IV стадии. Пациенты были рандомизированы на группы для получения гефитиниба или ХТ (карбоплатин и паклитаксел). Статус EGFR был определен у трети пациентов, из них 60% имели активирующую мутацию. У пациентов с мутацией EGFR выживаемость без прогрессирования (ВБП) была значительно выше на фоне приема ИТК, чем при получении ХТ. В то же время у пациентов с диким типом EGFR результаты были лучше на фоне ХТ. Это было подтверждено в исследовании III фазы First-SIGNAL: при сравнении групп, получавших ХТ и гефитиниб в терапии первой линии, ВБП в целом существенно не различалась, но у пациентов, принимавших ИТК, активирующая мутация EGFR являлась предиктором более высокой ВБП и частоты объективного ответа (ЧОО) (84,6 против 25,9%).

Эрлотиниб (Тарцева®) изучался в ходе крупных международных исследований, которые продемонстрировали его способность в сравнении со стандартной ХТ значительно увеличивать ВБП у пациентов с НМРЛ европейского (EURTAC) и азиатского (OPTIMAL) происхождения. В исследовании EURTAC изучалась эффективность и безопасность эрлотиниба по сравнению со стандартной ХТ

на основе препаратов платины в первой линии терапии пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией EGFR. Было достигнуто практически двукратное увеличение медианы ВБП (9,7 против 5,2 мес) на фоне приема эрлотиниба [3].

Согласно результатам рандомизированного исследования OPTIMAL, лечение эрлотинибом в качестве первой линии терапии при распространенном НМРЛ ассоциировано с достоверным увеличением ВБП по сравнению с ХТ (медиана ВБП 13,1 против 4,6 мес). Показательно, что увеличение ВБП среди пациентов, получавших эрлотиниб, не зависело от возраста, пола, стадии заболевания, результатов гистологического исследования. Эрлотиниб увеличил частоту общего ответа (80 против 36%) (C. Zhou et al., 2011). Полученные результаты демонстрируют, что данный препарат является **важным фактором увеличения выживаемости при НМРЛ с мутацией EGFR**, а определение прогностического биомаркера (активирующей мутации EGFR) стало стандартом и основной составляющей в определении тактики лечения больных НМРЛ на IIIB/IV стадии заболевания.

На основании результатов исследования IPASS и TORCH применение ИТК в качестве первой линии терапии не рекомендовано пациентам с диким типом

EGFR, поскольку ухудшает их общую выживаемость. В исследовании TAILOR по сравнению доцетаксела и эрлотиниба в качестве второй линии терапии ХТ продемонстрировала лучшие показатели ЧОО, ВБП и ОВ, из чего следует, что применение ХТ более целесообразно при отсутствии активирующей мутации.

Исследование III фазы BR.21 продемонстрировало увеличение выживаемости на фоне эрлотиниба во второй линии терапии по сравнению с плацебо (6,7 против 4,7 мес). Таким образом, эрлотиниб может применяться во второй или третьей линии терапии независимо от статуса EGFR [4].

Мутация EML4-ALK, которая способствует злокачественному росту и пролиферации клеток, встречается в 3-7% случаев НМРЛ у молодых, никогда не куривших пациентов при аденокарциноме и железисто-плоскоклеточном раке. Само по себе наличие мутации ALK является неблагоприятным прогностическим фактором, предсказывающим низкую эффективность лечения. В руководстве NCCN 2017 г. для применения у пациентов с НМРЛ с мутацией ALK в первой линии терапии рекомендован кризотиниб, во второй – церитиниб и алектиниб.

Кризотиниб получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США в 2011 г. на основе результатов исследований I/II фазы, продемонстрировав впечатляющую ЧОО (57%) и ВБП 9,7 мес у пациентов, ранее получавших лечение. В исследовании III фазы PROFILE у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, ранее не получавших лечения, кризотиниб в сравнении с ХТ продемонстрировал более длительную медиану ВБП (10,9 против 7,2 мес), увеличение показателей ЧОО, ОВ, а также времени до прогрессирования.

Антиангиогенная таргетная терапия

При НМРЛ опухолевые клетки в высоких концентрациях выделяют фактор роста VEGF, который стимулирует рост сосудов опухоли, снабжающих ее кислородом и питательными веществами, содействуя увеличению новообразования. Помимо участия в ангиогенезе в ответ на изменение внешних для опухолевой клетки факторов, доказано участие VEGF в ингибировании апоптоза и регуляции проницаемости клеток эндотелия сосудов (Baluk et al., 2005; Hu et al., 2002; Mabuchi et al., 2008).

Антиангиогенная терапия в настоящее время стала одним из ведущих методов борьбы с онкологическими заболеваниями. Моноклональное антитело бевацизумаб, прицельно воздействующее на VEGF, вызывает регрессию уже существующей опухолевой васкуляризации и подавляет рост новых кровеносных сосудов, что ассоциировано с уменьшением размера и замедлением роста опухоли (Rowe et al., 2000; Tobelem, 2007; Borgstrom et al., 1996).

Основой для внедрения препарата Авастин® в стандарт первой линии терапии пациентов с НМРЛ в 2006 г. стало рандомизированное исследование, проведенное Восточной объединенной группой онкологов (ECOG). В его рамках 878 пациентов с НМРЛ IIIB или IV стадии

Продолжение на стр. 32.

Современные подходы к таргетной терапии при немелкоклеточном раке легкого

Продолжение. Начало на стр. 31.

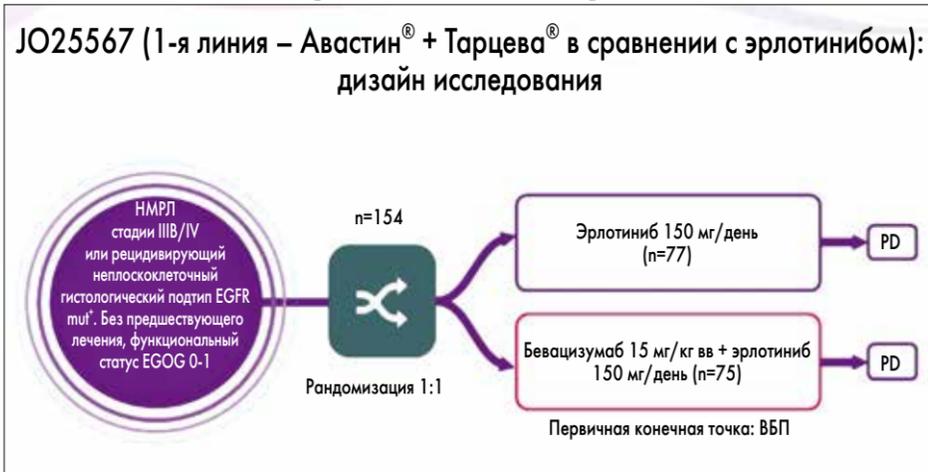


Рис. 2

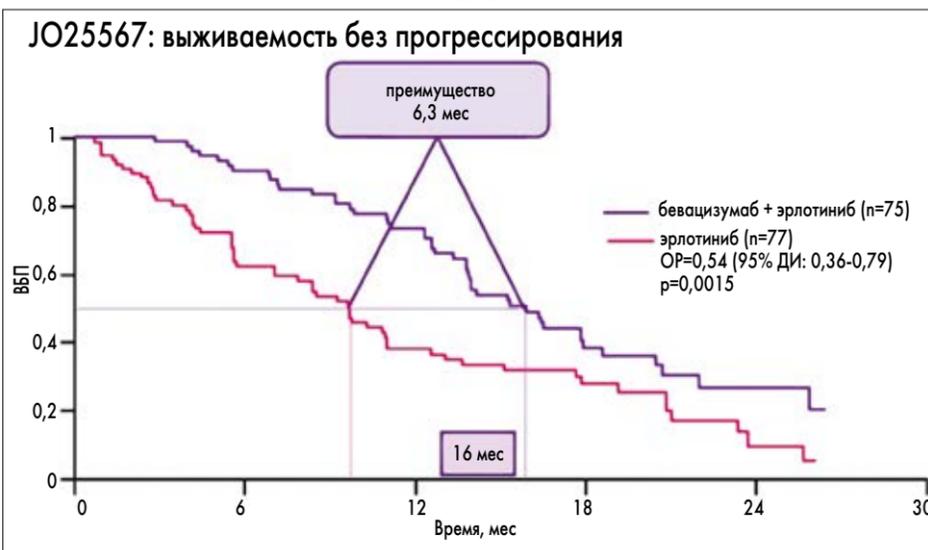


Рис. 3

получали стандартную ХТ (паклитаксел/карбоплатин) в комбинации с бевацизумабом или без него. При анализе результатов выяснилось, что показатели ОВ, ЧОО и времени до прогрессирования были значительно выше в группе комбинированной терапии. При этом ОВ была существенно выше в группе ХТ с бевацизумабом по сравнению с группой одной лишь стандартной ХТ (12,3 против 10,3 мес), ВБП – 6,2 и 4,5 мес, а ЧОО – 35 и 15% соответственно (A. Sandler et al., 2006).

Комбинированная терапия препаратами Авастин® и Тарцева®: новые терапевтические возможности

Клеточная гетерогенность, большое количество сигнальных путей и влияние микросреды опухоли способствуют выживанию и метастазированию клеток солидных опухолей. Развитие рака не может зависеть только от одного аномально активированного сигнального пути. Сигнальные пути EGFR и VEGF, отвечающие за пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез, функционально связаны и играют ключевую роль в канцерогенезе и прогрессировании заболевания, и воздействие только одного из них часто демонстрирует недостаточный терапевтический эффект. Кроме того, избыточная экспрессия VEGF может способствовать развитию резистентности EGFR. Одновременное воздействие на сигнальные пути VEGF и EGFR способно решить эту проблему. Все это делает комбинированную таргетную терапию привлекательной и эффективной стратегией лечения, что подтверждается многими исследованиями [6].

JO25567 – первое рандомизированное исследование II фазы, в котором оценивалась эффективность и безопасность комбинации препаратов Тарцева® и Авастин® в первой линии терапии по сравнению с монотерапией эрлотинибом у пациентов

с немелкоклеточным НМРЛ III/IV стадии с EGFR-активирующими мутациями. В рамках исследования 75 пациентов получали комбинацию эрлотиниба и бевацизумаба, а 77 – один лишь эрлотиниб (рис. 2). Первичной конечной точкой исследования была ВБП, также изучались ОВ, ЧОО, качество жизни и безопасность. Пациенты, получавшие комбинацию эрлотиниба и бевацизумаба, жили в среднем на 6,3 мес дольше без прогрессирования заболевания в сравнении с теми, кто получал только эрлотиниб, что представляет собой статистически значимое снижение относительного риска прогрессирования: медиана ВБП достигла 16 мес в сравнении с 9,7 мес (рис. 3). В группе комбинированной терапии ЧОО составила 69 против 64% в группе монотерапии. Средняя продолжительность ответа была соответственно 13,3 и 9,3 мес в группах комбинированной и монотерапии.

В исследовании не выявлено новых и клинически значимых нежелательных эффектов, профиль токсичности исследуемой комбинации является управляемым (Seto et al., 2014; Kato et al., 2014). Побочные явления 3–4-й степени наблюдались у 91 и 53% в группах комбинированной и монотерапии соответственно (Atagi et al., 2015).

Результаты исследования JO25567 стали основой для одобрения Европейской комиссией и FDA применения препарата Авастин® в комбинации с препаратом Тарцева® в первой линии терапии у взрослых пациентов с НМРЛ с мутациями EGFR.

Показано, что комбинация бевацизумаба и эрлотиниба эффективна при наличии мутации T790M, связанной с устойчивостью опухоли к терапии ИТК (Stahel et al., 2015). В рандомизированном исследовании II фазы BELIEF все пациенты с распространенным НМРЛ III/IV или

IV стадии с мутацией EGFR, принимавшие эрлотиниб (150 мг/день) и бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 недели), были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия T790M-мутации. При анализе данных однолетнего ВБП была достигнута у 56,7%, медиана ВБП составила 13,8 мес. Наличие мутации T790M на момент постановки диагноза было подтверждено у 34% пациентов, в этой подгруппе однолетняя ВБП составила 72,4% и медиана ВБП – 16 мес. У пациентов без мутации T790M однолетняя ВБП была достигнута в 49,4% случаев, медиана ВБП составила 10,5 мес. Полный ответ наблюдался у 8,1 и 5,6% пациентов соответственно в группах с наличием мутации T790M и без нее.

Международные рекомендации по лечению пациентов с метастатическим РЛ

Согласно рекомендациям Европейского общества клинических онкологов (ESMO) 2016 г., при выборе тактики лечения следует учитывать данные гистологического и молекулярного исследования, возраст пациента, функциональный статус (ФС) по шкале ECOG, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента. Системная терапия должна быть назначена всем пациентам на IV стадии с уровнем ФС 0-2. На любой стадии НМРЛ настоятельно рекомендуется прекращение курения.

Первая линия терапии при EGFR- и ALK-негативных опухолях (плоскоклеточный и немелкоклеточный РЛ)

Назначение ХТ следует рассматривать у всех пациентов с EGFR- и ALK-негативными опухолями на IV стадии НМРЛ без выраженных сопутствующих заболеваний и ФС 0-2. В настоящее время рекомендовано 4 цикла платиносодержащей схемы ХТ, если планируется последующая менее токсичная поддерживающая терапия, или 4-6 циклов у пациентов, которым поддерживающая монотерапия не подходит.

Цисплатин является препаратом выбора при немелкоклеточном раке и для пациентов, получающих режимы ХТ третьего поколения. Дублеты на основе платины с применением цитотоксических препаратов 3-го поколения (гемцитабин, винорелбин, таксаны) рекомендованы при распространенном плоскоклеточном раке. Комбинация бевацизумаба и ХТ на основе препаратов платины может быть рассмотрена у пациентов с НМРЛ после исключения противопоказаний и ФС 0-1.

У пациентов с НМРЛ с ФС>2 химиотерапия увеличивает выживаемость и повышает качество жизни по сравнению с поддерживающим лечением. Комбинированную ХТ на основе карбоплатина следует рассматривать у пациентов без противопоказаний с ФС 2, альтернативой является монотерапия гемцитабином, винорелбином или таксанами. Пациентам с ФС 3-4 при отсутствии активирующих мутаций EGFR и ALK следует рекомендовать лучшую поддерживающую терапию.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая ХТ должна быть предложена только пациентам с ФС 0-1 после завершения первой линии ХТ. Решение о ее проведении принимается в зависимости от результатов гистологического исследования, ответа на ХТ, остаточной токсичности, ФС и предпочтений пациента.

В качестве поддерживающей терапии у больных с немелкоклеточным РЛ и ФС 0-1 после четырех циклов ХТ на основе

платины следует рассматривать пеметрексед. Эрлотиниб в поддерживающей терапии показан только пациентам с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с EGFR-активирующей мутацией.

Опухоли с активирующей мутацией EGFR

Первая линия терапии ИТК EGFR (эрлотиниб, гефитиниб или афатиниб) служит стандартом для пациентов с опухолями, имеющими активирующие мутации EGFR.

Пациентам с показателями ФС 3-4 и мутацией EGFR также можно предлагать лечение ИТК EGFR.

В случае прогрессирования заболевания после терапии ИТК EGFR при проведении повторной биопсии настоятельно рекомендован поиск EGFR T790M мутации, что имеет значение для терапевтической стратегии. Альтернативой повторной биопсии является жидкостная биопсия.

Осимертиниб рекомендован пациентам с EGFR T790M мутацией резистентности, которая развилась после терапии ИТК EGFR.

Если проведение повторной биопсии не представляется возможным или при отсутствии мутации EGFR T790M на фоне прогрессирования после терапии ИТК EGFR стандартом является ХТ на основе платины. Нет данных в пользу одновременного использования ИТК EGFR и дублетной ХТ на основе платины.

Опухоли с транслокацией ALK

Кризотиниб предпочтителен в первой линии терапии пациентов с НМРЛ и реаранжировкой гена ALK.

Пациенты с НМРЛ и ALK-мутацией должны получать кризотиниб в последующей линии терапии, если не получали его ранее.

При НМРЛ тактика терапии зависит от генотипа: при мутациях EGFR, ALK назначают таргетные препараты (эрлотиниб, кризотиниб, церитиниб), при отсутствии мутаций – Авастин® в комбинации с ХТ на основе препаратов платины. Пациентам с неудовлетворительным функциональным статусом рекомендована монотерапия гемцитабином, винорелбином или таксанами. Комбинация бевацизумаба (Авастин®) и эрлотиниба (Тарцева®) на 6 мес увеличивает ВБП у больных с НМРЛ с мутацией EGFR, что существенно расширяет терапевтические возможности и увеличивает ОВ у таких пациентов.

Литература

- Fenchel K., Overall survival in non-small cell lung cancer – what is clinically meaningful?, 2016.
- Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations, 2013.
- Rosell R. et al., Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURLAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial, 2012.
- Chan B.A., Brett G.M., Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future, 2015.
- Avrillon V., Alectinib for treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer, 2017.
- Ciardiello F. et al., Interaction between the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways: a rational approach for multi-target anticancer therapy, 2006.
- Novello S., Barlesi F. et al., Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol 2016.

Подготовила Екатерина Марушко

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Исследование BIRCH (II фаза): эффективность атезолизумаба у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, отобранных по PD-L1

Обновленные данные об эффективности

Первичный анализ результатов исследования показал клинически значимую частоту объективного ответа при применении атезолизумаба у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), причем как предварительно получавших терапию, так и ранее не леченных. В настоящее время озвучены обновленные результаты исследования, касающиеся эффективности атезолизумаба.

Критерием включения пациентов в клиническое несравнительное исследование II фазы BIRCH по применению атезолизумаба (антитела против PD-L1) в качестве 1-й или последующей линии терапии при распространенном НМРЛ являлся иммуногистохимически подтвержденный уровень экспрессии PD-L1. В исследование были включены пациенты с ПИВ/IV стадией заболевания или рецидивировавшим НМРЛ без метастазов в центральной нервной системе.

В исследовании приняли участие 659 пациентов, разделенных на три группы. В первую группу вошли пациенты, ранее не получавшие химиотерапии. Критерием включения во вторую и третью группу было прогрессирование заболевания после предшествующей терапии, то есть атезолизумаб назначался во второй или третьей линии терапии соответственно. Пациенты ранее получали терапию на основе препаратов платины, а при наличии в опухоли мутаций EGFR – терапию ингибиторами тирозинкиназы.

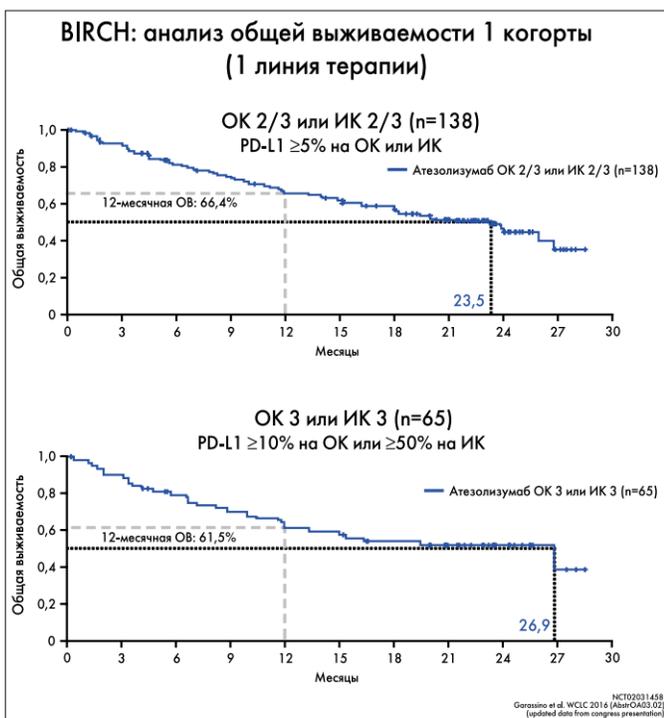
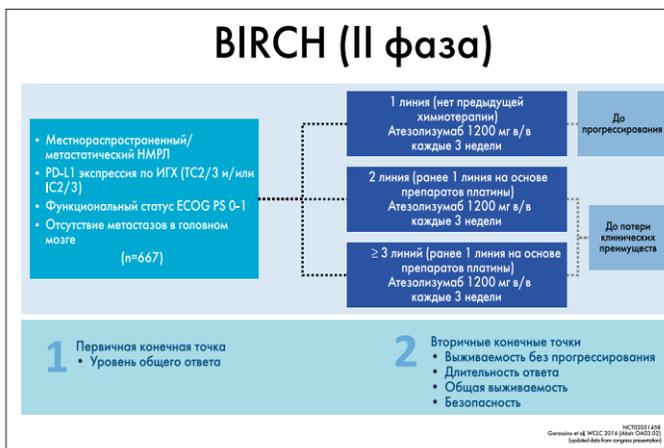
Выраженность экспрессии PD-L1 оценивалась с использованием иммуногистохимического теста VENTANA SP142. Для участия в исследовании отбирались пациенты, у которых уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых или инфильтрующих опухоль иммунных клетках (ОК и ИК соответственно) составлял 5% или более. Проводилась стратификация в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 и оценка клинических результатов как у всех участников исследования, так и в подгруппе с максимальной экспрессией PD-L1 (ОК 3 или ИК 3). Участники исследования получали 1200 мг атезолизумаба внутривенно каждые 3 недели. Терапию продолжали до тех пор, пока сохранялась клиническая польза, при условии отсутствия неприемлемой токсичности или ухудшения симптомов в связи с прогрессированием заболевания.

Первичной конечной точкой исследования являлась частота объективного ответа (ЧОО), подтвержденная независимой группой наблюдателей. Дополнительные конечные точки включали в себя ЧОО по оценке исследователя, длительность ответа (ДО), общую выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и оценку биомаркеров.

Эффективность атезолизумаба оценивалась у всех 659 пациентов. Анализ данных показал, что показатель ЧОО выше у больных, получавших атезолизумаб в качестве терапии первой линии, и составляет 24, 19 и 19% для первой, второй и третьей группы соответственно (табл.). Медиана ДО составила 13,1 мес (95% ДИ 9,9-17,5) для первой группы и 14,1 мес (95% ДИ 10,5 – не определено) для второй и третьей групп. Большинство пациентов продолжают отвечать на терапию. При медиане последующего наблюдения 14,6 мес отмечено значительное преимущество в ОВ у пациентов, получавших атезолизумаб в качестве терапии первой линии по сравнению с пациентами, получавшими атезолизумаб в качестве терапии второй и третьей линии: медиана ОВ составила 20,1, 15,5 и 13,2 мес для первой, второй и третьей групп соответственно.

	Пациенты, n	ЧОО, %	Медиана ВБП, мес*	Медиана ОВ, мес
Все пациенты (ОК 2/3 или ИК 2/3)				
Группа 1	139	24	7,3	20,1
Группа 2	268	19	2,8	15,5
Группа 3	252	19	3	13,2
Подгруппы с уровнем экспрессии PD-L1 ОК 3 или ИК 3				
Группа 1	65	32	7,3	НО
Группа 2	122	25	4,1	15,1
Группа 2	115	30	4,2	17,5

На основании обновленных данных от 1 декабря 2015 г.
* По оценке исследователя, согласно RECIST v 1.1.



Улучшение показателей наблюдалось у пациентов с максимальной экспрессией PD-L1 (ОК 3 или ИК 3): ЧОО составила 32, 25 и 30% у первой, второй и третьей групп соответственно, а ВБП – 7,3 мес для первой группы, 4,1 и 4,2 мес для второй и третьей (табл.).

Ответ на терапию атезолизумабом наблюдался независимо от EGFR- и KRAS-статуса или результатов гистологического исследования опухоли. Побочные эффекты, связанные с лечением, соответствовали наблюдаемым в предыдущих исследованиях, посвященных изучению атезолизумаба, и были сопоставимы по группам наблюдения. Наиболее распространенными побочными явлениями были усталость (18%) и тошнота (10%).

Таким образом, при более длительном наблюдении монотерапия атезолизумабом продолжает демонстрировать положительные клинические результаты в отношении НМРЛ. Эти данные способствуют дальнейшему исследованию атезолизумаба в качестве первой или последующей линии терапии распространенного НМРЛ у пациентов, отобранных по уровню экспрессии PD-L1.

Wakelee H. et al. Phase II trial of atezolizumab for patients with PD-L1 selected advanced NSCLC (BIRCH): updated efficacy and exploratory biomarker results, 2016.

Перевела с англ. **Екатерина Марушко**

НОВИНИ

Міжнародний день онкохворої дитини – день суспільної підтримки

15 лютого – Міжнародний день онкохворої дитини. Його основна мета – покращити інформування суспільства про проблеми дитячих онкологічних захворювань, нагадати, що дитячий рак може бути виліковний і що кожен маленький пацієнт має право на найкраще та своєчасне лікування і догляд. Це день суспільної підтримки та допомоги тим, хто цього потребує.

У всьому світі дитяча онкологія – особлива галузь медицини. Організація цієї служби – індикатор зрілості суспільства.

В Україні щороку реєструють близько 1200 нових випадків онкологічних захворювань у дітей. Завдяки впровадженню сучасних підходів до лікування понад 70-80% дитячих онкологічних захворювань виліковні, однак украй важливо діагностувати онкохворобу на ранній стадії.

Забезпечення сучасного рівня медичної допомоги дітям зі злоякісними новоутвореннями є пріоритетним завданням для держави.

У 2017 р. для закупівлі лікарських засобів та медичних виробів для лікування дітей з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями збільшили фінансування до 558 млн грн.

Централізована закупівля лікарських засобів та виробів медичного призначення, у тому числі найважливіших препаратів супроводу, для лікування дітей зі злоякісними новоутвореннями дасть змогу забезпечити сучасний рівень програмної хіміотерапії та позитивно вплинути на показник 5-річної виживаності.

Дитячий рак, як правило, починається з неочевидних ознак і симптомів, тому батькам потрібно бути уважними до змін, що виникають у дитини.

Основними тривожними симптомами є:

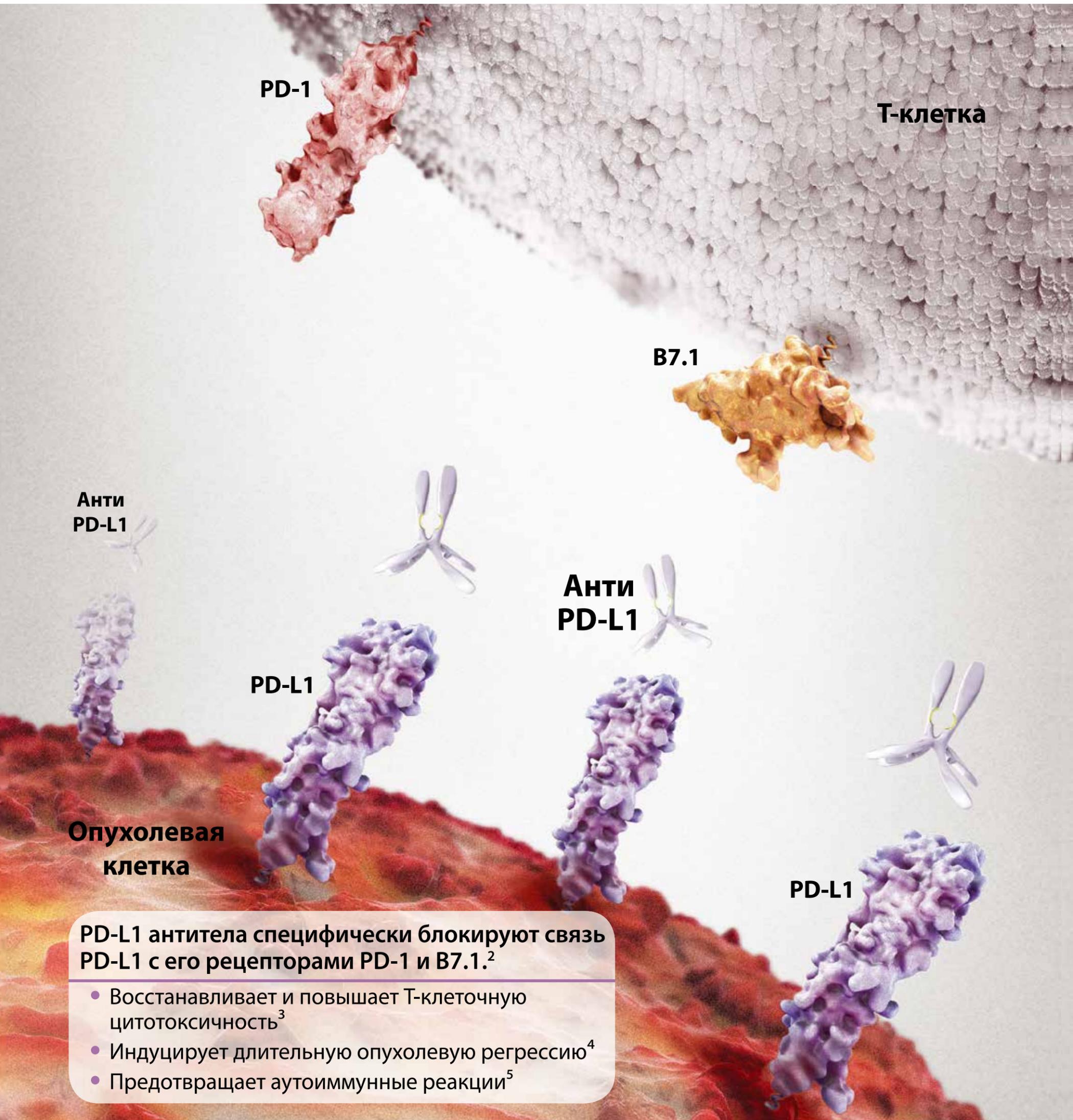
- тривала і безпричинна втрата ваги;
- часті головні болі, що супроводжуються ранковим блюванням;
- набряки, постійні болі в кістках, суглобах, у ділянці спини або в ногах;
- ущільнення в ділянці живота, шиї, грудей, таза або пахв, збільшення лімфовузлів;
- поява синців на тілі або висипу на шкірі;
- часті інфекційні захворювання;
- біляста смужка за зіницею в оці дитини;
- постійна нудота або блювання без нудоти;
- постійна втома і помітна блідість шкіри;
- видимі раптові зміни у фізичному стані дитини, які не зникають;
- періодичне або постійне підвищення температури тіла без очевидних причин.

Якщо помітили в дитини один або кілька таких симптомів, варто негайно звернутися до педіатра і здати аналіз крові.

За інформацією прес-служби МОЗ України

ИММУНОТЕРАПИЯ – НОВАЯ ЭРА В ОНКОЛОГИИ¹

Ингибирование PD-L1 / PD-1



PD-L1 антитела специфически блокируют связь PD-L1 с его рецепторами PD-1 и B7.1.²

- Восстанавливает и повышает Т-клеточную цитотоксичность³
- Индуцирует длительную опухолевую регрессию⁴
- Предотвращает аутоиммунные реакции⁵

1. H. Whiteman. Immunotherapy heralds 'New era' for cancer treatment. MNT. 2015. 2. Y. Huang et al. The prognostic significance of PD-L1 in bladder cancer. Oncology Reports 33; 3075-3084, 2015. 3. D.F.McDermott et al. PD-1 as a potential target in cancer therapy. Cancer Medicine 2013; 2(5): 662-673. doi: 10.1002/cam4.106. 4. L.Shi et al. The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell immune suppression in patients with hematological malignancies. Journal of Hematology & Oncology 2013, 6:74. 5. S.Champiat et al. Incorporating Immune-Checkpoint Inhibitors into Systemic Therapy of NSCLC. JT Oncology, 9 (2); 2014.

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

Современные возможности терапии второй линии при немелкоклеточном раке легкого

Одним из наиболее важных механизмов борьбы со злокачественными клетками является образование специфических Т-лимфоцитов. Комплексы антиген-представляющих клеток активируют Т-лимфоциты, и активированные CD4 и CD8 клетки разрушают опухоль. Понимание того, что опухолевые клетки для ухода от надзора иммунной системы используют механизмы, которые в норме служат с целью контроля выраженности и длительности иммунного ответа, стало предпосылкой для создания нового класса иммунотерапевтических препаратов. Настоящим прорывом в терапии злокачественных новообразований, в том числе при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), стала разработка препаратов моноклональных антител, действие которых направлено не на разрушение опухолевых клеток, а на устранение вызванной опухолью иммуносупрессии.

Внедрение в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов позволило изменить прогноз для многих больных злокачественными новообразованиями. Ингибиторы иммунных контрольных точек предотвращают ускользание опухолевых клеток от иммунного надзора. Иммунные контрольные точки – это сигнальные молекулы, которые регулируют защитные реакции организма и могут как подавлять, так и активировать иммунную систему. В настоящее время наиболее изучены два ингибирующих сигнальных пути, при помощи которых опухолевые клетки уклоняются от иммунного надзора – CTLA-4 и PD-1/PD-L1.

CTLA-4 фокусируется на регулировании активации Т-лимфоцитов, в то время как PD-1 подавляет активность Т-лимфоцитов в периферических тканях, с тем чтобы избежать аутоиммунных реакций. Рецептор PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов, отвечающий за отрицательную регуляцию сигнала, имеет два лиганда – PD-L1 и PD-L2.

В ответ на иммунную атаку раковые клетки избыточно экспрессируют PD-L1 и тем самым подавляют активность Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли, обеспечивая себе выживание и пролиферацию. Сигнальный путь PD-1/PD-L1 регулирует подавление иммунитета посредством индукции апоптоза активированных Т-лимфоцитов или снижения их выживаемости [1].

При НМРЛ избыточная экспрессия PD-1 на CD8⁺ Т-лимфоцитах предполагает уменьшение их пролиферации и продукции различных цитокинов. Аномальная экспрессия PD-L1 при НМРЛ наблюдается в 19-100% случаев и связана с плохим прогнозом. Было выявлено, что экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках при НМРЛ значительно выше по сравнению с прилегающей паренхимой легкого.

Разработаны препараты – ингибиторы иммунных контрольных точек, воздействующие соответственно на PD-1 и PD-L1 и предотвращающие ускользание опухоли от иммунного надзора. Блокирование PD-1 и PD-L1 дает сходные результаты, но блокирование PD-L1 связано с меньшим риском аутоиммунных реакций, поскольку остается активным PD-1/PD-L2 путь регуляции иммунной системы. Следовательно, блокирование PD-L1 приводит к восстановлению противоопухолевого иммунитета и позволяет опухоль-специфическим Т-лимфоцитам раскрыть полный арсенал возможностей в отношении раковых клеток и минимально воздействовать на здоровые клетки [2].

Основной целью системной терапии при распространенном НМРЛ является уменьшение клинических проявлений заболевания, увеличение качества и продолжительности жизни при минимальной токсичности. За последние десятилетия с одобрением новых препаратов подход к терапии второй линии значительно изменился.

В 2015-2016 гг. в США для клинического применения при НМРЛ во второй линии терапии были одобрены препараты с анти-PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб) и анти-PD-L1 активностью (атезолизумаб). Прогноз пациентов с распространенным НМРЛ с прогрессированием заболевания после платиносодержащей терапии значительно улучшился с появлением этих препаратов.

Применение второй линии терапии в НМРЛ стало возможным в 2000 г. после публикации результатов двух рандомизированных исследований: доцетаксел во второй линии терапии показал увеличение выживаемости, качества жизни, контроль симптомов по сравнению

с лучшей поддерживающей терапией и химиотерапией с винорелбином или ифосфамидом.

К 2009 г. в руководстве по системной терапии рака IV стадии Американского общества клинических онкологов (ASCO) были указаны четыре препарата для терапии второй линии: доцетаксел, пеметрексед, эрлотиниб и gefитиниб.

Пеметрексед ассоциируется с лучшей выживаемостью при неплоскоклеточной карциноме, а доцетаксел – при плоскоклеточном раке. Метаанализ шести рандомизированных исследований показал, что дуплетная химиотерапия не улучшает показателей выживаемости по сравнению с монотерапией, но ассоциирована с большей токсичностью. Несмотря на опции, доступные во второй линии терапии, клинические исходы долгое время оставались неблагоприятными. Частота ответа в среднем составляла <10%, а средняя продолжительность жизни – 7-9 мес от начала терапии второй линии [3].

Активное изучение возможностей таргетной терапии привело к созданию нового класса препаратов – ингибиторов тирозинкиназы. Активация EGFR запускает внутриклеточные сигнальные каскады, которые приводят к увеличению пролиферации раковых клеток, стимуляции процессов инвазии ангиогенеза и метастазирования. Препараты блокируют каскад сигнальных реакций, в результате чего угнетается пролиферация клеток и запускается внутренний путь клеточной гибели (Yarden et al., 2001, Jorissen et al., 2003).

Исследование III фазы BR.21 продемонстрировало увеличение выживаемости на фоне приема эрлотиниба во второй линии терапии по сравнению с плацебо (6,7 мес против 4,7). Таким образом, у пациентов с неопределенным типом EGFR, которые не являются кандидатами для дальнейшей ХТ, эрлотиниб может быть показан в качестве второй или третьей линии терапии. Хотя gefитиниб не превосходит плацебо в отношении выживаемости и качества жизни, он продемонстрировал сходные с доцетакселом результаты во второй линии терапии при НМРЛ [4].

Настоящим прорывом во второй линии терапии при НМРЛ стала разработка препаратов моноклональных антител, действие которых направлено не на разрушение опухолевых клеток, а на устранение иммуносупрессии, вызванной опухолью. Так, на фоне приема ниволумаба удалось достичь медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) 2,3 мес, а медианы общей выживаемости (ОВ) – 9,9 мес. При сравнении пембролизумаба с доцетакселом медиана ОВ составила 10,4 мес в группе терапии пембролизумабом в дозе 2 мг/кг, 12,7 мес в группе терапии пембролизумабом 10 мг/кг и 8,5 мес в группе доцетаксела. Точно так же атезолизумаб демонстрирует впечатляющие результаты: по сравнению с доцетакселом, медиана выживаемости составила 12,6 мес против 8,9.

Выбор режима системной терапии второй линии при НМРЛ у пациентов с прогрессированием заболевания во время или после терапии первой линии основывается на данных о специфической генетической мутации, гистологическом подтипе и клиническом течении заболевания, а также на общем состоянии пациента (функциональном статусе – ФС).

Вторая линия терапии применяется при прогрессировании заболевания после 4-6 циклов химиотерапии. Согласно рекомендациям NCCN (рекомендации по ведению пациентов с НМРЛ, 4.2017), ингибиторы контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб) предпочтительны во второй и последующей линиях терапии у пациентов с метастатическим НМРЛ при ФС 0-2, пембролизумаб показан пациентам с PD-L1 экспрессией ≥1% при определении тестом, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) (рис. 1 и 2). Применение ингибиторов контрольных точек ассоциировано с лучшей выживаемостью, более длительным ответом на терапию и меньшим количеством побочных

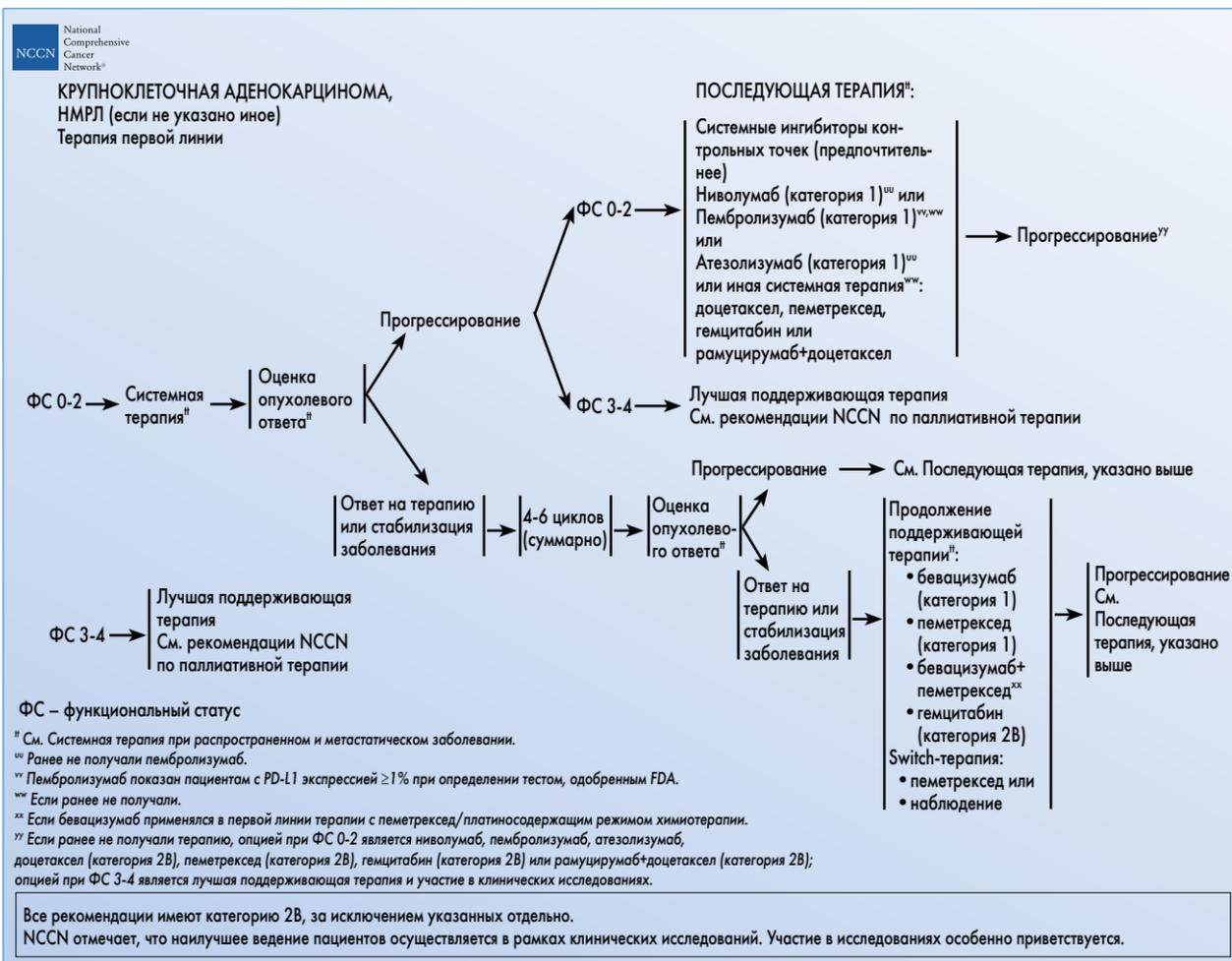


Рис. 1.

Продолжение на стр. 36.

Современные возможности терапии второй линии при немелкоклеточном раке легкого

Продолжение. Начало на стр. 35.

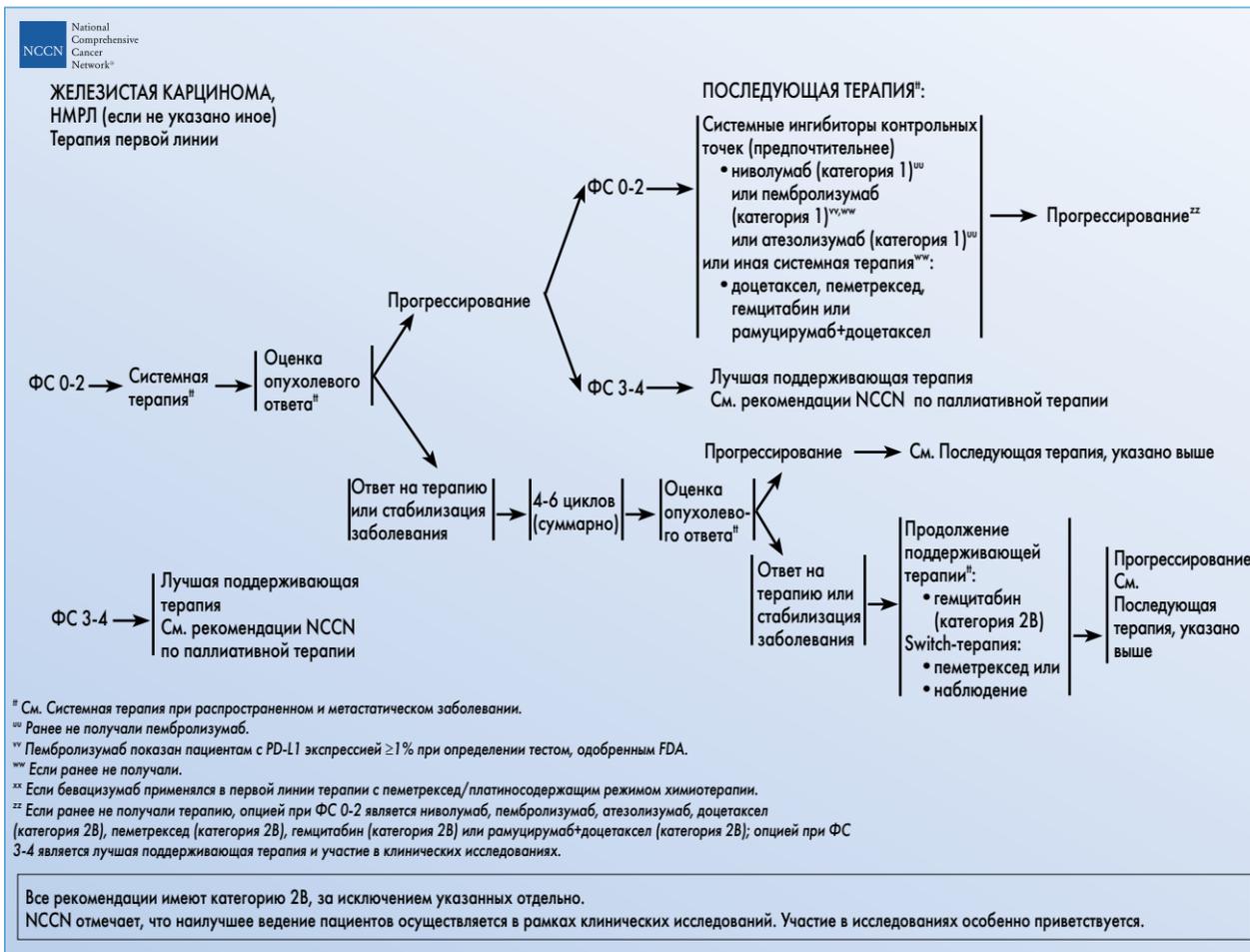


Рис. 2.

Таблица. Сравнительные характеристики препаратов для иммунотерапии НМРЛ¹

	Атезолизумаб ¹	Пембролизумаб ²	Ниволумаб ³
Мишень воздействия	анти-PD-L1	анти-PD-1	анти-PD-1
Статус регистрации в Украине	регистрация апрель 2017	регистрация октябрь 2016	не зарегистрирован
Гистологический подтип	независимо от подтипа	независимо от подтипа	только неплоскоклеточный
Необходимость тестирования PD-L1	независимо от статуса PD-L1	обязательное тестирование	независимо от статуса PD-L1
Медиана общей выживаемости, мес		2 мг/кг 10 мг/кг	
Экспрессия PD-L1 <1%	12,6	-	-
Экспрессия PD-L1 ≥1%	15,7	10,4	12,7
Экспрессия PD-L1 ≥50%	20,5	14,9	17,3
Регистрационная дозировка в Украине	1200 мг (фиксированная доза)	2 мг/кг	-
			не зарегистрирован

* Данные в таблице взяты из регистрационных исследований, посвященных изучению каждого из препаратов в отдельности. Прямое сравнительное клиническое исследование не проводилось.
¹ Barlesi et al. Atezolizumab Phase III OAK Study. <http://tago.ca/9Hh>
² Herbst R.S. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 154-50.
³ Kazandjian D. et al. FDA Approval Summary: Nivolumab for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Progression On or After Platinum-Based Chemotherapy. *Oncologist* 2016 May; 21(5): 634-642.

явлений по сравнению с цитостатической химиотерапией. Возможными вариантами системной терапии являются доцетаксел (категория 2B), пеметрексед (категория 2B), гемцитабин (категория 2B) или рамуцирумаб+доцетаксел (категория 2B); при ФС 3-4 показана лучшая поддерживающая терапия и участие в клинических исследованиях.

Если опухоль отвечает на терапию первой линии или наблюдается стабилизация заболевания, то возможно проведение дальнейшей поддерживающей терапии в том же режиме. При крупноклеточной аденокарциноме это бевацизумаб, пеметрексед, бевацизумаб+пеметрексед, гемцитабин. При железистой карциноме – гемцитабин, в режиме Switch-терапии может использоваться пеметрексед [6].

Рекомендация ниволумаба (категория 1) в качестве последующей терапии при железистом и нежелезистом НМРЛ основана на данных рандомизированного исследования III фазы (CheckMate-057). Пембролизумаб показан согласно данным рандомизированных исследований II/III фазы (KEYNOTE-10) и исследования KEYNOTE-001. Атезолизумаб рекомендован при метастатическом железистом и нежелезистом НМРЛ по данным рандомизированного исследования III фазы ОАК, а также исследования II фазы POPLAR. Все три препарата одобрены FDA и могут использоваться при НМРЛ.

Выбор препарата для конкретного пациента производится с учетом особенностей действия этих препаратов, показаний, преимуществ и недостатков (табл.).

Предполагается, что использование PD-L1 в качестве терапевтической мишени будет сопровождаться меньшей токсичностью благодаря модуляции иммунного ответа селективно в микроокружении опухоли. Ингибирование PD-L1 является многообещающим направлением в иммунотерапии различных онкологических заболеваний, в том числе и НМРЛ.

Атезолизумаб представляет собой IgG1 антитело анти-PD-L1, способное препятствовать клеточно-опосредованной цитотоксичности в отношении нормальных активированных Т-клеток с экспрессией PD-L1. Он одобрен FDA для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ, которые прогрессировали во время или после платиносодержащей химиотерапии. У пациентов с мутацией *EGFR* или *ALK* должны прогрессировать заболевания на соответствующей таргетной терапии перед приемом атезолизумаба.

В первом исследовании III фазы ОАК применение ингибитора PD-L1 атезолизумаба у пациентов с НМРЛ, ранее получавших лечение, привело к значимому

увеличению ОВ по сравнению со стандартной химиотерапией.

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 ИК1/2/3 или ОК1/2/3 (с уровнем экспрессии PD-L1 ≥1% в иммунных и опухолевых клетках – ИК и ОК соответственно).

Вторичная конечная точка включала в себя частоту объективного ответа (ЧОО), ВВП, 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 мес 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 неплоскоклеточным раком. Медиана продолжительности жизни у пациентов с неплоскоклеточным 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.

Побочные эффекты 3-4 степени наблюдались у 15% пациентов группы атезолизумаба; на фоне терапии доцетакселем частота побочных эффектов составила 43%.

По результатам исследования, атезолизумаб был предложен в качестве второй линии терапии для пациентов с НМРЛ вне зависимости от статуса экспрессии PD-L1 клетками опухоли.

Таким образом, иммунотерапия при НМРЛ открывает новые возможности. По результатам многих исследований, применение моноклональных антител к PD-1/PD-L1 значительно увеличивает ОВ. В исследовании ОАК применение анти-PD-L1 антитела – атезолизумаба – привело к значимому увеличению ОВ по сравнению со стандартной химиотерапией. По результатам этого исследования атезолизумаб одобрен FDA для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ, который прогрессировал во время или после платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня PD-L1 экспрессии и гистологического подтипа опухоли.

Литература

- He J., Hu Y. Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer, 2015.
- Ji M., Liu Y. PD-1/PD-L1 pathway in non-small-cell lung cancer and its relation with EGFR mutation, 2015.
- Historical Evolution of Second-Line Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer, Chiara Lazzari, 2017.
- Chan B.A., Hughes B.G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future, 2015.
- Gettinger S. Immunotherapy of non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibition, 2017.
- NCCN Guidelines Version 4.2017, Non-small cell lung cancer, 2017.
- Rittmeyer A. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial, 2016.

Подготовила **Екатерина Марушко**



Терапія нікотинної залежності

Рекомендації Національної онкологічної мережі США (NCCN), 2015

Обзор

По статистике, в США курят 42,1 млн человек, что составляет около 18% взрослого населения страны. Ежегодно от причин, связанных с курением, преждевременно умирают 480 тыс. человек. Курение является фактором риска развития рака легкого, гортани, глотки, желудка, матки, яичника, мочевого пузыря, прямой кишки и других органов. На момент постановки диагноза 39% пациентов с раком легкого и 14% пациентов с колоректальным раком являлись курильщиками, из них 14 и 9% соответственно продолжали курить в течение 5 мес после постановки диагноза. По меньшей мере 30% всех случаев смерти онкологических больных связаны с курением.

В докладе по общей хирургии «Последствия курения для здоровья – 50 лет прогресса» (2014) были представлены выводы о том, что курение способствует:

- повышению риска смерти;
- развитию второй первичной опухоли;
- худшему ответу на специфическую терапию;
- более выраженным токсическим проявлениям на фоне лечения.

Поэтому, несомненно, важны отказ от курения всех пациентов с онкологическими заболеваниями и неукоснительное выполнение ими рекомендаций, адаптированных к их потребностям и проблемам.

Несмотря на то что доказано негативное влияние курения на противораковую терапию, многие пациенты продолжают курить во время лечения и после него. Распространенность курения среди пациентов онкологического профиля широко варьирует в зависимости от типа рака и других факторов, таких как пол, раса и возраст.

Риски, ассоциированные с курением у больных раком

Необходимо информировать пациентов о преимуществах отказа от курения, которые включают в себя увеличение выживаемости, улучшение клинического прогноза и качества жизни, уменьшение нежелательных эффектов терапии, таких как токсичные проявления и побочные действия на фоне приема препаратов, хирургические осложнения.

Перед началом терапии, до принятия решений относительно методики лечения, дозировки препаратов и сроков терапии, следует учитывать стаж курения в анамнезе и потенциальные риски, связанные с курением.

Хирургическое лечение

Курение негативно влияет на результаты хирургического лечения, затрагивая такие аспекты, как послеоперационные осложнения, качество жизни, продолжительность пребывания в стационаре, а также риск смерти.

В ходе исследований было доказано, что при раке легкого курение негативно влияет на успешность хирургической резекции, снижает качество послеоперационной жизни; постоянная одышка и боль в груди беспокоят пациентов и через 12 мес после операции. Хирургические осложнения включают в себя: инфицирование, сосудистые осложнения (тромбоэмболия, инсульт / нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда), а также легочные осложнения. При анализе данных пациентов, которым были проведены операции по поводу рака легкого, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей, выявлено, что у некурящих пациентов частота возникновения осложнений была

значительно ниже, чем у курящих. Послеоперационные заболеваемость и смертность были выше среди курильщиков, наблюдался дозозависимый эффект при стратификации риска серьезных осложнений в зависимости от полученного показателя курящего человека «пачко-годы».

Среди пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток при остром лейкозе, у курящих чаще наблюдались легочные осложнения и период их пребывания в стационаре был более длительным.

Вследствие курения также может замедляться заживление ран и возникает предрасположенность к хирургическим осложнениям у лиц, которым проводятся реконструктивные операции после основного лечения. У пациентов с III и IV стадией плоскоклеточного рака головы и шеи концентрация никотина в сыворотке была дозозависимо связана с повышенным риском развития раневых осложнений после реконструктивных операций головы и шеи, в то же время отказ от курения за 4 нед до операции существенно снижал риск их развития.

Лучевая терапия

Курение снижает ответ на лучевую терапию (ЛТ), уменьшает выживаемость, способствует возникновению осложнений, особенно у пациентов с раком головы и шеи.

У пациентов с ларингофарингеальным раком курение в период лечения было ассоциировано с повышенной заболеваемостью лучевым остеонекрозом и более частой госпитализацией.

По данным исследований, у пациенток, получавших ЛТ как часть лечения I или II стадии рака шейки матки, курение (>1 пачки в день) было наиболее сильным независимым фактором при прогнозировании долгосрочных осложнений со стороны мочевого пузыря, прямой или тонкой кишки. Отмечено, что даже минимальное/умеренное курение (<1 пачки в день) предполагает развитие осложнений со стороны тонкой кишки.

Курение во время ЛТ мелкоклеточного рака легкого приводило к значительному ухудшению локального контроля. Курение и ЛТ способствуют возникновению отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с раком грудной железы с 10-летней выживаемостью. Активное курение может также уменьшить эффективность ЛТ при раке простаты, прямой кишки и т.д.

Химиотерапия

Курение увеличивает риск развития осложнений, связанных с токсическим воздействием химиопрепаратов на легкие и сердечно-сосудистую систему (фиброз легких, кардиомиопатия). Сильнее проявляются такие симптомы, как потеря веса, кахексия, усталость. Более выраженным становится иммуносупрессивный эффект системных препаратов, что приводит к подавлению адаптивного и врожденного иммунитета, повышению риска развития инфекционных заболеваний, таких как пневмония, грипп. Активно изучается потенциальная связь между курением и химиорезистентностью.

Курение также может повлиять на метаболизм определенных химиотерапевтических препаратов. Оно воздействует на систему цитохрома P450, вследствие чего может изменяться концентрация препарата в плазме крови и время элиминации, что негативно сказывается на эффективности препаратов. Таким образом, изменение метаболизма препаратов связано с определенными рисками и требует коррекции. К примеру, у курильщиков наблюдается быстрый клиренс эрлотиниба и иринотекана, поэтому им для

Курильщики (курят последние 30 дней)

АНАЛИЗ

Оценка готовности к отказу от курения:
«Готовы ли вы попытаться бросить курить в течение ближайших 30 дней?»

Готов

Не готов

- Оценка никотиновой зависимости, задокументированная в истории болезни пациента:
 - Сколько сигарет в день вы выкуриваете?
 - Спустя какое время после пробуждения вы выкуриваете первую сигарету?
 - Используете ли вы любой другой тип табачных изделий (трубки, сигары, нюхательный табак, электронные сигареты)? Как часто?
- Запись в истории болезни пациента о предыдущих попытках бросить курить:
 - Каков наибольший период вашего воздержания от курения?
 - Как давно была предыдущая попытка бросить курить?
 - Использовали ли вы какие-либо вспомогательные средства, способствующие отказу от курения? Если да, то какие именно?
 - Бросал самостоятельно
 - Медикаменты² (варениклин, бупропион, НЗП)
 - Группы поддержки
 - Поведенческая терапия
 - Сайты, приложения для смартфонов, другие средства массовой информации
 - Электронные сигареты³
 - Почему предыдущие попытки были неудачными? В чем конкретно это выразилось: побочные эффекты, сильная тяга к сигаретам, неэффективность метода?
- Провести мотивационную беседу с пациентом
 - Предоставить информацию о рисках, связанных с курением, и преимуществах отказа от курения
 - Предоставить пациенту доступ к образовательным ресурсам
 - Выявить и устранить препятствия на пути к отказу от сигарет
 - Установить дату отказа от сигарет
 - Рассмотреть возможность сокращения количества выкуриваемых сигарет в день при помощи НЗТ или варениклина с целью полного отказа от курения в ближайшем будущем^{4,7}

ВЕДЕНИЕ

- Создать индивидуальный план терапии никотиновой зависимости, основанный на:
 - степени зависимости пациента и истории предыдущих попыток бросить курить⁴;
 - возможных вариантах терапии зависимости
- Установить конкретную дату отказа от сигарет (предпочтительно в течение ближайших 2 нед)
 - Рекомендовать пациенту бросить курить минимум за 2 нед до планируемой операции, так как курение увеличивает риск осложнений
- Обсудить риск рецидива³

Начать терапию никотиновой зависимости

Оценивать готовность бросить курить при каждом визите

¹ Врач должен обсудить с пациентом потенциальные риски и преимущества отказа от курения. Готовность бросить курить должна определяться как врачом, так и пациентом.

² Необходимо задокументировать тип и дозы препаратов, использованных во время предыдущей попытки бросить курить.

³ В настоящее время нет достаточных доказательств в поддержку использования электронных сигарет в качестве терапии никотиновой зависимости у онкологических пациентов.

⁴ По клиническим показаниям может проводиться коррекция длительности и интенсивности терапии у пациентов с высоким уровнем никотиновой зависимости и/или неудачными попытками бросить курить в анамнезе.

⁵ Следует обсудить риск рецидива, обеспечивать пациенту содействие и поддержку, стимулируя его к дальнейшим попыткам бросить курить.

⁶ Немедленный отказ от курения является наиболее предпочтительным, но как вариант может рассматриваться и постепенное прекращение курения. При этом необходимо определить дату отказа от курения (в течение ближайших 1-3 мес).

⁷ См. «Принципы фармакотерапии прекращения курения».

Продолжение на стр. 38.

Терапия никотиновой зависимости

Рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN), 2015

Продолжение. Начало на стр. 37.

- уменьшать сопротивление;
- поощрять самостоятельность пациента.



Пациенты, курившие в прошлом

У пациентов, которые не курили последние 30 дней, необходимо оценить риск рецидива. Высокий риск связан с такими факторами: сильная тяга к курению, повышенный уровень стресса или депрессия, наличие курительщиков в близком окружении, отказ от курения менее года назад, текущая терапия никотиновой зависимости, употребление психоактивных веществ. Необходимо обсудить риск рецидива с пациентами и содействовать им в повторных попытках бросить курить.

Ведение пациентов, демонстрирующих повышенный риск рецидива, включает в себя применение фармакотерапии (НЗП короткого действия). При необходимости могут быть предложены краткие консультации о факторах риска рецидива и профилактике рецидивов, применение поведенческой терапии. У пациентов с низким риском рецидива необходимо укреплять веру в успех, подчеркивая важность воздержания от сигарет. Риск рецидива должен быть перепроверен при последующих посещениях.

Важно регулярно пересматривать статус курения пациентов при личном контакте или в ходе разговора по телефону.

Прекращение курения в ходе терапии онкологических заболеваний

Необходимо составить персонализированный план терапии никотиновой зависимости, в котором учитывается степень зависимости, предыдущие попытки бросить курить, а также возможные варианты терапии. Рекомендуемые сроки отказа от курения — 2 нед до каких-либо плановых операций. Наиболее эффективной является фармакотерапия в комбинации с поведенческой терапией.

Первая линия терапии

По рекомендациям, основанным на данных метаанализа клинических исследований, наиболее эффективным является комбинированный подход, включающий фармакотерапию и поведенческую терапию никотиновой зависимости у онкологических пациентов. К первой линии терапии относится применение комбинации НЗП (длительного и короткого действия) или варениклина и поведенческих тренингов. Никотинзаместительная терапия (НЗТ) включает в себя использование никотинового пластыря и НЗП короткого действия, таких как никотиновая жевательная резинка, пастилки, ингалятор или назальный спрей, которые используются по мере необходимости.

Дальнейшее наблюдение

В течение первых двух недель после прекращения курения оценивается эффективность и безопасность фармпрепаратов. Это можно делать как во время визита пациента, так и по телефону. В дальнейшем следует оценивать возможный риск рецидива, при необходимости корректируя дозу или назначая другой препарат. Дальнейшая оценка статуса курения проводится на 12-й неделе, на 6-м и 12-м месяце. Для пациентов, которые вернулись к курению, может быть рассмотрена возможность применения второй линии терапии.

Вторая и третья линии терапии

Вторая линия терапии включает применение варениклина или бупропиона в сочетании с комбинированной НЗТ. Третья линия терапии состоит из трех подходов: комбинированная терапия варениклином, бупропионом и НЗТ, монотерапия нортриптилином или клонидином.

достижения эквивалентного системного воздействия необходимы более высокие дозы этих препаратов, чем некурящим.

В то же время курение не изменяет фармакокинетических свойств таксаносодержащих химиопрепаратов (доцетаксел, паклитаксел) и даже оказывает парадоксальное защитное действие, снижая риск развития лекарственно индуцированной нейтропении.

Преимущества отказа от курения для онкологических пациентов

Положительный эффект отказа от курения проявляется сразу и характеризуется такими изменениями, как снижение уровня оксида азота в крови, уменьшение проявлений респираторных симптомов (кашель, одышка), а также улучшение функции легких. В долгосрочной перспективе снижается риск развития сердечно-сосудистых, легочных заболеваний и злокачественных новообразований. По данным исследований, сравнение пациентов, продолжавших курить в период терапии, и тех, кто бросил курить незадолго до ее начала, показало, что во второй группе меньше риск смерти, рецидива и формирования второй первичной опухоли, показатель 5-летней выживаемости выше, а также лучше качество жизни.

Определение статуса курения

Врач должен регулярно оценивать статус курения пациента и попытки бросить курить, делая соответствующую запись в истории его болезни. Необходимо изначально выяснить:

- курил ли пациент когда-либо, и если да, то как часто;
- курит ли пациент в настоящее время;
- курил ли пациент на протяжении последних 30 дней.

Вся информация должна быть отражена в медицинской документации.

Некурящим пациентам и тем, кто бросил курить ранее, следует настоятельно рекомендовать вести здоровый образ жизни, предоставляя информацию об обеспечиваемых им преимуществах.

Пациенты, продолжающие курить

У пациентов, которые курят в настоящее время, в первую очередь оценивается готовность бросить курить в течение ближайших 30 дней. У тех, кто готов отказаться от вредной привычки, следует определить степень зависимости от никотина, что обуславливает шансы на успех и риск рецидива. Для этого необходимо получить такую информацию: количество выкуриваемых в день сигарет, время с момента пробуждения до выкуривания первой сигареты, использует ли пациент другие формы табака (трубка, сигары, нюхательный табак, электронные сигареты), и если да, то как часто. Нужно также собрать информацию о предыдущих попытках бросить курить и выяснить, почему они были успешными/неуспешными. В частности, необходимо установить самый длительный период воздержания, дату последней попытки отказа от курения и какие вспомогательные средства в это время использовались, а также причину возврата к курению. При работе с пациентом необходимо оговорить конкретную дату отказа от сигарет или возможность сокращения курения с целью прекращения в ближайшем будущем. По данным метаанализа 10 рандомизированных исследований с участием 3760 онкологических пациентов, бросивших курить, эффективным является как резкий отказ от курения, так и постепенное уменьшение количества выкуриваемых сигарет вплоть до полного отказа от них. Таким образом, оба варианта могут быть использованы в терапии никотиновой зависимости. Медикаментозная терапия при помощи никотинзамещающих препаратов (НЗП) или варениклина может использоваться в качестве промежуточного шага на пути от сокращения курения к полному прекращению.

Мотивационное интервьюирование

Если пациент не выражает готовности бросить курить, рекомендуется провести с ним мотивационный диалог, цель которого — убедиться в том, что пациент знает о возможных рисках, связанных с курением, и преимуществах отказа от него. Врач должен учитывать отмечаемые пациентом препятствия на пути к отказу от курения. Подчеркивается важность поощрения и непосредственности в общении с пациентами, которые курят. При ведении мотивационного интервьюирования необходимо придерживаться таких принципов:

- сопереживать пациенту;
- выявлять противоречия;

Общий подход к прекращению курения во время терапии рака

¹См. «Принципы фармакотерапии прекращения курения».²См. «Принципы поведенческой терапии».³Отсутствуют данные об эффективности использования электронных сигарет и других альтернативных методов лечения (гипноз, акупунктура, пищевые добавки). Пациентам следует рекомендовать основные методы терапии, чтобы избежать промедления в терапии никотиновой зависимости.⁴Марижуана и другие психоактивные вещества способствуют рецидиву курения, поэтому рекомендуется от них воздержаться.⁵Терапия может быть продолжена для достижения длительного эффекта, но этого по возможности лучше избегать.⁶Комбинированная НЗТ – это НЗП длительного действия (никотиновый пластырь) и НЗП короткого действия (жевательная резинка, пастилки, назальный спрей, ингалятор).⁷Необходимо следить за возникновением тошноты у пациентов, принимающих варениклин, особенно при химиотерапии.⁸Если назначен варениклин или бупропион, в истории болезни следует указывать, были ли у пациента психические расстройства или суицидальные мысли.

Терапия в случае рецидива

Рекомендуется продолжить поведенческую терапию с любым альтернативным препаратом, применяемым в первой, второй или третьей линии терапии. Статус курения должен быть пересмотрен в конце каждого курса терапии с дополнительным обследованием на 6-м и 12-м месяце после успешного отказа от курения.

Общие рекомендации по фармакотерапии

Начальная продолжительность лечения составляет 12 нед для варениклина и комбинации НЗП и 7-12 нед для бупропиона. Допустима более длительная терапия, но следует избегать неоправданно продолжительного

лечения. Коррекция дозы проводится в зависимости от клинической картины. Положительным результатом считается воздержание от курения не менее 6 мес с начала терапии никотиновой зависимости.

Варениклин

Препарат является частичным агонистом $\alpha_4\beta_2$ -Н-холинорецепторов. Варениклин частично имитирует воздействие никотина на головной мозг и конкурентно ингибирует связывание никотина.

Может использоваться как монотерапия, так и в сочетании с НЗП. По данным метаанализа, варениклин увеличивает вероятность отказа от курения почти в три раза по сравнению с плацебо. Курс варениклина продолжительностью 24 нед эффективно способствует

отказу от курения у пациентов, которые не собирались бросать курить, но готовы постепенно сокращать потребление сигарет. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований по прекращению курения, проведенный в 2015 г., не выявил никаких свидетельств того, что варениклин увеличивает риск самоубийства или попыток самоубийства, возникновения суицидальных наклонностей или депрессии.

Побочные эффекты при приеме варениклина: тошнота, бессонница и необычные сновидения, головная боль, сердечно-сосудистые события.

Комбинированная никотинзаместительная терапия

НЗТ – альтернативный способ доставки никотина. Он используется для уменьшения симптомов отмены, вызванных отказом от курения. Наиболее эффективной является комбинация НЗП длительного и короткого действия.

В качестве НЗП в настоящее время используются: никотиновый пластырь, жевательная резинка, ингаляторы, пастилки, спрей и таблетки. Польза от НЗТ превышает потенциальные риски. Уровень никотина в крови при проведении НЗП значительно ниже, чем при курении. НЗП не являются значимыми предикторами развития рака легких, в отличие от сигарет. Добавление поведенческой терапии к НЗТ повышает шансы на успех почти в три раза.

Бупропион

Бупропион ранее был одобрен для лечения депрессии, но также стала очевидной его эффективность в лечении никотиновой зависимости. Помимо воздействия на дофаминергические и адренергические системы, препарат действует также в качестве ингибитора Н-холинорецепторов. По некоторым данным, бупропион особенно эффективен в лечении никотиновой зависимости у лиц, страдающих депрессией.

Среди побочных эффектов наиболее значимыми являются развитие судорожного синдрома и психоневрологических нарушений.

Поведенческая терапия

Поведенческая терапия может повысить мотивацию пациента и способствовать соблюдению фармакотерапии.

В качестве общего принципа интенсивная поведенческая терапия предпочтительнее кратких консультаций. Данные подтверждают, что более частые или более длительные сеансы дают лучшие результаты. Интенсивная поведенческая терапия состоит из по крайней мере 4 сеансов (групповых или индивидуальных) продолжительностью не менее 10 мин – обычно 30 мин или дольше. Даже короткие 3-минутные консультации дают свой, хоть и незначительный, результат в борьбе с пагубной привычкой, поэтому не следует ими пренебрегать.

Наиболее успешными стратегиями поведенческой терапии считаются консультирование, социальная поддержка и мотивационное интервьюирование. Следует учитывать степень никотиновой зависимости, предыдущие попытки бросить курить и вспомогательные средства, которые использовались ранее при попытках отказа от курения. Пациенту предоставляются такие методы терапии, которые помогут справиться с симптомами отмены, триггерами окружающей среды и стрессовыми ситуациями. Например, добавление когнитивно-поведенческой терапии, направленной на овладение навыками управления стрессом, дает лучшие результаты в терапии зависимости по сравнению с одной лишь стандартной терапией. Кроме того, можно использовать мобильные приложения или печатные материалы. Пациенты с сопутствующими психическими заболеваниями или зависимостью от других препаратов должны быть направлены к соответствующему специалисту.

Консультирование проводится при личном контакте, по телефону, либо в формате групповой терапии. В любом случае при выборе методик терапии следует руководствоваться предпочтениями пациента, данными истории болезни, а также наличием ресурсов.

Варианты фармакотерапии	
Первая линия	Комбинированная НЗТ: никотиновый пластырь + НЗП короткого действия (пастилки, жевательная резинка, ингалятор, спрей) Варениклин ¹
Вторая линия	Варениклин + комбинированная НЗТ Бупропион + комбинированная НЗТ
Третья линия	Варениклин + бупропион ± НЗТ Нортриптилин (трициклический антидепрессант) Клонидин (антигипертензивный препарат, агонист β_2 -адренорецепторов)

Информация о дозировании			
	Стандартная доза ²	Продолжительность приема	Предупреждения и противопоказания
Варениклин	Начать прием за 1-2 нед до даты отказа от курения: 1-3 дня – 0,5 мг перорально 1 р/день; 4-7 день – 0,5 мг перорально 2 р/день; 2-12 нед – 1 мг перорально 2 р/день при переносимости препарата	12 нед ³	Необходимо следить за возможным развитием и обострением психоневрологических нарушений, в случае их возникновения прием препарата прекратить. На упаковке размещено предупреждение (в черной рамке) о том, что препарат может вызвать повышенную враждебность, депрессию или суицидальные наклонности
Бупропион	Начать прием за 1-2 нед до даты отказа от курения: 1-3 дня – 150 мг перорально 1 р/день ⁴ ; с 4 дня – 150 мг перорально 2 р/день при переносимости препарата; максимальная суточная доза – 300 мг	7-12 нед ³	На упаковке размещено предупреждение (в черной рамке) о том, что препарат может вызвать повышенную враждебность, депрессию или суицидальные наклонности. В случае возникновения психоневрологических нарушений следует прекратить прием препарата. Препарат противопоказан пациентам, страдающим эпилепсией, больным в состоянии сниженного порога судорожной готовности (перенесенный инсульт, метастазы в головном мозге), при приеме ингибиторов моноаминоксидазы (повышен риск гипертензивной реакции) или тамоксифена, пациентам с закрытоугольной глаукомой
Комбинированная НЗТ	• Никотиновый пластырь 21 мг + НЗП короткого действия • Если 21 мг неэффективен, можно увеличить дозу до 35 или 42 мг	12 нед ³	Уровень никотина в крови намного ниже при приеме комбинированной НЗТ, чем при курении сигарет. НЗТ хорошо переносится и редко вызывает интоксикацию даже при одновременном применении с сигаретами

¹Тошнота является распространенным побочным эффектом варениклина и требует контроля у онкологических больных, особенно во время проведения химиотерапии.²Доза препарата может корректироваться по клиническим показаниям.³Терапия может быть продлена, что способствует дальнейшему прекращению курения (6 мес – 1 год), но по возможности следует избегать более длительного приема.⁴Требуется коррекция дозы при печеночной или почечной недостаточности.

Полный текст Руководства на www.nccn.org

Перевела с англ. Екатерина Марушко

Курение как фактор риска возникновения злокачественных новообразований

«Курение – полезная привычка.
Для смерти»

А. Боровик

Влияние курения на риск развития злокачественных опухолей изучается давно и тщательно. Результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований, проведенных рабочими группами Международного агентства по изучению рака (МАИР) в 1985 и 2002 гг., показали, что курение табака является канцерогенным для человека и приводит к развитию разнообразных онкологических заболеваний.

С потреблением табака связан рост смертности от рака, хотя этот показатель различается в разных странах и зависит от истории потребления табака в данной стране и общей продолжительности жизни населения. В 1995 г. в США 168 тыс. случаев, или одна треть всех смертей от рака (38% среди мужчин и 23% среди женщин), были обусловлены курением сигарет, и еще от 3 до 6 тыс. смертей от рака легкого среди некурящих лиц были вызваны пассивным курением. В мировом масштабе курение является причиной 15% смертей от рака. Прогнозируется, что этот показатель будет увеличиваться в связи с ростом распространенности курения в развивающихся странах (Н. Kuper, H. Adami, P. Boffetta, 2002).

Для обобщения данных о влиянии курения на развитие злокачественных новообразований Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2002 г. поставила группе экспертов из 12 стран мира задачу оценить риск возникновения рака у курильщиков. Проведенный этой группой анализ представляет собой всестороннюю оценку рисков, связанных с курением. Было изучено более 3 тыс. научных работ, опубликованных начиная с 1986 г. Эксперты пришли к выводу, что табак намного опаснее, чем считалось ранее, вне зависимости от того, курит ли человек или вдыхает сигаретный дым. Одним из наиболее тревожных результатов стало то, что табачный дым вызывает злокачественную трансформацию клеток в значительно большем количестве органов, чем считалось ранее.

Известно, что курение может стать причиной рака легкого, полости рта, пищевода, мочевого пузыря. Теперь доказано, что оно также вызывает лейкемию и злокачественные образования желудка, печени, грудной и поджелудочной желез, пениса, ануса, шейки матки и почки. Кроме того, курение способствует более агрессивному течению онкологических заболеваний. Даже в случаях с теми видами рака, которые считаются этиологически не связанными с курением, оно оказывает влияние на степень распространенности опухоли в момент постановки диагноза.

Было показано, что относительный риск (ОР) развития большинства вызванных курением новообразований снижается после того, как пациент бросает курить. Уровень и скорость такого снижения различны для разных новообразований, но наибольшее снижение риска наблюдается в течение приблизительно 5 лет после отказа от курения.

Для разных форм злокачественных опухолей, этиологически связанных с курением, показатель ОР существенно различается и зависит от возраста, в котором пациент начал курить, стажа курения и количества выкуриваемых в день сигарет. Многие исследования посвящены изучению этиологической связи между курением и злокачественными опухолями. В результате связь с курением достоверно установлена не только для злокачественных новообразований определенных локализаций, но и для конкретных подтипов опухолей.

Рак легкого, новообразования головы и шеи

Этиологическая связь между курением и раком легкого более выражена для плоскоклеточного и мелкоклеточного рака, чем для аденокарциномы. Кроме того, рак легкого у курильщиков с большей вероятностью имел метастазы в таких органах, как головной и костный мозг, надпочечники, перикард. Кроме рака легкого связь с курением доказана для рака гортани, других органов головы и шеи, мочевого пузыря, пищевода, поджелудочной железы, желудка и почки. В обзоре, сделанном специалистами Американского онкологического общества, констатируется, что в США курение обуславливает большинство случаев рака легкого, ротоглотки, гортани и пищевода, треть случаев заболеваний раком поджелудочной железы, почки, мочевого пузыря, шейки матки.

Многочисленные исследования показали, что риск развития рака гортани увеличивается пропорционально количеству выкуриваемых сигарет и продолжительности курения, а также падает при отказе от курения. До 82% случаев злокачественных образований гортани в США обусловлены курением. Курение и алкоголь усиливают действие друг друга (P. Guenel, J.F. Chastang, D. Luce et al., 1988). Европейское лонгитюдное исследование показало, что приблизительно 90% случаев рака гортани можно было бы предотвратить, отказавшись от потребления алкоголя и табака (W. Lehmann, L. Raymond, F. Faggiano et al., 1991).

Немецкие авторы показали, что суммарная доза курения 60 пачко-лет с учетом контролируемого потребления алкоголя увеличивает риск опухолей головы и шеи в 23,4 раза; потребление более 100 г этанола в день при контролируемом курении повышает риск в 21,4 раза; действие 75 г этанола в день в сочетании с дозой курения 50 пачко-лет увеличивает риск рака в 146,2 раза (H. Maier, A. Dietz, U. Gewelke et al., 1990). Показатель «пачко-годы» вычисляется, как количество пачек сигарет, выкуриваемых в день, умноженное на количество лет курения. Метаанализ исследований о влиянии алкоголя и табака на развитие злокачественных новообразований головы и шеи подтвердил наиболее существенную связь между потреблением табака и развитием рака гортани, а также потреблением алкоголя и развитием рака глотки (A. Zeka, R. Gore, D. Kriebel, 2003).

Во многих странах наблюдается рост заболеваемости раком языка. Исследование, проведенное китайскими авторами (T. Zheng, T. Holford, Y. Chen et al., 1997), обнаружило более высокий риск у нынешних (2,73%) и бывших (2,24%) курильщиков, рост риска с увеличением длительности и интенсивности курения, а также снижение риска после отказа от курения. Курение также является причиной развития никотинового лейкокератоза языка (А.М. Соловьев, М.А. Гомберг, В.А. Аковбян, 1998). Это заболевание возникает исключительно у курильщиков и, вероятнее всего, связано с воздействием смол и высокой температуры дыма. Лейкоплакии рассматриваются в качестве предраковых заболеваний.

Слюна человека содержит антиоксиданты, которые защищают организм человека от рака. Табачный дым разрушает молекулы антиоксидантов и превращает слюну в смесь опасных химических веществ. Под воздействием табачного дыма слюна не только теряет свои защитные свойства, но и способствует разрушению клеток слизистой оболочки ротовой полости. В лабораторных условиях изучалось влияние табачного дыма на твердость и слюны, подвергшейся воздействию табачного дыма, на культуру клеток. В клетках, подвергшихся воздействию смеси табачного дыма со слюной, развивалось больше повреждений, увеличивающихся с повышением продолжительности воздействия (A. Reznick, O. Hershkovich, R. Nagler, 2004).

Курение не влияет на риск рака ободочной и прямой кишки, однако в ряде эпидемиологических испытаний выявлена связь между курением и аденоматозными полипами толстой кишки. Определена зависимость между курением и риском возникновения рака ануса.

Рак печени – влияние курения и алкоголя

В ходе исследований было сделано предположение, что курение в сочетании с употреблением алкоголя повышает риск возникновения гепатоцеллюлярного рака печени. Было показано, что, по сравнению с большими гепатоцеллюлярной карциномой, которые никогда ранее не курили, уровень смертности курильщиков в 2-4 раза выше, причем чем позднее происходил отказ от курения, тем выше был риск. Увеличение кумулятивной дозы сигарет повышало ОР до 11 раз по сравнению

с таковым у лиц, никогда не куривших (M. Denissenko, A. Pao, M. Tang et al., 1996).

Кроме того, установлено, что курение увеличивает риск развития рака печени у лиц, инфицированных вирусами гепатита В и С. Не обнаружено связи между курением и холангиоцеллюлярным раком, злокачественными опухолями желчного пузыря и желчных протоков. Исследование связи между курением и раком печени в Китае показало, что риск курильщиков умереть от рака печени на 36% выше, чем некурящих. Риск был выше для тех, кто курил сигареты, по сравнению с другими видами табачных изделий, для ежедневных курильщиков и для тех, кто выкуривал 20 или более сигарет в день. В ходе исследования было установлено, что в настоящее время в Китае табак является причиной 50 тыс. смертей от рака печени в год, главным образом среди мужчин, страдающих хроническим вирусным гепатитом В (Z.M. Chen, B.Q. Liu et al., 2003). Исследование, проведенное в Греции, напротив, показало, что взаимосвязь между курением и риском развития гепатоцеллюлярной карциномы более отчетливо проявляется среди лиц, не инфицированных вирусами гепатита В или С (в этом же исследовании было выяснено, что сочетание чрезмерного потребления табака и алкоголя повышает риск в 9,6 раза) (H. Kuper, A. Tzonou et al., 2000).

Рак мочевого пузыря и почки

Связь между курением и риском развития рака почки более выражена для плоскоклеточного и переходноклеточного рака, чем для аденокарциномы. В США до 50% случаев заболевания раком мочевого пузыря у мужчин и треть женщин обусловлены курением. Объединенный анализ 11 исследований, охватывающий данные 2600 мужчин с раком мочевого пузыря и 5524 мужчин контрольной группы, показал: у тех, кто курит 15-20 сигарет в день, риск увеличивается в 4,5 раза (P. Hartge, D. Silverman, R. Hoover et al., 1987). Аналогичный метаанализ, включивший 11 исследований и данные 685 женщин с раком мочевого пузыря и 2416 женщин контрольной группы, показал, что риск заболевания растет по мере увеличения стажа курения. У женщин, куривших менее 10 лет, риск повышался почти в 2 раза, а при стаже курения свыше 40 лет – более чем в 4 раза (P. Brennan, O. Bogillot, E. Greiser et al., 2001).

Международное агентство по исследованию рака пришло к заключению, что курение является важной причиной развития отдельных типов рака почки. Многие исследования выявили повышенный риск аденокарциномы почки у курильщиков. Кроме того, в табачном дыме были обнаружены нитрозодиметиламины, которые, как показали исследования на животных, вызывают развитие рака почки. У лиц, которые прекратили курить 30 лет назад, риск развития рака почки снижается на 50%. При меньших сроках отказа от курения авторы исследования не обнаружили достоверного снижения риска (A.S. Parker, J.R. Cerhan, C.A. Janney et al., 2003).

В апреле текущего года в журнале The Journal of Urology были опубликованы данные о существенной роли курения сигарет в обострении рака мочевого пузыря и уротелиальной карциномы верхних мочевых путей. Курение сигарет является достоверно установленным фактором риска для рака мочевых путей, но его роль в прогнозе уротелиального рака не была определена. В метаанализе 24 исследований авторы изучали историю курения и его роль в рецидиве рака мочевого пузыря, прогрессирование и показатели выживаемости пациентов. В этот метаанализ были включены данные о 13114 пациентах с раком мочевого пузыря и 2259 пациентах с карциномой верхних мочевых путей. Было выявлено, что курильщики на момент постановки диагноза подвергаются повышенному риску возникновения местного рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (ОР 1,27; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,09-1,46), а курильщики с инвазией рака мочевого пузыря в мышцы имеют повышенный риск смерти (ОР 1,23; 95% ДИ 1,02-1,44). Курильщики с уротелиальной карциномой имеют повышенный риск

рецидива (ОР 1,5; 95% ДИ 1,19-1,95) и смерти (ОР 1,53; 95% ДИ 1,13-1,92). Авторы не выявили значительной гетерогенности данных среди включенных исследований. Доказательства ограничены в связи с отсутствием перспективных исследований. Тем не менее результаты этого метаанализа однозначно подтверждают, что курильщики сигарет подвергаются повышенному риску развития более злокачественного типа уротелиальной карциномы (Н.М. Frits, Н.Ж. Sylvia et al., 2016).

Рак шейки матки, интразипителлиальная неоплазия

Курение, возможно, играет роль промотора процесса канцерогенеза в шейке матки, инициированного вирусом папилломы человека.

Рак тела матки является единственной формой рака, риск которого у курящих женщин снижен. Подобный эффект можно объяснить ингибированием продукции эстрогенов при курении. Кроме того, у курящих женщин менопауза наступает на 2-3 года ранее, чем у некурящих. Исследование, проведенное в Китае, где население не находится под выраженным влиянием экзогенных эстрогенов, показало те же факторы риска рака эндометрия, которые действуют в других странах. Также установлена обратная связь между курением и риском развития рака эндометрия, прежде всего у женщин в постменопаузе. Проведено более 20 клинических исследований, посвященных этому вопросу, в которых ОР оценивался в 0,5-0,893 (А. Green, D. Purdie et al., 2001).

Курение не влияет на развитие рака яичников. В то же время показана связь между курением и риском развития рака вульвы.

Рак грудной железы

Влияние курения на развитие рака грудной железы (РГЖ) может быть сильнее, чем считалось ранее. Начиная с 2011 г. были получены доказательства связи курения и РГЖ в 3 крупных когортных исследованиях. Результаты одного из исследований были представлены на брифинге перед собранием Американского общества клинических онкологов в 2011 г. Показано, что риск агрессивного РГЖ не только выше у курящих женщин, чем у некурящих, но и в некоторой степени повышается вместе с продолжительностью курения.

В исследовании NSABP P-1 установлено, что у женщин, куривших в возрасте между 15 и 35 годами, наблюдался более высокий риск возникновения РГЖ, чем у женщин, которые никогда не курили (S.R. Land, Q. Liu, D. Lawrence et al., 2014). Кроме того, результаты этого исследования показали более высокий риск рака легкого и толстой кишки, коррелировавший с повышением интенсивности и/или продолжительности курения, а также с пониженным уровнем физической активности, что свидетельствует о том, что отказ от курения и увеличение физической активности могут обеспечить снижение риска. Это третье большое проспективное исследование, подтвердившее сильную ассоциацию между курением и РГЖ. Первое исследование, включавшее почти 80 тыс. женщин в постменопаузе, обнаружило, что у курящих пациенток наблюдалось увеличение риска РГЖ на 16%, а у женщин, прекративших курение, но куривших ранее, риск заболевания увеличился на 9%.

Меланома: повышение риска метастазирования

Сведения о прямой связи курения и развития меланомы отсутствуют. В то же время при первичном обращении по поводу меланомы у курильщиков с большей вероятностью обнаруживаются метастазы, по сравнению с некурящими пациентами. При обследовании 2583 пациентов с меланомой среди мужчин выявили метастазы у 22,9% курящих или куривших в прошлом, и только у 11,2% некурящих (Н. Shaw, G. Milton et al., 1981). Среди женщин эти показатели составили 12,6 и 5,8% соответственно. У лиц обоего пола зависимость между курением и метастазированием была линейной: с ростом количества ежедневно выкуриваемых сигарет возрастала вероятность обнаружения метастазов при первичном обследовании. Вероятность смерти от меланомы была в 2 раза выше среди курящих пациентов по сравнению с некурящими – 34 и 15% соответственно (Н. Koh, A. Sober, C. Day et al., 1984). Курение признано одним из статистически достоверных критериев, позволяющих прогнозировать смерть больных с первой стадией меланомы.

Рак предстательной железы и рак яичка

Отдельные исследования показывают наличие некоторой связи между курением и развитием рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин среднего возраста. Исследование, проведенное в США, показало, что у курильщиков по сравнению с некурящими риск РПЖ возрастает в 1,4 раза. При превышении порога

в 40 пачко-лет риск возрастал в 1,6 раза и связь оказывалась более сильной при более агрессивных формах рака (L. Plaskon, D. Penson, T. Vaughan et al., 2003). Общепринятым считается тот факт, что курение ухудшает прогноз при РПЖ. Исследователи обнаружили, что среди мужчин моложе 55 лет, у которых предстательная железа была удалена из-за РПЖ, запущенная форма заболевания у курильщиков выявлялась в 3 раза чаще, чем у некурящих. Чем большим был стаж курения и чем более высокой – его кумулятивная доза (за 10 лет, предшествующих операции), тем большей была вероятность развития РПЖ высокого риска (W. Roberts, E. Platz, P. Walsh et al., 2003).

В ходе исследования, посвященного оценке влияния курения на степень распространенности рака в момент постановки диагноза, было обнаружено, что среди прочих факторов курение оказывает наибольшее влияние на степень метастазирования РПЖ (N. Kobrinsky, M. Klug, P. Hokanson et al., 2003). В другом исследовании изучалось время до развития нечувствительности к гормональной терапии и время выживания на терапии андрогенами у пациентов с РПЖ. В обоих случаях наилучшие показатели имели лица, никогда не курившие, наихудшие – курильщики. Мужчины, курившие в прошлом, занимали промежуточное положение (M. Oefelein, M. Resnick, 2004).

В 2015 г. было проведено исследование, посвященное изучению связи курения сигарет и отказа от курения с возникновением рецидива РПЖ у пациентов после радикальной простатэктомии. Ретроспективный анализ 6538 пациентов с РПЖ после проведенной радикальной простатэктомии в период с 2000 по 2011 г. позволил установить, что курильщики имели более высокий риск рецидива рака по сравнению с пациентами, которые никогда не курили. Вредное воздействие курения заметно снижалось по истечении 10 или более лет с момента отказа от него. Авторы пришли к выводу, что курильщики должны быть проконсультированы относительно вредного воздействия курения на результат лечения РПЖ (M. Rieken, Sh. Shariat, L. Kluth et al., 2015). Хотя связь между курением и развитием РПЖ все еще под вопросом, ученые продолжают активно проводить исследования.

Показано, что курильщики подвержены более высокому риску возникновения рецидива после лечения РПЖ (C. De Nunzio, G. Andriole, L. Thompson et al., 2015). Биологические механизмы, лежащие в основе этой связи, все еще не изучены. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять влияние курения на развитие РПЖ и прогрессирование этого заболевания, в частности, чтобы оценить возможное влияние отказа от курения на терапевтический процесс. Также авторы отметили необходимость поощрения отказа от курения у мужчин с РПЖ или риском его возникновения (C. De Nunzio, G. Andriole, L. Thompson et al., 2015).

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости раком яичка. Эпидемиологические исследования показывают, что риск этого вида рака возрастает с увеличением кумулятивной дозы курения. ОР составляет 1,96 у тех, чей стаж курения насчитывает 12-24 пачко-лет, 2,31 при большей кумулятивной дозе курения, 3,18 при длительности курения более 21 года. При этом отказ от курения не приводил к снижению риска, возраст начала курения также не оказывал влияния на риск развития рака яичка (A. Srivastava, N. Kreiger, 2004).

Злокачественные заболевания крови

Также курение может привести к повреждению кровяных клеток и изменению статуса иммунной системы, повышая риск развития лейкемии. Связь между курением и лейкемией была установлена в конце 1980-х годов. Было обнаружено, что смертность курильщиков от этого заболевания на 50% выше, чем некурящих. На 60% более высоким оказался риск в отношении моноцитарного и миелоидного лейкоза. Курение обуславливает 24% смертей вследствие миелоидной лейкемии.

В марте 2016 г. в журнале Critical Reviews in Oncology/Hematology были представлены результаты когортного исследования, посвященного влиянию интенсивности

и продолжительности курения с момента отказа от курения на заболеваемость острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) у взрослых. Показано, что лица, курящие в настоящее время, и бывшие курильщики подвержены значимому увеличению риска развития ОМЛ по сравнению с теми, кто никогда не курил. Кроме того, увеличение интенсивности и продолжительности курения связано с повышением риска, или сдвигом от 1,14 (1-20 пачко-лет) до 2,36 (>40 пачко-лет) (V. Colamesta et al., 2016).

Пассивное курение и рак

Роль пассивного курения отчетливо показана в исследовании японского ученого Т. Hirayama, который в 1982 г. представил данные 14-летнего исследования смертности от рака легкого у 91 540 некурящих японок. Оказалось, что женщины, чьи мужья выкуривали больше 1 пачки сигарет в день, имели риск развития рака легкого в 2 раза больший, чем женщины, мужья которых не курили совсем.

Немецкий ученый А. Кнот установил, что 61,5% женщин с раком бронхов не курили сами, но находились в атмосфере табачного дыма в домашних условиях. Характерно, что вероятность заболевания раком легкого у женщины – пассивной курительницы резко увеличивается, если она сама курит (даже если всего 2-3 сигареты в день). У никогда не куривших лиц риск развития рака легкого увеличивается более чем на четверть, если их супруг курит. Пассивное курение в закрытых помещениях повышает риск возникновения рака легких в два раза.

Интересные данные получены в шведском когортном исследовании, в котором изучалось влияние материнского курения во время беременности на риск развития опухолей мозга у детей. Результаты этого исследования опубликованы в февралье текущего года в журнале Cancer Epidemiology. Табачные метаболиты и канцерогены могут быть найдены в плацентарной и пуповинной ткани мозга плода, подвергнувшегося воздействию курения матери. Тем не менее исследования, посвященные связи курения матери во время беременности с возникновением опухоли мозга у детей, показали противоречивые результаты.

В исследовании анализировались данные обо всех детях (n=2577305), родившихся в Швеции в период с 1983 по 2010 г., а также информация о курении матери во время беременности, полученные из шведского медицинского регистра рождения; данные о развитии опухолей мозга у детей (всего 1039 случаев) были получены из Национального канцер-регистра.

В целом влияние курения матери во время беременности на риск развития опухолей мозга ребенка было низким либо вообще отсутствовало. Тем не менее результаты анализов, проведенных с учетом пола ребенка и его возраста на момент постановки диагноза, выявили положительную связь для детей в возрасте 5-9 лет. Так, было показано, что курение матери во время беременности повышало риск развития всех опухолей мозга у детей мужского пола (ОР 1,50; 95% ДИ 0,96-2,34), находящихся в этом возрастном интервале. Также была обнаружена положительная связь между курением матери и развитием астроцитомы у детей как мужского (ОР 2, 95% ДИ 1,02-3,91), так и женского пола (ОР 1,8; 95% ДИ 0,85-3,82). Таким образом, даже если курение матери во время беременности имеет ограниченное общее влияние на развитие опухолей мозга у детей, оно все же может увеличить риск астроцитомы (G. Tettamanti, R. Liung et al., 2016).

Сегодня в Украине мы можем наблюдать парадоксальную картину: смертность от рака легкого и некоторых других локализаций снижается. Это объясняется не столько снижением распространенности курения, сколько резким увеличением смертности в среднем возрасте, то есть люди умирают раньше, чем у них развивается рак. При этом уровень смертности от вызванных курением видов рака остается высоким.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Снежана Галузова**



Табачный дым содержит более 50 известных канцерогенов, а также соединения, способствующие формированию канцерогенов в организме. После абсорбции через легкие канцерогены и канцерогенные метаболиты попадают в кровь и циркулируют в системе кровообращения. Курение также воздействует на метаболизм и деятельность ферментов, что может влиять на развитие опухолей. Кроме того, табачный дым и его соединения могут модифицировать по принципу синергизма действие других известных канцерогенов: радона, асбеста, мышьяка, ионизирующего излучения.

ВАШ ВИБІР

ЙОГО

МАЙБУТНЄ

РеФакто® AF Мороктоког альфа (Moroctocog alfa) (рекомбінантний фактор коагуляції VIII)

РеФакто® AF забезпечує пацієнтів з гемофілією А доведеним гемостатичним захистом при профілактиці та лікуванні на вимогу¹⁻³ для впевненого та активного способу життя.

Завдяки інноваційному виробничому процесу з фокусом на очищення високого ступеню⁴ РеФакто® AF надає кожному пацієнту впевненість у високій безпеці лікування.

1. Lusher JM, Lee CA, et al. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003;9:38-49. 2. Lusher JM&Roth DA. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrates in patients with severe haemophilia A: an update. *Haemophilia* 2005;11:292-293. 3. Courter SG&Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Semin Hematol* 2001;38(Suppl; 4):52-59. 4. Kelley B, Jankowski M&Booth J. An improved manufacturing process for Xyntha/ReFacto AF. *Haemophilia* 2010;16:717-725

МІБП РеФакто® AF/РеФакто® AF фактор коагуляції крові людини VIII рекомбінантний (мороктоког альфа). Порошок для розчину для ін'єкцій по 250 МО або 500 МО, або 1000 МО, або 2000 МО у флаконі по 10 мл із пробкою та з'ємною алюмінієвою пломбою; по 4 мл розчинника в попередньо наповненому шприці об'ємом 5 мл з поршнем та ковпачком-насадкою. 1 флакон з порошком, 1 попередньо наповнений шприц, стерильний адаптер до флакону, стерильний набір для інфузій, 2 тампони зі спиртом, пластр, марлеву подушечку, інструкцію для застосування медичного імунобіологічного препарату поміщують в пластиковий контейнер. Пластиковий контейнер вкладають у картонну коробку.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання для застосування. Лікування та профілактика кровотеч у пацієнтів з гемофілією А (врожденний дефіцит фактора згортання крові VIII), в т.ч. при проведенні екстреного або планового хірургічного втручання. РеФакто® AF можна застосовувати у дітей будь-якого віку, включаючи немовлят. Не показаний для лікування хвороби Вільбранда. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря з досвідом лікуванні гемофілії А. Дозування та тривалість замісної терапії залежить від ступеню недостатності фактору VIII, локалізації та тяжкості кровотечі, а також від клінічного стану пацієнта. Дози, що застосовуються, необхідно коригувати відповідно до клінічної відповіді пацієнта. За наявності інгібіторів може знадобитися застосування більш високих доз препарату або призначення відповідного специфічного лікування (для більш детальної інформації див. інструкцію про застосування). **Протипоказання.** Препарат протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, а також пацієнтам з підвищеною чутливістю до білків хом'яка. **Побічна дія.** У дослідженнях РеФакто® AF дуже часто спостерігалися утворення інгібіторів фактору VIII, блювання. Часто – головний біль, кровотеча/гематома, нудота, артралгія, астения, підвищення температури тіла, ускладнення доступу до судин (для більш детальної інформації див. інструкцію про застосування). **Особливості застосування.** Як і будь-які інші протеїнові препарати для внутрішньовенного введення, РеФакто® AF може викликати розвиток реакції гіперчутливості алергічного типу. Необхідно проводити ретельний моніторинг пацієнтів, які лікуються рекомбінантним фактором згортання крові VIII, щодо утворення інгібіторів, який здійснюється шляхом клінічного спостереження та за допомогою лабораторних аналізів. Застосовувати в період вагітності та годування груддю лише за наявності чітких показань. Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не проводилися. При лікуванні препаратом РеФакто® AF дітей молодшого віку може виникнути необхідність у застосуванні більш високих доз порівняно з тими, що застосовуються у дорослих пацієнтів і дітей старшого віку. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися. Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, включаючи інші інфузійні розчини. Під час клінічних досліджень не визначили необхідності коригування дози у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю. **Фармакологічні властивості.** РеФакто® AF містить рекомбінантний фактор згортання крові VIII з видаленим В-доменом (мороктоког альфа). Мороктоког альфа – це глікопротеїн з приблизною молекулярною масою 170 000 Да, що складається з 1438 амінокислот. Функціональні характеристики РеФакто® А К подібні до характеристик ендогенного фактору VIII.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № 870/12 -300200000 від 06.04.2012, 04.09.2015.



За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво «Файзер Ейч.Сі.Пі.Корпорейшн» в Україні: 03680, м. Київ, вул. М.Амосова, бізнес-центр «Горизонт Парк». Тел.: (044) 3916050. Факс: (044) 3916051

Частота выработки ингибиторов у пациентов с тяжелой гемофилией А при переводе с рекомбинантного фактора VIII с полной глиной молекулы на рекомбинантный фактор с удаленным В-доменом: проспективное когортное сравнение

Гемофилия А представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся дефицитом антигемофильного глобулина – плазменного фактора свертывания крови VIII (FVIII). Основу лечения данного заболевания составляет заместительная терапия с применением плазменных или рекомбинантных факторов свертывания крови. Наиболее тяжелым осложнением, связанным с лечением гемофилии А, является развитие иммунной реакции на препарат с появлением ингибитора – антитела к фактору VIII. Ранее обсуждалось, что замена одного препарата фактора свертывания крови на другой может быть связана с повышенным риском образования ингибитора. В частности, это касалось рекомбинантного препарата FVIII РеФакто АF, отличающегося от других удаленным В-доменом в молекуле. Посттрансляционные модификации и функциональные характеристики РеФакто АF схожи с таковыми для эндогенного FVIII, процесс его производства исключает возможность попадания в препарат любого экзогенного белка, и все же сообщалось о его потенциальной повышенной иммуногенности. С целью изучения данного вопроса в Великобритании было проведено проспективное когортное исследование.

Национальные клинические руководства рекомендуют определение уровня ингибитора в сыворотке крови пациентов при переводе на другой препарат FVIII. Однако, кроме неоднозначных сообщений, а также двух эпизодов серьезной иммунной реакции, связанной с дефектом производства препарата, все имеющиеся данные, как правило, свидетельствуют о том, что смена препарата фактора свертывания не связана с повышенным риском выработки ингибитора.

Переключение пациентов с одного препарата FVIII на другой чрезвычайно распространено. Так, в Великобритании 26% пациентов с гемофилией А ежегодно в период с 1985 по 2005 год переводились на терапию другим препаратом, а в 2010 г. половина пациентов, страдающих тяжелой гемофилией, перенесли замену препарата рекомбинантного FVIII на РеФакто АF в связи с изменением национальной программы закупок. В соответствии с Национальными клиническими руководствами было предложено определять уровень ингибитора непосредственно перед переводом на другой препарат и в последующие 6 мес после этого. В анализ были включены в общей сложности 1198 пациентов с тяжелой формой гемофилии А, получавших лечение разными препаратами FVIII (Адвейт, Кодженейт/Геликсат или РеФакто АF), из которых 516 впоследствии перешли на РеФакто АF, а 682 участника продолжали лечение прежним препаратом.

Методы

В исследование были включены пациенты с тяжелой гемофилией А ($FVIII \leq 1$ МЕ/дл⁻¹), не имевшие в анамнезе до 2010 г. истории выработки ингибитора и данные о которых в Национальной базе охватывали минимум 12 мес до перевода на другой препарат. Все участники использовали исключительно Адвейт, или Кодженейт, или РеФакто АF в течение 12 мес до даты перевода, а также были переведены с терапии препаратами Адвейт или Кодженейт на РеФакто АF либо продолжили терапию прежним препаратом в течение 12 мес после даты перевода или до момента появления ингибитора, если он возник ранее. Пациенты, которые не переводились на терапию другим препаратом, были включены в параллельную группу для сравнения с группой больных, переведенных на РеФакто АF.

Для перевода на другой препарат пациенты были отобраны нерандомизированным способом, в соответствии с национальными требованиями. Замена препарата не проводилась у пациентов, получавших терапию <50 дней (минимально пролеченные пациенты), у больных с индукцией иммунной толерантности, известной на момент перевода или незадолго до этого, а также у пациентов, которые отказались от замены препарата. Кодженейт и Геликсат в данном анализе рассматривались как один продукт.

Первичной конечной точкой в исследовании было клинически значимое появление ингибитора в течение 12 мес после даты перевода на другой препарат. Наличие ингибитора подтверждалось лабораторными исследованиями и дальнейшими клиническими данными. Наличие ингибитора и определение его титра верифицировали с помощью метода Бетесда или Неймегена (единицы измерения – ВЕ/мл). Для верификации ингибитора проводилось его повторное определение с интервалом в 1 неделю. Диагноз ингибиторной гемофилии устанавливался при титре ингибитора $\geq 0,6$ ВЕ. Вторичной конечной точкой была разница в использовании FVIII в течение 12 мес до и после даты перевода.

Результаты

Спустя 12 мес после перевода было сообщено об 11 случаях образования ингибитора в ходе исследования. Два

случая были обнаружены при скрининге до перевода, еще у одного пациента исходно имелись свидетельства значительно сниженного периода полувыведения FVIII с указанием на активность ингибитора в течение последних 3 лет (все пациенты были переведены на другой препарат). Один из этих пациентов имел опыт использования нескольких препаратов в течение 12 мес до и после перевода. Еще у трех пациентов (один был переведен, остальные нет) выявлено в прошлом образование ингибитора, поэтому их состояние было оценено как рецидив. Все шестеро пациентов были исключены из исследования.

Образование ингибитора de novo зарегистрировано у пятерых пациентов с гемофилией: 4 из 516 были ранее переведены на РеФакто АF и один из 682 пациентов использовал Кодженейт. Разница в частоте образования ингибитора между двумя группами была статистически незначимой ($p=0,06$). Общая частота образования ингибиторов (4,2 на 1000 лет риска, 95% ДИ 1,8-10,1) существенно не отличалась при сравнении с таковой для пациентов от 5 лет и старше в период 1990-2009 гг. (6,05 на 1000 лет риска; $p=0,22$).

Медиана времени от момента перевода до обнаружения ингибитора составила 6,8 мес (диапазон 1,7-8,8). Средний титр на время обнаружения составил 1,25 ВЕ/мл (диапазон 0,70-23,05). Наблюдался один случай достижения высокого титра ингибитора (>5 ВЕ/мл) в каждой группе. Ниже представлены дальнейшие действия, связанные с ведением каждого из этих пациентов.

Индивидуальные случаи

1. Пациент в возрасте 11 лет на момент перевода без ингибитора в анамнезе, а также с подтвержденным отрицательным титром (по методу Неймегена) за 3 мес до перевода; в мае 2010 г. был переведен с препарата Кодженейт на РеФакто АF и получал стандартную профилактику без пиковых моментов лечения между переводом на другой препарат и выявлением ингибитора. Ингибитор был обнаружен в титре 1,25 ВЕ/мл в феврале 2011 г. и 0,53 ВЕ/мл в марте 2011 г., однако оказался отрицательным в апреле и октябре 2011 г., а также впоследствии. У пациента не выявлено никаких изменений в ответе на FVIII. Продолжает лечение препаратом РеФакто АF без повторения образования низких уровней ингибитора.

2. Пациент в возрасте 45 лет был переведен с препарата Кодженейт на РеФакто АF. Спустя 1 мес у него обнаружен ингибитор в титре 2,5 ВЕ/мл. Получал стандартную профилактику без пиковых моментов лечения между заменой препарата и выявлением ингибитора. Наблюдалось некоторое увеличение образования гематом, однако паттерн кровотечений не претерпел изменений. Пациент остался на терапии РеФакто АF, образование ингибитора прекратилось в течение 4-5 мес лечения данным препаратом.

3. Пациент в возрасте 50 лет без ингибитора в анамнезе (последний отрицательный тест в ноябре 2009 г.) был переведен с препарата Адвейт на РеФакто АF в апреле 2010 г. В июне этого же года у него выявлен ингибитор в титре 2,5 ВЕ/мл, а через 2 недели – его повышение до 10,8 ВЕ/мл (по методу Неймегена). Пациент обратился за медицинской помощью; ингибитор был обнаружен во время интенсивной терапии тяжелого мышечного кровотечения. Образование ингибитора было связано с кровотечением мягких тканей и гематомами. Пациенту незамедлительно была начата индукция иммунологической толерантности препаратом FVIII, полученным из плазмы и содержащим фактор фон Виллебранда, в дозе 100 МЕ/кг⁻¹/день⁻¹, в результате чего ингибитор был ликвидирован с восстановлением нормального ответа на FVIII и нормальной его концентрации в плазме в течение 6 недель.

4. Пациент в возрасте 28 лет (последний отрицательный тест – сентябрь 2010 г.) был переведен с препарата Адвейт на РеФакто АF в ноябре 2010 г. В мае 2011 г. перенес тяжелое мышечное кровотечение, на фоне лечения которого обнаружен ингибитор (0,99 ВЕ/мл, тест Бетесда). Образование ингибитора связано со снижением ответа на FVIII. Пациенту незамедлительно была начата индукция иммунологической толерантности плазменным FVIII в дозе 100 МЕ/кг⁻¹/день⁻¹, вследствие чего ингибитор был ликвидирован с восстановлением нормальных показателей в течение 3-4 недель.

5. Пациент в возрасте 43 лет, не имевший образования ингибитора в анамнезе, получал по требованию терапии препаратом Кодженейт. После интенсивной заместительной терапии для проведения нефролитотомии был выявлен высокий титр ингибитора (43,6 ВЕ/мл, тест Бетесда), который сохраняется в настоящее время. Назначено введение активированного протромбинового комплекса. Индукция иммунологической толерантности не проводилась в связи с низкой частотой кровотечений.

Особенности использования FVIII

Медиана использования FVIII в течение 12 мес до и после перевода была значительно больше в группе участников, поменявших препарат, чем у тех, кто остался на прежней терапии, однако медиана изменения в использовании существенно не различалась между двумя группами и не изменялась во всех четырех кварталах последующего периода наблюдения. Отмечены 13 случаев смерти по различным причинам в период после перевода: три участника были переведены с препарата Адвейт на РеФакто АF и десять не меняли препарат (восемь из них получали Кодженейт и два – Адвейт).

Обсуждение

Данное исследование представляет собой первую попытку сравнить частоту выработки ингибиторов у пациентов, которые были переведены на другой препарат FVIII либо остались на терапии прежним препаратом, чтобы определить, является ли замена препарата фактором риска для образования ингибитора. Во всех предыдущих исследованиях не было проспективной группы сравнения.

В данное исследование были включены все пациенты с тяжелой гемофилией А, зарегистрированные в Национальной базе данных. Из 516 пациентов, перешедших на РеФакто АF, только у четырех образовались ингибиторы; между двумя группами не было никаких существенных различий в частоте их выявления. Пациенты не были рандомизированы, однако были отобраны для замены препарата в соответствии с требованиями. Это объясняет тенденцию выбора более тяжелых случаев для перевода на РеФакто АF, что сводит к минимуму количество требуемых замен препарата и минимизирует расход финансовых средств. Потребление FVIII в процессе исследования увеличилось в обеих группах. По сравнению с пациентами, продолжавшими лечение одним препаратом, пациенты, для которых планировался перевод на РеФакто АF, проходили тестирование перед переводом чаще, но с одинаковой частотой после перевода. Поэтому частота тестирования не должна оказывать влияние на относительную частоту выявления ингибиторов в обеих группах. В среднем пациенты из группы замены препарата были значительно старше, однако в обеих группах имелась аналогичная доля пациентов высокого риска и пожилого возраста, поэтому данное различие не оказало существенного влияния на количество ингибиторов, вновь обнаруженных в каждой группе. Количество случаев выявления ингибиторов было слишком мало, чтобы корректировать данные по возрасту.

Авторы исследования пришли к выводу, что частота образования ингибиторов de novo была не больше ожидаемой, и что, согласно полученным данным, перевод на РеФакто АF не повышает риска образования ингибитора.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Перевела с англ. Катерина Котенко

По материалам Hay C., Palmer E.A., Chalmers B.P. et al. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison. Haemophilia. November 2014.

Статья напечатана при поддержке компании Pfizer.

WUKREF0317013

Онкологічні захворювання молочної залози: від профілактики до раннього виявлення та ефективного лікування

Третього лютого у м. Букovelь у рамках конференції з міжнародною участю «Роль хірургічного лікування на сучасному етапі розвитку онкології» та за підтримки загальноосвітньої ініціативи «Онкодозор» відбувся науково-практичний семінар «Онкологія молочної залози. Від профілактики до раннього виявлення і ефективного лікування». На семінарі зібралися акушери-гінекологи, онкологи, мамологи та інші фахівці, щоб обговорити сучасні підходи до профілактики передракових захворювань молочної залози і раннього виявлення онкологічних процесів у ній. Учасники наголосили на цінності міждисциплінарного підходу, що дає змогу сформулювати в лікарів об'ємне бачення проблеми: основні зусилля експертів були спрямовані на інформування лікарів первинної ланки.



Відкриваючи засідання, учасників привітав головний позаштатний акушер-гінеколог Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології та репродуктології НМАПО

ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор В'ячеслав Володимирович Камінський. Він наголосив, що нинішнє засідання відбуватиметься у традиційному форматі багатифункціональності при одночасному збереженні єдності поглядів та зусиль для того, щоб досягти найліпших результатів, і закликав присутніх до активної дискусії.

Член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут ПАГ НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук акцентувала увагу на актуальності окресленої теми, адже акушер-гінеколог є лікарем першого контакту. Освіченість,



адекватна інформованість, колегіальність сьогодні вкрай важливі, адже саме акушер-гінеколог відіграє важливу роль у ранньому виявленні й правильному подальшому скеруванні жінок з онкологічною патологією.

За її словами, наразі залишається чимало проблем, пов'язаних з раком молочної залози (РМЗ), і в їх розв'язанні важлива роль належить гінекологу. З одного боку, це проблема ранньої діагностики, з другого – ведення пацієнток з РМЗ, який діагностовано під час вагітності.

«Необхідно розуміти, що саме ми можемо виявити захворювання. І ми маємо знати, що з цим робити далі», – зазначила Т.Ф. Татарчук.

Наразі у хворих на РМЗ переривають близько 30% вагітностей. Розроблено тактику ведення таких пацієнток, і з нею ознайомлено більшість онкомамологів України. Необхідно обов'язково розповідати

пацієнткам про можливості новітніх технологій, і якщо РМЗ виявлено в молодій жінки, яка ще не народжувала, вкрай важливо поінформувати її про сучасні допоміжні репродуктивні технології. Наприклад, до початку лікування може бути проведено криоконсервацію тканин яєчника. РМЗ наразі не вирок і не обов'язково передбачає видалення молочної залози, проте все залежить від правильного скерування пацієнток.



Головний позаштатний онкохірург МОЗ України, керівник науково-дослідного відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Іван Іванович Смоланка

нагадав, що РМЗ – це найбільш поширене захворювання серед жіночого населення в Україні і в цілому у світі. За даними Національного канцер-реєстру України за 2015 р., за винятком даних із Криму, Донецької та Луганської областей, уперше зареєстровано понад 14200 випадків РМЗ, а рівень смертності сягнув понад 5 тис. осіб. Більше чверті жінок звертаються за допомогою до фахівців уже при поширеній стадії захворювання. Щорічне зростання захворюваності на РМЗ сягає 2%. В Україні, порівняно з європейськими країнами, за відносно невеликої захворюваності на РМЗ фіксується доволі висока летальність.

За даними EuroCare, окрім таких причин, як брак коштів, відсутність національних програм, децентралізація лікування, обмежений доступ до стандартних методів терапії, основною причиною високої летальності від РМЗ зазначають відсутність або неповну реалізацію скринінгових програм.

Відомо, що пік цього захворювання у жінок спостерігається після 50 років. Великі рандомізовані дослідження показали, що проведення скринінгу у жінок віком <20 років знижує рівень смертності менш ніж на 3%, 40-50 років – на 15-18%, після 50 років – більш ніж на 32%. Основна стратегія проекту програми мамологічного скринінгу в Україні передбачає його проведення у жінок віком 50-70 років, оптимальним методом для скринінгу є мамографія обох залоз у двох проєкціях, інтервал між дослідженнями має становити 2 роки. На жаль, через брак коштів та інші причини ця програма наразі не реалізується.

«Основним симптомом фіброзно-кістозної хвороби є масталгія, не слід забувати про нетипову нециклічну масталгію, яка має насторожити лікаря первинної ланки щодо можливої онкології. У разі виявлення циклічної масталгії, а також для профілактики новоутворень молочної залози ефективний індол-3-карбінол, який, окрім протизапальної дії, чинить сприятливий вплив на залозисто-стромальний компонент матки й молочної залози, має виражений антиангіогенний ефект», – зазначив І.І. Смоланка.

Останні дослідження продемонстрували, що речовина рослинного походження індол-3-карбінол діє на ген-супресор

пухлинного росту *BRCA1*, що робить цільним його використання з профілактичною метою в жінок з мутацією в цьому гені.



Головний позаштатний онколог МОЗ України, завідувач кафедри онкології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Олексій Олексійович Ковальов

наголосив, що заходи профілактики вкрай важливі для вирішення проблеми захворюваності на РМЗ і нагадав про профілактичну спрямованість нової Національної програми «Онкологія», на затвердження якої українська медична спільнота чекає з нетерпінням. Суспільне здоров'я має бути абсолютним пріоритетом для України.

«Як кажуть у народі, «є будинки, в яких живе рак». Мабуть, найвідомішою родиною, члени якої помирали від раку, була родина Наполеона Бонапарта. Сьогодні відомо, що Наполеон помер не від отруєння, а від раку шлунка – так само, як і його батько та сестра. Про сімейний РМЗ почали говорити в середині XIX століття, і це змусило світ визнати, що і в онкології існують спадкові синдроми», – пояснив О.О. Ковальов.

У США в разі верифікації діагнозу РМЗ першим кроком є медико-генетичне консультування: жінка має знати, чи хворіє вона на спадковий рак. Справді, мутація генів-онкосупресорів *BRCA1* і *BRCA2* впливає на перебіг захворювання та особливості лікування. Пацієнтки з такими мутаціями чутливі до препаратів платини, тоді як зазвичай препаратами платини РМЗ лікують рідко. При мутаціях *BRCA1* і *BRCA2* не бажано виконувати органозбережні операції, оскільки існує великий ризик рецидиву захворювання або ураження протилежної молочної залози. На сьогодні в разі визначення *BRCA*-мутації зберігається тенденція до проведення профілактичної мастектомії. При сімейному анамнезі важливим є виявлення носійства мутантного гена в дітей, оскільки ризик виникнення в них РМЗ збільшується до 25% (порівняно з 12,4% у загальній популяції). Ризик розвитку раку яєчника в загальній популяції невеликий і становить 1,4%, проте при мутації генів зростає в кілька разів.

Жінкам, які є носіями *BRCA*-мутацій, бажано виконувати магнітно-резонансну томографію. Цей метод не використовують як скринінговий у загальній популяції, проте як індивідуальне обстеження носіїв мутантного гена він не має альтернативи, бо вважається дуже чутливим і дає змогу виявити пухлину на ранній стадії.

Наразі існує декілька варіантів профілактики для жінок – носіїв мутацій. Перший – це самообстеження і використання новітніх діагностичних технологій. Другий – у жінок зі збільшеним ризиком виникнення РМЗ, до яких належать здорові носії мутантного гена, можна проводити хіміопрофілактику антиестрогенами (тамоксифен) або інгібіторами ароматази. Як не дивно, під час опитування американських жінок більшість із них відмовляються від хіміо-профілактики, оскільки тривала терапія тамоксифеном призводить до неприємних побічних ефектів. Жінки не бажують погіршувати якість свого життя за рахунок терапії антиестрогенами й обирають хірургічне видалення молочної залози (підшкірну білатеральну мастектомію). Цей агресивний підхід також використовують для зниження ризику пухлин інших можливих локалізацій, наприклад, виконують аднексектомію

Природа проти раку
МУЛЬТИТАРГЕТНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ МАСТОПАТІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ*

epigalin brest
Tazalok

ЕПИГАЛІН® БРЕСТ. Склад: 1 капсула містить: активні інгредієнти: 3,3'-диіндолметан – 200 мг, екстракт прутника звичайного (Viburnum opulus L.) – 100 мг, екстракт зеленого чаю – 82 мг (що містить епігалогалоген-3-галлату – 45 мг). Функціональні властивості: Епігалін® Брест обумовлені фізіологічною активністю 3,3'-диіндолметану, епігалогалоген-3-галлату, а також комплексом біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутника звичайного (Viburnum opulus L.). Біологічно активні речовини, що входять до складу Епігалін® Брест, впливають на всі механізми проліферації, спричиняючи пригнічення гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінки. Рекомендації щодо застосування: Епігалін® Брест рекомендують як додаткове джерело 3,3'-диіндолметану (димерна форма індол-3-карбінолу), епігалогалоген-3-галлату, а також комплексу біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутника звичайного (Viburnum opulus L.) з метою нормалізації функціонального стану молочних залоз та репродуктивних органів жінки при патологічних гіперпластичних процесах в молочних залозах при фіброзно-кістозній мастопатії, циклічній масталгії, передменструальному синдромі, а також для попередження розвитку гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінки групи ризику. Спосіб застосування та рекомендації щодо дозування: оскільки дозозалежно (жінкам) по 1-2 капсули на добу під час прийому їжі. Курс застосування виконується лікарем індивідуально, протягом 3-6 місяців. Перед застосуванням рекомендується консультація лікаря. Протипоказання: вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів. Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: Біологічне Інтервенційне ГіОХ, Німеччина, Хайнрих-Верт-Штр., D-95213, Мюнхен / Biohealth International GmbH, Germany, Heiligh-Wirtl-Str. 13, D-95213 Munchen; тел.: +49 9251 870 87 20. Тазалок™ – ксантоновий натуральний лікарський засіб, у вигляді масточної емісії (1:10) кореня лабіданна шестипелюсткового, самого кореня петрушки кучерявої, савого кореня солері, трави підмаренки справжнього, трави льону звичайного, калити нагород, Тазалок™ виявляє селективну антиестрогенну активність, призводить до ритмічного вироблення і нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, сприяє зникненню ризику проліферації та підвищенню ризику проліферації, утворює дисбаланс між естрадіолом і прогестероном, нормалізує дрітту фазу менструального циклу, а також чинить антипроліферативну, протизапальну, розбурлювальну, осадити та загальнозміцнюючу дію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності і годування груддю, дітський вік, РН (JA/9499/01/01). Виробник лікарського засобу: Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, Germany (Штайнфельд 3, D-77736 Цель А.Х., Німеччина).
* Полтавов В.А. Мультитаргетний підхід к ліченню фіброзно-кістозної мастопатії та профілактика рака молочної залози // Здоров'я жінки №1 (107)/2016, с.70-81
Матеріал призначений лише для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника для медичного застосування препарату. © 2016 ТОВ «УА «ІНТЕРА-ФАРМА». Всі права захищені. ТОВ «УА «ІНТЕРА-ФАРМА».
Україна, 02170, м. Київ, вул. Перемоги, 3, оф. 20, тел.: (044) 422-90-70.

для зменшення ризику розвитку раку яєчника.

Отже, медико-генетичне консультування – важливий компонент у скринінгу РМЗ, особливо щодо наявності сімейного анамнезу захворювання. Хіміопрофілактика антиестрогенами ефективна для запобігання РМЗ у жінок із *BRCA*-мутаціями, проте не слід забувати про побічні ефекти цих препаратів.



Завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, доктор медичних наук, професор Володимир Іванович Паньків зауважив, що 6-8 млн осіб в Україні мають ті чи інші проблеми із щитоподібною залозою. Це пов'язано зі станом йододефіциту, наслідками аварії на ЧАЕС, а також дефіцитом вітаміну D. Під час проведення у 2010-2013 рр. у м. Дніпрі комплексного обстеження населення віком 20-65 років було виявлено, що середні показники маси тіла дорослого населення щороку збільшуються. Вражає також показник інсулінорезистентності: у дорослих жінок він становить 44%.

«Що таке інсулінорезистентність? Це пряма широка добре заасфальтована і не така вже й довга дорога до цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, полікістозу яєчників та онкологічних захворювань», – вважає В.І. Паньків.

Пік інсулінорезистентності припадає на 30 років, через 5-10 років розвивається порушена толерантність до глюкози. Виявлено, що у 35% чоловіків і 25% жінок організм не справляється з вуглеводним навантаженням. Цукровий діабет 2-го типу, на який хворіє 8% дорослого населення,

є фактором ризику патології молочної залози. На жаль, вилікувати захворювання щитоподібною залозою й цукровий діабет сьогодні неможливо, тож необхідно вчити людину, як жити з цими хворобами. Ретельний контроль іноді забезпечує навіть довше життя, аніж у середньому в популяції.

Обстеження пацієнтів слід розпочинати з рентгену грудної клітки, визначення рівня цукру в крові. Важливо знати функціональний стан щитоподібною залозою – тиреотропний гормон є «диригентом усього цього ендокринного оркестру», бо чутливо реагує на різні порушення в роботі щитоподібною залозою, навіть за нормальних показників тироксину і трийодтироніну. Загальнодоступний метод ультразвукової діагностики допомагає виявити порушення структури й розмірів щитоподібною залозою, а також наявність збільшених лімфатичних вузлів шиї. Практично в 70% населення після 60 років виявляються вузли щитоподібною залозою.

Населення України в середньому споживає 50-75 мкг йоду на добу, натомість щоденна потреба становить 200 мкг і 250 мкг йоду для вагітних. Україна – єдина держава в Європі, яка досі не спромоглася ухвалити програму боротьби із захворюваннями, спричиненими нестачею йоду. Брак йоду – це, насамперед, зниження інтелектуального потенціалу суспільства: в умовах йодного дефіциту і субклінічного гіпотиреозу в дитячий вік IQ знижується на 10-15%.

Вітамін D – маркер загального благополуччя організму, це одночасно і вітамін, і гормон стероїдної будови. Встановлено, що 85-95% населення відчувають нестачу і дефіцит вітаміну D, що, своєю чергою, сприяє зростанню кількості аутоімунних захворювань. Існують такі закономірності: чим вищий рівень тиреотропного гормону при гіпотиреозі, тим нижчий рівень вітаміну D, чим більший титр антитіл проти щитовидної залози, тим рівень вітаміну D нижчий. І навпаки, на тлі прийому вітаміну D протягом трьох місяців титр антитіл при

аутоімунному тиреодиті знижується удвічі. Якщо в жінки виявлено полікістоз, то, перш ніж надавати їй медичну допомогу, обов'язково слід оцінити гормональний баланс, адже доволі часто в таких жінок спостерігається гіперандрогенія та гіперпролактинемія.

Необхідно пам'ятати про ризик патології щитоподібною залозою в жінок, які звертаються до акушерів-гінекологів, і не забувати про проведення заходів йодопрфілактики. Вирішенню проблеми йодопрфілактики сприятиме впровадження регіональної програми, а також йодування різних продуктів харчування.



Завідувач кафедри акушерства і гінекології Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, доктор медичних наук, професор Валентин Олександрович Потапов зазначив:

«Що поєднує мастопатію, гіперплазію ендометрію, лейоміому матки? Насправді ціла низка захворювань органів жіночої репродуктивної системи характеризуються вираженим проліферативним компонентом. При гіперпластичних процесах спостерігається надлишковий мітотичний потенціал».

Соматичні клітини різних органів відрізняються лише різною комбінацією активованих генів. Ці гени визначають спеціалізацію, структуру та функції тканини. У пухлинній клітині суттєво змінюється імунотип, виникає стійке порушення рівноваги між процесами проліферації та апоптозу. Мутація *BRCA* призводить до порушення балансу активних і неактивних генів. Онкоген *BRCA* діє на ядро клітини, порушуючи клітинний контроль над процесами проліферації: відбувається відхилення диференціювання і ріст стовбурової лінії клітин із подальшим виникненням пухлини.

Підвищити профілактичний ефект гормональної терапії в жінок з *BRCA*-мутаціями можна шляхом впливу на клітинні механізми проліферації. Це завдання вирішує індол-3-карбінол, який блокує проліферативні сигнальні шляхи на рівні не лише поверхневих рецепторів, а й внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, що передають сигнал від поверхні клітини до ядра, а також діє на рівні генної трансскрипції. У результаті індол-3-карбінол нормалізує метаболізм естрадіолу, блокує фактори росту пухлин, активує апоптоз пухлинних клітин, пригнічує ріст нових судин у пошкоджених ділянках ендометрію та міометрію, тканинах молочної залози, тобто чинить комплексну дію. Навіть за умови мутації *BRCA1* профілактичний прийом індол-3-карбінолу підвищує рівень білка – продукту цього гена, що сприяє підтримці загальної стабільності геному, відновленню процесів репарації ДНК.

Унаслідок того, що під дією індол-3-карбінолу пригнічується синтез факторів росту пухлини та прозапальних цитокінів, розвиток пухлинних процесів в естрогензалежних жіночих статевих органах або не відбувається, або сповільнюється.

Отже, рання діагностика РМЗ – пріоритетний напрям в Україні. Медико-генетичне консультування дає змогу виявити мутацію генів-онкосупресорів *BRCA1* і *BRCA2*; жінкам із встановленою мутацією можна виконувати хіміопрофілактику, що сприяє зниженню ризику РМЗ у кілька разів. Одним з ефективних допоміжних препаратів для профілактики РМЗ є індол-3-карбінол, який, окрім протизапальної дії, має добре виражений антиангіогенний ефект, чинить сприятливий вплив на залозисто-стромальний компонент матки і грудної залози, а також безпосередньо діє на ген-супресор пухлинного росту *BRCA1*.

Підготувала Катерина Марушко



НОВИНИ

Діагностика раку на ранніх стадіях. Рекомендації ВООЗ

Діагностика раку на ранніх стадіях може суттєво вплинути на рівень смертності від ракових захворювань. В умовах обмежених ресурсів рак часто діагностується на пізніх стадіях, що призводить до низьких показників вилікування і більших витрат на лікування.

Навіть у країнах з надійною та налагодженою системою охорони здоров'я багато випадків ракових станів діагностується тоді, коли медикаментозне лікування вже не є ефективним. Саме тому проблеми пізньої діагностики та дороговартісного лікування є настільки актуальними в наш час.

Впровадження стратегії ранньої діагностики раку є провідним питанням для громадського здоров'я, адже це суттєво підвищує ефективність лікування. Перепони, що затримують діагностику ракових станів, повинні бути ідентифіковані і оцінені, а ефективні стратегії, що включають інформування суспільства про можливі методи поліпшення діагностики та забезпечення доступу до своєчасного й високоякісного лікування, мають бути впроваджені на різних рівнях надання медичної допомоги.

Ці рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) спрямовані на проведення ранньої діагностики раку та мають на меті допомогти політикам і керівникам програм поліпшити діагностику й забезпечити доступ до своєчасного лікування.

Вступ

Щороку у 14 млн людей діагностують рак, при цьому більшість із них живуть в країнах з низьким і середнім рівнем економічного розвитку. У 2015 р. зафіксовано 8,8 млн випадків смертей від раку, що становить 1 з 6 випадків у світі. Від раку щороку помирає більше людей, ніж від ВІЛ/СНІД, туберкульозу та малярії разом узяті.

Приблизно дві третини від загальної кількості випадків смертей від раку було зафіксовано в менш розвинених країнах через пізню діагностику та дороговартісне лікування.

Наслідки затримки в діагностиці та стрімкого прогресування захворювання просто жахливі – ймовірність померти чи стати інвалідом збільшується з кожним днем.

Тому вкрай важливо виявити перепони, що перешкоджають своєчасній діагностиці та лікуванню, а також створити програми, що забезпечать доступ до кваліфікованої медичної допомоги.

Рання діагностика – це раннє виявлення раку в пацієнтів, які мають симптоми цього захворювання. Це відрізняє поняття ранньої діагностики від скринінгових програм, які передбачають пошук передракових станів та ще не визначених (доклінічних) стадій раку в об'єктивно здорових людей. Рання діагностика та скринінг раку, безумовно, є важливими складовими комплексної боротьби з новоутвореннями, але відрізняються один від одного вартістю, методами та вимогами.

Рання діагностика ефективна для людей, в яких є характерні для раку симптоми і ознаки. Основне завдання полягає в тому, щоб виявити захворювання на найбільш ранніх стадіях, поставити діагноз та негайно розпочати лікування. Таким чином можна врятувати пацієнта і значно поліпшити його рівень життя.

Три кроки ранньої діагностики

Крок 1: усвідомлення проблеми та пошук кваліфікованої медичної допомоги.

Крок 2: клінічне обстеження, визначення діагнозу та стадії захворювання.

Крок 3: доступ до ефективного лікування, що включає знеболення.

Крок 1: усвідомлення проблеми та пошук кваліфікованої медичної допомоги

Перший крок складається з двох основних компонентів:

1) період оцінки (час від виявлення соматичних змін до прийняття своєї проблеми та готовності обговорити свої симптоми з медпрацівником);

2) період пошуку (час від усвідомлення необхідності обговорити симптоми до початку діагностичних процедур).

Пацієнти повинні бути поінформовані про специфічні ракові симптоми, розуміти серйозність та важливість цих симптомів, подолати страх та упередження, пов'язані з раком, і мати доступ до медичних установ, де надається первинна медична допомога.

Крок 2: клінічне обстеження, визначення діагнозу та стадії захворювання

Другий етап може бути розділений на три складові.

1. Точний клінічний діагноз. Цей етап починається з візиту до сімейного лікаря (терапевта загальної практики), який відповідає за первинну медико-санітарну допомогу. Лікар повинен уважно поставитись до будь-яких підозрілих симптомів, проконсультувати такого пацієнта та направити на подальші дослідження, які могли б підтвердити діагноз.

2. Діагностичні процедури та аналізи. Основним методом діагностики є оцінка біопсійного матеріалу на наявність пухлинних клітин, адже без цього аналізу неможливо достовірно встановити стадію захворювання та призначити лікування.

3. Визначення стадії раку. Цей етап базується на попередньо проведених рентгенологічних, хірургічних, цитологічних, біохімічних дослідженнях та клінічних проявах захворювання. Без точної оцінки стадії раку неможливо призначити правильне й ефективне лікування.

Відповідні діагностичні процедури та схеми лікування мають бути затверджені в протоколах.

Крок 3: доступ до ефективного лікування, що включає знеболення

На цьому етапі пацієнт повинен мати доступ до своєчасного якісного та доступного лікування. Ефективне лікування включає міждисциплінарний підхід та продуманий, задокументований план, розроблений багатьма висококваліфікованими спеціалістами. Це потрібно для того, щоб більшість пацієнтів розпочали протипухлинну терапію протягом одного місяця після постановки діагнозу.

Всі ці етапи ранньої діагностики – від моменту появи характерних симптомів до початку лікування – як правило, повинні займати до 90 днів.

Етапи ранньої діагностики	Перешкоди		Потенційні рішення проблеми
Крок 1: усвідомлення проблеми та пошук кваліфікованої медичної допомоги	Усвідомлення та прийняття діагнозу	Низька обізнаність населення	Проведення санітарно-просвітної роботи серед населення
	Пошук первинної медичної допомоги	Упередження та стереотипи Обмежений доступ до кваліфікованої медичної допомоги	Спростувати всі стереотипи й надати достовірну інформацію про методи діагностики та терапії Поінформувати населення про те, де можна отримати консультацію з приводу лікування та первинну медичну допомогу
Крок 2: клінічне обстеження, визначення діагнозу та стадії захворювання	Точний клінічний діагноз	Неточність в оцінці симптомів та визначення діагнозу	Поліпшення надання первинної медико-санітарної допомоги
	Діагностичні процедури та аналізи	Недоступність діагностичних методів та неможливість встановити стадію захворювання	Основні діагностичні методи (цитологічні та біохімічні дослідження) повинні бути доступними на II рівні надання медичної допомоги
	Направлення на лікування	Неефективна співпраця між діагностичними центрами	Поліпшити координацію між діагностичними центрами та зробити її більш ефективною
Крок 3: доступ до ефективного лікування, що включає знеболення	Доступне, якісне лікування	Фінансові та географічні перепони Соціокультурні перепони	Потрібно розробити базову якісну схему лікування, яка буде доступна загалом та зменшить витрати пацієнта на непотрібні діагностичні процедури й дороговартісне лікування

Висновок: Несвоечасна діагностика і неможливість отримувати якісне лікування сприяють прогресуванню ракових захворювань та підвищують рівень смертності від раку. Рішення повинні бути орієнтовані на створення гнучкої системи надання медичних послуг, що гарантує належні умови для діагностики та ефективного лікування. Усі ці заходи сприятимуть зменшенню рівня смертності та поліпшенню якості життя людей, в яких діагностовано рак.

Перекладено платформою Ingepius на прохання МОЗ України з дозволу ВООЗ.
Оригінал: http://www.who.int/cancer/publications/cancer_early_diagnosis/en/

За матеріалами: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20170303_c.html

Псевдопрогрессия в онкологии: критерии оценки

Иммунотерапевтические препараты являются инновационными противоопухолевыми агентами с принципиально новым механизмом действия. Арсенал современной онкологии за последние годы пополнился целым рядом новых лекарственных средств, дающих значительные преимущества в выживаемости пациентов с разными локализациями злокачественных опухолей. Наиболее изученными из этой группы препаратов к настоящему времени являются ипилимумаб^{*}, ниволумаб^{*}, пембролизумаб, атезолизумаб^{*}, тремелимуаб^{*}. Продолжаются многочисленные клинические исследования, детализирующие возможности использования этих и некоторых других иммунотерапевтических агентов при различных злокачественных новообразованиях, линиях терапии и в отдельных клинических ситуациях. Однако клиническим онкологам приходится сталкиваться с целым рядом необычных реакций на иммунотерапевтические агенты. Прежде всего, препараты противоопухолевой иммунотерапии имеют весьма специфический спектр побочных иммунозависимых эффектов, не свойственных традиционной цитотоксической терапии. Важнейшим фактором, определяющим необходимый режим назначения иммунотерапевтических агентов, является корректная оценка ответа на лечение, которая также отличается от общепринятой для классического подхода системы RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) или системы критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В последние годы общепринятой для клинической практики является оценка ответа на лечение в соответствии с модифицированной системой RECIST 1.1. Для оценки ответа на лечение препаратами иммунотерапии разработана система irRC (immune-related Response Criteria), имеющая целый ряд особенностей, обусловленных механизмом действия иммунотерапевтических препаратов.



О.В. Пономарева

Эффект иммунотерапии реализуется посредством опухолевого микроокружения, которое представляет собой комплекс взаимодействий различных клеток. На рост опухоли могут оказывать влияние эффекторны лимфоциты, макрофаги, супрессорные клетки, фибробласты стромы, различные субпопуляции иммунокомпетентных клеток. В регуляции противоопухолевого иммунного ответа участвует также огромное количество иммуногенных и иммуносупрессивных цитокинов.

Активно пополняющийся арсенал знаний в области молекулярной биологии опухолевого роста позволил выделить наиболее перспективные сигнальные пути, воздействие на которые в конечном итоге приводит к индукции апоптоза.

В фокусе современных исследований находятся молекулы CTLA-4 и PD-1, которые функционируют на разных этапах противоопухолевого иммунного ответа. Так, CTLA-4 (CD152) ослабляет активацию наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти в лимфоидных органах, в то время как молекула PD-1 (CD279) вовлечена в модуляцию Т-клеточной активности в завершающую фазу иммунного ответа в периферических тканях, в том числе в опухоли, путем взаимодействия со специфическими лигандами PD-L1 (B7-H1, или CD274) и PD-L2 (B7-DC, или CD273) (D.M. Pardoll, 2012).

Блокада рецептора CTLA-4 позволяет увеличивать противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Однако на Т-лимфоците существует рецептор программированной смерти PD, и опухоль экспрессирует лиганд для этого рецептора. На сегодняшний день известны лиганды двух типов – PD-L1 и PD-L2. Если рецептор на Т-лимфоците встречается с лигандом, лимфоцит утрачивает эффекторную функцию и способность разрушать опухоль. Можно заблокировать либо рецептор на Т-лимфоците с помощью моноклонального антитела к CTLA-4 (в настоящее время с этой целью используются препараты ипилимумаб и тремелимуаб), либо лиганд на опухоли с помощью моноклональных антител к PD-1 – препаратов ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, которые блокируют рецептор PD-1. Данное направление является самым многообещающим в лечении злокачественных новообразований.

Реализация этого механизма зависит от экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками. Экспрессия PD-L1 служит предиктором ответа на анти-PD-1-, анти-PD-L1-терапию и коррелирует с типом опухоли. Лидеры по экспрессии PD-L1 на опухоли – меланома, множественная миелома, рак легкого, рак почки и ряд других опухолей. Лиганд PD-L1 широко экспрессирован не только на опухолевых, но и на иммунокомпетентных клетках, в частности на клетках опухолевого микроокружения.

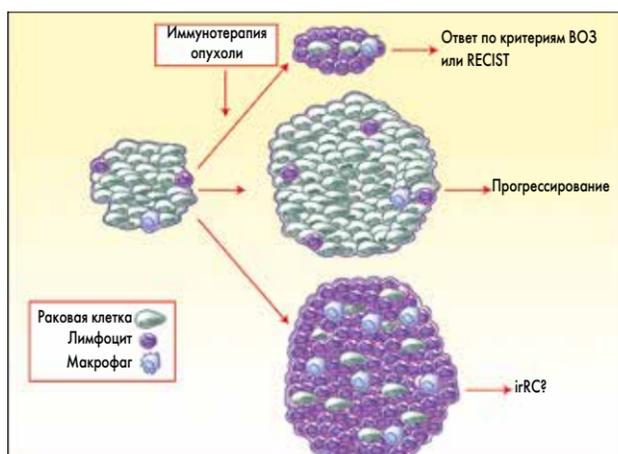


Рис. 1. Особенности ответа опухоли на иммунотерапию

* Не зарегистрирован в Украине.

Уровень экспрессии PD-L1 коррелирует с прогнозом при указанных опухолях, что подтверждает представление о выработке PD-L1 как ключевом механизме уклонения опухоли от иммунного надзора.

Блокирование взаимодействия в системе PD-1/PD-L1 и PD-1/PD-L2 может быть многообещающим объектом иммунотерапии, направленной на устранение избирательной супрессии специфического клеточного иммунного ответа в опухолевом микроокружении. Таким образом, злокачественные опухоли, использующие экспрессию молекул PD-L1 и PD-L2 для выживания путем уклонения от иммунного ответа, являются потенциальными мишенями для моноклональных антител к PD-1, обеспечивающих нечувствительность периферических цитотоксических Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, к иммуносупрессивному влиянию опухоли через молекулы PD-L1 и PD-L2. При этом стоит отметить, что блокирование взаимодействия PD-1/PD-L1 путем связывания молекулы PD-L1 позволяет не только восстановить активность Т-лимфоцитов, но и сохранить периферический иммунный гомеостаз, поддерживая PD-1/PD-L2 взаимосвязь.

Метастатические опухолевые очаги состоят в основном из злокачественных и стромальных клеток с очень ограниченной иммунной и воспалительной инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами. После введения иммунотерапевтических агентов размер метастатических очагов у некоторых пациентов может уменьшиться вследствие инфильтрации опухоли лимфоцитами и макрофагами и быстрого лизиса злокачественных клеток, что соответствует объективному ответу по критериям ВОЗ и RECIST. Метастатические опухолевые поражения могут увеличиваться в размерах в случаях истинного роста опухоли, что свидетельствует о прогрессировании заболевания. Однако иногда при особенно активном иммунном ответе опухолевые очаги могут значительно инфильтрироваться иммунными и воспалительными клетками, вследствие чего заметно увеличиваются в размере метастазы, а также визуально проявляются новые очаги, до начала лечения находившиеся вне разрешающей способности диагностического оборудования. Следует подчеркнуть, что, в отличие от истинного прогрессирования, связанного с неконтролируемым опухолевым ростом, такое явление обусловлено активной инфильтрацией опухоли рекрутированными иммунокомпетентными клетками. В этом случае поражение будет квалифицировано согласно критериям ВОЗ или RECIST как прогрессирующее заболевание, однако обращает на себя внимание несоответствие клинического события формальным критериям (рис. 1, по Ribas et al., Clin Cancer Res 2009). Это явление получило название псевдопрогрессирования. Выявление такой особенности реагирования опухолевой ткани на иммунотерапевтические агенты потребовало внесения изменений в существующую систему оценки ответа на лечение. Ранее с понятием псевдопрогрессирования сталкивались нейроронкологи при оценке течения опухолей центральной нервной системы после хирургического и комбинированного лечения.

Так, в клинических исследованиях было отмечено и описано четыре основных типа ответа на иммунотерапию:

- 1) уменьшение размеров исходных очагов без появления новых;
- 2) стабилизация болезни: медленное постепенное уменьшение объема опухоли;
- 3) наступление ответа через некоторое время после увеличения общего объема опухоли;
- 4) ответ со стороны исходных очагов на фоне появления новых, которые впоследствии исчезают.

Согласно стандартным рекомендациям, первой конечной точкой ответа на противоопухолевое лечение считается время окончания четырехкратного введения препарата (12 недель). Как показывает реальная клиническая практика, этого времени для объективной оценки эффективности иммунотерапии недостаточно. При пересмотре критериев оценки ответа опухоли в связи с появлением иммунотерапевтических агентов вторичной конечной точкой признано окончание 20-й недели – время, когда реализуются эффекты, обусловленные введением первых доз иммуноонкологических препаратов, и появляется возможность оценить их подлинную активность.

В процессе оценки эффективности иммунотерапии критерии первого полного ответа совпадают с критериями оценки ВОЗ и критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST (исчезновение всех очагов). Однако критерии оценки частичного ответа и стабилизации процесса несколько различаются и предусматривают не только уменьшение старых очагов, но и возможность появления новых, которые впоследствии могут исчезнуть, что подтверждается клинической практикой.

Напомним критерии оценки ответа RECIST 1.1. (по данным Einsenhauser EJC2009) (табл. 1 и 2).

Оценка целевых поражений	Критерии RECIST
Полный ответ	
Частичный ответ	Снижение суммы диаметров на $\geq 30\%$ по сравнению с исходом, подтвержденное через ≥ 4 недели
Прогрессирование заболевания	Увеличение наименьшей зарегистрированной суммы диаметров на $\geq 20\%$ и абсолютное увеличение наименьшей суммы на 5 мм
Стабилизация заболевания	Отсутствие частичного ответа или прогрессирования

Целевые поражения – все измеряемые поражения; максимум 2 для каждого органа, всего 5 пораженных участков

Реакция в определенный момент времени: пациенты с целевым (+/- нецелевым) заболеванием			
Целевые поражения	Нецелевые поражения	Новые очаги поражения	Общий ответ
Полный ответ	Полный ответ	Нет	Полный ответ
Полный ответ	Отсутствие полного ответа или прогрессирования	Нет	Частичный ответ
Полный ответ	Не оценивались	Нет	Частичный ответ
Частичный ответ	Отсутствие полного ответа или не все очаги возможно оценить	Нет	Частичный ответ
Стабилизация заболевания	Отсутствие полного ответа или не все очаги возможно оценить	Нет	Стабилизация
Не все очаги возможно оценить	Отсутствие полного ответа	Нет	Невозможно определить
Прогрессирование	Любой	Да или нет	Прогрессирование
Любая реакция	Прогрессирование	Да или нет	Прогрессирование
Любая реакция	Любая	Да	Прогрессирование

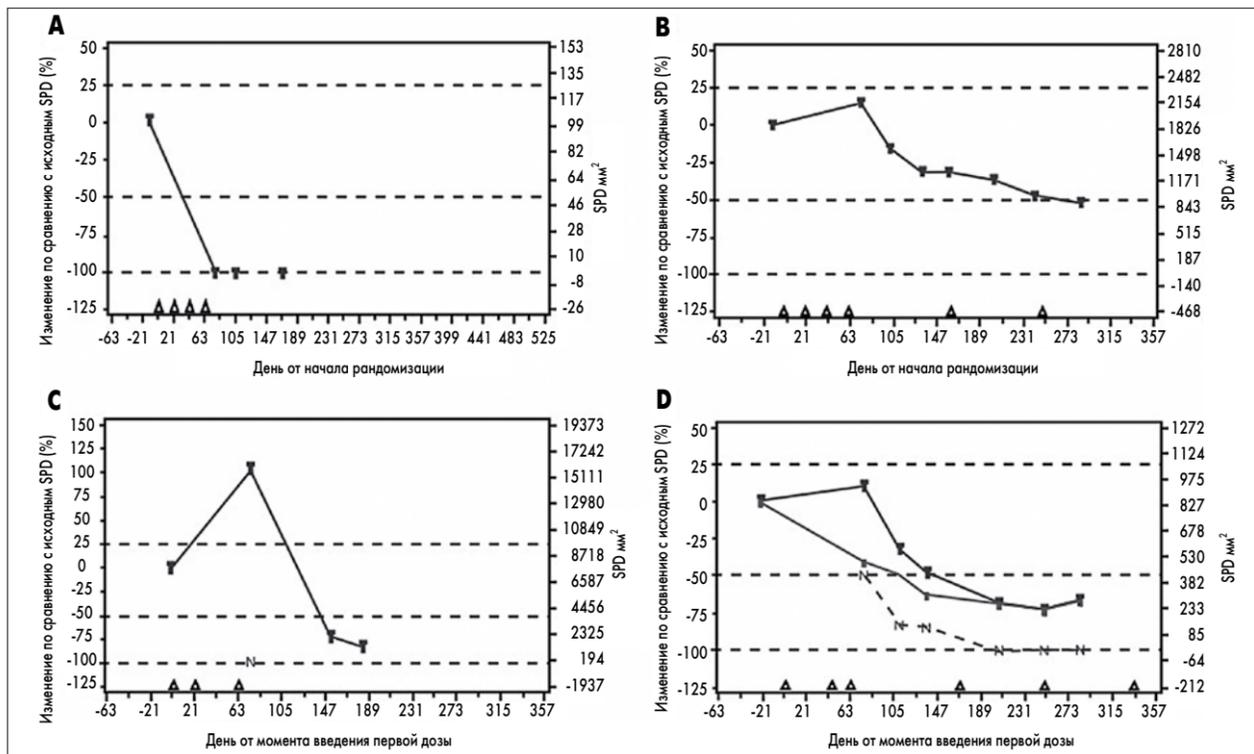


Рис. 2. Особенности иммунного ответа (по Wolchok et al., Clin Cancer Res 2009)

A – Реакция исходных поражений; B – Стабильное заболевание с медленным, устойчивым снижением общего объема опухоли; C – Реакция после первоначального увеличения общего объема опухоли; D – Снижение общей опухолевой нагрузки после появления новых очагов SPD = сумма произведений диаметров

Ответ на цитотоксические агенты можно легко оценить с самого начала лечения, поскольку они непосредственно убивают раковые клетки.

В критериях оценки ответной реакции для солидных опухолей (критерии RECIST) предусмотрен фиксированный период оценки реакции, который нельзя увеличить (нельзя оценивать реакцию после прогрессирования заболевания).

Раннее увеличение опухолевой нагрузки или размера опухоли означает истинное прогрессирование заболевания и резистентность к лечению.

Система оценки ответа на лечение irRC (immune-related Response Criteria), разработанная с учетом особенностей ответа опухоли на принципиально новый иммуноонкологический подход к противоопухолевому воздействию, имеет ряд отличий, которые следует учитывать при лечении иммунотерапевтическими агентами.

С внедрением в клиническую практику различных цитокинов, противоопухолевых вакцин, таргетных агентов были отмечены некоторые несоответствия ответа опухоли на такие терапевтические подходы в сравнении с традиционными цитотоксическими препаратами. Однако первые систематические наблюдения, проведенные в процессе регулярного обследования пациентов с меланомой, получавших в рамках клинических исследований (CA184-008, CA184-022 и CA184-007) лечение иммунотерапевтическим препаратом ипилимабум – блокатором рецептора CTLA-4, – представлены в публикации Wolchok et al., Clin Cancer Res 2009. Именно они легли в основу работы над системой irRC и впоследствии были подтверждены многочисленными исследованиями пациентов, получавших иммуноонкологические препараты следующего поколения (рис. 2).

Таким образом, на основании наблюдений за реакцией опухолевых очагов на иммунотерапевтическое воздействие в процессе клинических исследований был сделан ряд выводов.

- Противоопухолевый ответ на иммунотерапию может потребовать больше времени по сравнению с ответом на цитотоксический препарат (время для развития иммунного ответа).

- Перед регрессом заболевания (лимфоцитарной инфильтрацией и некрозом опухоли) может произойти транзитное ухудшение (условное прогрессирование) – «псевдопрогрессирование».

- Может произойти «клинически незначимое» прогрессирование (например, появление небольших новых очагов на фоне других пораженных участков, в которых наблюдается ответ на терапию).

- Продолжительная стабилизация заболевания может указывать на противоопухолевую активность, тогда как при химиотерапии стабилизация часто транзитная и не считается показателем истинной противоопухолевой активности.

Такой уникальный механизм действия иммуноонкологических препаратов требует изменения критериев ответа опухоли.

Различия в оценке ответа на разные типы противоопухолевой терапии между системами ВОЗ (RECIST) и irRC представлены в таблицах 3, 4 и 5.

Таблица 3. Сопоставление критериев ВОЗ и irRC (по данным Wolchok et al., Clin Cancer Res 2009)

	ВОЗ	irRC
Новые, измеримые очаги ($\geq 5 \times 5$ мм)	Всегда указывают на прогрессирование заболевания	Включаются в опухолевую нагрузку
Новые, неизмеримые очаги ($< 5 \times 5$ мм)	Всегда указывают на прогрессирование заболевания	Не определяют прогрессирование (но исключают irCR)
Все неизмеримые поражения	Изменения требуют более четкого определения наилучшего общего ответа, исходя из полного ответа, частичного ответа, стабилизации и прогрессирования заболевания	Изменения требуют более четкого определения irCR (необходимо полное исчезновение)
Полный ответ	Исчезновение всех поражений в ходе двух последовательных наблюдений с интервалом между ними не менее 4 недель	Исчезновение всех поражений в ходе двух последовательных наблюдений с интервалом между ними не менее 4 недель
Частичный ответ	$\geq 50\%$ уменьшение суммы произведений диаметров всех измеримых очагов поражения по сравнению с исходным уровнем в ходе двух наблюдений с интервалом между ними не менее 4 недель при отсутствии новых очагов или однозначного прогрессирования неизмеримых очагов поражения	$\geq 50\%$ уменьшение опухолевой нагрузки по сравнению с исходным уровнем в ходе двух наблюдений с интервалом между ними не менее 4 недель
Стабилизация заболевания	Параметры ответа опухоли между снижением опухолевой нагрузки на 50% от исходного уровня и увеличением на 25% по сравнению с надиром при отсутствии новых очагов поражения или однозначного прогрессирования неизмеримых очагов поражения	Параметры ответа опухоли между снижением опухолевой нагрузки на 50% от исходного уровня и увеличением на 25% по сравнению с надиром
Прогрессирование заболевания	Увеличение суммы произведений диаметров измеримых очагов по меньшей мере на 25% по сравнению с надиром и/или однозначное прогрессирование неизмеримых очагов поражения и/или появление новых очагов (в любой временной точке)	По крайней мере 25% увеличение опухолевой массы по сравнению с надиром (в любой временной точке) в ходе двух последовательных наблюдений с интервалом между ними не менее 4 недель

Для системы irRC учитываются только индексированные (исходно выявленные) и новые измеримые очаги поражения (в отличие от критериев ВОЗ, которые не включают новых очагов и не требуют их измерения). Базовая оценка опухоли включает в себя сумму произведений двух самых больших перпендикулярных диаметров (SPD) всех индексов поражений (5 очагов на орган, до 10 висцеральных очагов и 5 кожных очагов). При каждой последующей оценке опухоли SPD индексированных очагов и новых измеримых очагов ($\geq 5 \times 5$ мм, до 5 новых очагов на орган: 5 новых кожных очагов и 10 очагов внутренних органов) суммируются, чтобы рассчитать общую опухолевую нагрузку:

$$\text{Опухолевая нагрузка} = \text{SPD}_{\text{индексированных очагов}} + \text{SPD}_{\text{новых измеримых очагов}}$$

Таблица 4. Отличия критериев ответа, связанных с иммунной системой (критерии irRC), от критериев ВОЗ (по данным Wolchok et al., Clin Cancer Res 2009)

	Критерии ВОЗ	Критерии irRC
Новые измеримые очаги ($> 5 \times 5$ мм)	Всегда указывают на прогрессирование заболевания	Учитываются при определении общей опухолевой нагрузки
Новые неизмеримые очаги ($< 5 \times 5$ мм)	Всегда указывают на прогрессирование заболевания	Не указывают на прогрессирование (однако исключают полный ответ)
Исходные неизмеримые очаги	Изменения учитываются при определении наилучшего общего ответа	Вносят вклад в определение полного ответа

Таблица 5. Значения общего ответа в системе irRC (по данным Wolchok et al., Clin Cancer Res 2009)

Измеримые очаги, ответ	Неизмеримые очаги, ответ		Общий ответ
	Неиндексированные поражения	Новые, неизмеримые поражения	
Индексированные и новые, измеримые опухолевые очаги, %*			Использованные irRC
$\downarrow 100$	Отсутствует	Отсутствует	irCR**
$\downarrow 100$	Стабилизация	Любые значения	irPR**
$\downarrow 100$	Однозначное прогрессирование	Любые значения	irPR**
$\downarrow \geq 50$	Отсутствует/стабильно	Любые значения	irPR**
$\downarrow \geq 50$	Однозначное прогрессирование	Любые значения	irPR**
$\downarrow < 50$ до $< 25 \uparrow$	Отсутствует/стабильно	Любые значения	irSD
$\downarrow < 50$ до $< 25 \uparrow$	Однозначное прогрессирование	Любые значения	irSD
$\geq 25 \uparrow$	Любые значения	Любые значения	irPD**

* Уменьшение оценивается по отношению к исходному уровню, в том числе только измеримых очагов ($> 5 \times 5$ мм).
** Предполагается, что связанные с иммунной системой полный ответ (irCR) и прогрессирование (irPD) подтверждены второй, последовательной оценкой как минимум через 4 недели от первого контрольного обследования.
irSD и irPR – связанные с иммунной системой стабилизация заболевания и частичный ответ соответственно.

Итак, критерии irRC включают в себя следующие модифицированные представления об опухолевом ответе.

- **Полный ответ**, связанный с иммунной системой (irCR), – полное исчезновение всех пораженных участков (измеряемых или нет) и отсутствие новых очагов, что подтверждается при повторной последовательной оценке не менее чем через 4 недели после даты первого документированного ответа.

- **Частичный ответ**, связанный с иммунной системой (irPR), – снижение опухолевой нагрузки на $> 50\%$ относительно исходной точки (надир), что подтверждается при повторной последовательной оценке не менее чем через 4 недели.

- **Стабилизация заболевания**, связанная с иммунной системой (irSD), – несоответствие критериям для irCR или irPR при отсутствии irPD.

- **Прогрессирование заболевания**, связанное с иммунной системой (irSD), – увеличение опухолевой нагрузки на $> 25\%$ относительно минимальной величины (зарегистрированная минимальная опухолевая нагрузка), что подтверждается при повторной последовательной оценке не менее чем через 4 недели.

Таким образом, система irRC, предложенная Wolchok и соавт., является первым шагом в правильном направлении для оценки преимуществ стратегии иммунотерапии опухолей. В настоящее время существуют некоторые сложности и неопределенности трактовки отдельных понятий, однако постоянное пополнение базы данных в направлении иммунотерапии позволяет оптимизировать критерии оценки ответа на лечение. Система успешно модифицируется с учетом вновь выявляемых фактов, и в будущем нас ожидают не только новые модификации системы irRC, но и новые лечебные стратегии, которые не только позволят с надеждой смотреть в будущее, но и потребуют иных подходов к формализации результатов лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

Анастрозол: новый взгляд на возможности применения

В рамках научно-практической конференции с международным участием «Роль хирургического лечения на современном этапе развития онкологии», проходившей 1-3 февраля в г. Яремче, среди многих других вопросов обсуждались последние достижения в гормональной терапии злокачественных заболеваний. В том числе были озвучены результаты исследований, расширяющих существующие представления о терапевтических возможностях нестероидных ингибиторов ароматазы (ИА) в целом и анастрозола в частности.

На секции, посвященной лечению рака молочной железы (РМЖ), заведующий отделом химиотерапии Львовского регионального онкологического центра, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич Шпарик проанализировал научные результаты, опубликованные в 2016 г. в наиболее авторитетных мировых изданиях и посвященные гормонотерапии.

Среди наиболее значимых достижений, касающихся адъювантной гормонотерапии, — новые данные о преимуществах анастрозола по сравнению с тамоксифеном в терапии не только инвазивного РМЖ, но и протоковой карциномы *in situ*.

В начале прошлого года в журнале *Lancet* были опубликованы результаты двух соответствующих исследований. В первом из них, рандомизированном исследовании III фазы NSABP B-35, сравнивалась эффективность анастрозола и тамоксифена у женщин в постменопаузе с протоковой карциномой, перенесших лампэктомию в сочетании с лучевой терапией. В данном исследовании приняли участие 3104 пациентки, которые получили терапию анастрозолом или тамоксифеном в течение 5 лет с целью снижения последующего прогрессирования РМЖ. Помимо сравнения эффективности указанных препаратов, в исследовании анализировалось влияние каждого из них на качество жизни (P. Ganz, R. Cecchini, T. Julian et al., 2016).

В ходе исследования NSABP B-35 было установлено, что при длительном наблюдении (медиана 9 лет) анастрозол по сравнению с тамоксифеном обеспечивает преимущества в выживаемости без прогрессирования, особенно у женщин в возрасте <60 лет. Авторы сделали вывод, что, исходя из полученных данных об эффективности препаратов, для пациенток в возрасте <60 лет следует отдавать предпочтение анастрозолу. В случае же если побочные эффекты анастрозола существенно снижают качество жизни женщины, альтернативой является переход на тамоксифен.

Другое рандомизированное исследование — IBIS-II DCIS — было посвящено изучению анастрозола и тамоксифена в профилактике локорегионального и контралатерального РМЖ у женщин в постменопаузе после локальной экцизии протоковой карциномы *in situ*. В нем участвовали 2980 женщин из 236 медицинских центров 14 стран мира (J. Forbes, I. Sestak, A. Howell et al., 2016). При меньшей, чем в предыдущем исследовании, медиане наблюдения (7,2 года) не было выявлено четких различий по эффективности между двумя препаратами. Во время наблюдения были зарегистрированы 144 рецидива РМЖ: 67 в группе анастрозола и 77 в группе тамоксифена. Исследователи отметили, что для того чтобы в полной мере оценить различия в эффективности между исследуемыми препаратами, необходимо более продолжительное наблюдение. Тем не менее существующие на сегодняшний день результаты показывают, что анастрозол представляет собой доступный и эффективный вариант лечения для женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительной протоковой карциномой *in situ*, особенно для женщин с противопоказаниями к тамоксифену.

Продолжительное снижение риска рецидива, достигнутое в предыдущих исследованиях благодаря применению тамоксифена, ИА или их комбинации, вызвало повышенный интерес к изучению разных адъювантных схем. В том числе исследовалась целесообразность продления терапии тамоксифеном в течение 10 лет, терапии тамоксифеном в течение периода до 5 лет с последующим прекращением на ИА в течение 5 лет, а также изначальное применение ИА в течение ≥5 лет.

В октябре прошлого года в *New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты продленной адъювантной терапии ИА на период до 10 лет (P. Goss, J. Ingle, K. Pritchard et al., 2016). В данном исследовании приняли участие 1918 женщин в постменопаузе с первичным РМЖ, которые получили от 4,5 до 6 лет адъювантной терапии ИА, большинство — после предшествующей терапии тамоксифеном. Участники были разделены на подгруппы в зависимости от состояния лимфатических узлов, предварительного получения адъювантной химиотерапии, интервала между получением последней дозы ИА и рандомизации и продолжительности предварительной терапии тамоксифеном. Все пациентки имели подтвержденный гормон-рецептор-положительный статус первичной опухоли. Результаты исследования продемонстрировали, что увеличение продолжительности адъювантной терапии ИА приводит к улучшению показателей безрецидивной выживаемости и снижению частоты контралатерального РМЖ, но не влияет на общую выживаемость в анализируемых подгруппах.

Эти и другие научные данные существенно расширили представления специалистов о возможностях адъювантной гормонотерапии РМЖ и способны повлиять на изменение стандартов лечения в будущем.

О возможностях сохранения репродуктивной функции у проходящих лечение женщин с онкологическими заболеваниями, а также о роли ИА в данном процессе рассказала ассистент кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, врач-маммолог Клиники репродуктивной медицины «Надя», кандидат медицинских наук Юлианна Александровна Тимовская. Она отметила, что увеличение числа пациенток репродуктивного возраста, излечившихся от рака, а также их настойчивое желание иметь детей — главный стимул для развития методов сохранения фертильности в онкологии. В структуре онкологической заболеваемости женщин наиболее частыми являются РМЖ и опухоли женских половых органов (рак тела, шейки матки и яичников); все чаще у молодых пациенток «уже диагностирован рак, но они еще не рожали».

В зависимости от используемого подхода все современные методы сохранения фертильности можно разделить на две группы. Первая включает методы, направленные на снижение поражения яичников цитотоксическими агентами (химио- и лучевой терапией). К ним относятся овариопексия (выведение хирургическим путем яичника из зоны облучения перед проведением лучевой терапии на область малого таза) и овариальная супрессия, начатая до начала введения цитостатиков, предполагающая использование аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) во время химиотерапии, что позволяет снизить чувствительность яичников к химиотерапии. К сожалению, данные

методы не гарантируют сохранения фертильности — их эффективность не превышает 50%. Овариопексия снижает риск овариальной недостаточности у женщин, которым проводят лучевую терапию на область органов малого таза (например, при раке шейки матки, лимфомах), однако не исключает повреждающего действия облучения, в связи с тем что яичник может сместиться в поле облучения и нет четкой границы между облучаемым участком и полем вне действия облучения. Подавление оогенеза с использованием ГнРГ способно оказать защитное действие на преморбидные фолликулы, но у многих женщин по окончании химиотерапии все равно развиваются гипогонадные состояния.

Ко второй группе относятся методы, использование которых позволяет сохранить биологический материал пациентки. Их можно условно разделить на 2 подгруппы: методы, при которых используется контролируемая гиперстимуляция яичников (КГЯ), и методы, при которых биологический материал криоконсервируют без предварительной стимуляции яичников.

Важно помнить, что проводить КГЯ у больных с гормонозависимыми опухолями можно только с одновременным применением ИА. Необходимо также заметить, что длительность цикла КГЯ составляет от 2 до 4 недель, и это необходимо учитывать при планировании противоопухолевой терапии. Также не рекомендовано проводить КГЯ перед началом неoadъювантной терапии либо у пациенток, которые подлежат только паллиативному лечению.

К первой группе методов, при которых используют КГЯ, относятся криоконсервация эмбрионов и криоконсервация ооцитов, полученных в циклах КГЯ.

Криоконсервация эмбрионов — самый надежный и результативный метод сохранения биологического материала с целью поддержания фертильности, который рутинно используют в клинической практике. Метод не подходит для пациенток, не имеющих постоянного партнера, а также для пар, которые не хотят криоконсервировать эмбрионы по этическим или религиозным убеждениям.

Криоконсервация ооцитов — метод, предполагающий получение яйцеклеток путем проведения КГЯ и их криоконсервацию без предшествующего оплодотворения. Этот метод подходит для женщин, у которых нет постоянного партнера или для пар, которые не хотят криоконсервировать эмбрионы. Следует отметить, что результативность (т.е. частота наступления беременностей) для циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в которых используют криоконсервированные ооциты, ниже по сравнению с таковыми при использовании криоконсервированных эмбрионов.

Вторая группа методов включает в себя криоконсервирование яичниковой ткани и последующую ее трансплантацию после завершения противоопухолевого лечения, а также криоконсервирование ооцитов, полученных в натуральных циклах (без применения КГЯ или только при использовании ИА в монорежиме в первую фазу менструального цикла).

Криоконсервация ткани яичников с последующей ее трансплантацией применима у женщин в возрасте <35 лет, имеющих высокие шансы на 5-летнюю выживаемость; возможна также у девочек <15 лет даже



Я.В. Шпарик



Ю.А. Тимовская

в случаях, когда им были проведены несколько курсов химиотерапии (не высокодозовых режимов). Недостатки этого метода связаны с риском вовлечения трансплантата в патологический процесс, с ишемическими процессами в ткани яичника, малым количеством нормальных ооцитов.

Криоконсервация ооцитов, полученных в натуральных циклах, — длительный и малорезультативный метод сохранения биологического материала. В одном менструальном цикле без применения сопроводительной терапии можно получить лишь одну яйцеклетку. При использовании ИА в первой половине менструального цикла можно получить несколько яйцеклеток за один цикл. Этот метод подходит для пациенток, которые на данном этапе лечения не нуждаются в цитостатической терапии, но которым в этот период противопоказана беременность в связи с онкологическим заболеванием. Ооциты подвергаются криоконсервации с целью использования в будущем: ко времени отмены противопоказаний для наступления беременности у пациентки высок риск истощения овариального резерва.

Ю.А. Тимовская подчеркнула, что любой протокол стимуляции овуляции вносит отсрочку в начало проведения химио- или лучевой терапии (на область малого таза) приблизительно на 2-4 недели. В таких случаях пациентка должна быть максимально информирована и решение должно приниматься исходя из тяжести основного заболевания совместно с онкологом и репродуктологом.

Главным недостатком криоконсервации эмбрионов и ооцитов является повышение риска рецидива при гормонозависимых опухолях, таких как РМЖ, рак эндометрия или яичника. Он связан с повышением уровня эстрогена во время циклов гормональной стимуляции при использовании ВРТ.

Предотвратить повышение уровня эстрогена можно двумя способами. Первый — получение незрелых ооцитов в естественном цикле. Другим способом, позволяющим избежать высокого уровня эстрадиола, является контролируемая гиперстимуляция яичников с применением ИА (в монорежиме либо в сочетании с низкими дозами гонадотропина). Ингибиторы ароматазы блокируют образование эстрогенов из андрогеновых предшественников, в результате чего уровень эстрадиола в крови определяется ниже, чем при стимуляции даже малыми дозами гонадотропина.

В руководстве Американского общества клинических онкологов (ASCO), посвященном методам сохранения фертильности у онкологических больных, помимо ИА указывается тамоксифен. Впервые этот препарат использовался с целью стимуляции пациенток с РМЖ (в дозе 40-60 мг со 2-3-го дня менструального цикла в течение 5 дней, 6 циклов) в 2002-2003 гг. в Нью-Йорке. По сравнению с натуральными циклами, тамоксифен позволяет получить большее

количество яйцеклеток и эмбрионов, однако без значимого повышения количества беременностей. Начиная с 2006 г. с этой целью активно используются ИА, которые считаются более предпочтительными. Их применение не сопровождается повышением уровня эстрогенов в крови, что очень важно для онкологических больных.

Исследования показали, что ИА, по сравнению с тамоксифеном, увеличивают количество получаемых ооцитов, повышают их качество, что приводит к увеличению количества беременностей.

В циклах ВРТ у онкологических больных можно использовать нестероидные ИА (анастрозол и летрозол). Короткий протокол КГЯ, при котором используют комбинацию ГнРГ с ИА и малыми дозами гонадотропина продолжительностью 2 недели, проводят после операции и перед назначением адъювантной химиотерапии, однако перед неoadъювантной химиотерапией его проведение не показано. Результаты исследования продемонстрировали, что протокол КГЯ с использованием ИА не влияет на исход онкологического заболевания.

Даже при раннем раке яичника, когда удален только один яичник, использование ИА с целью стимуляции остаточной ткани яичника не повышает риск рецидива. Также риск не увеличивается при стимуляции яичников ИА после завершения гормональной терапии рака эндометрия и у больных РМЖ.

Криоконсервация ткани яичника имеет ряд преимуществ перед криоконсервацией ооцитов и эмбрионов. Она не требует стимуляции овуляции, наличия постоянного полового партнера и, главное, отсрочки в проведении противоопухолевой терапии. Получение ткани яичника может быть отдельным хирургическим вмешательством или проводиться в комплексе с онкологической операцией. Криоконсервации подвергается только кортикальный слой. После завершения онкологического лечения ткань яичника подсаживается обратно в организм женщины в полном объеме или по частям, поскольку срок ее жизни в организме не превышает нескольких лет. Применение данного метода нежелательно при раке яичника, гемобластозах, нейробластоме, неходжкинских лимфомах, раке желудка в связи с повышенным риском вовлечения трансплантата в онкологический процесс. При использовании этого метода после приживления трансплантата также проводятся циклы ВРТ, однако возможны и спонтанные беременности.

Как отметила Ю.А. Тимовская, при проведении КГЯ у онкологических больных следует отдавать предпочтение анастрозолу. Этот высокоселективный препарат, который блокирует превращение андрогенов в эстрогены, обладает наименьшим периодом полувыведения среди всех нестероидных и стероидных ИА (41 ч против 48-96 ч для летрозола) и, таким образом, меньше воздействует на ооциты, обеспечивая высокое их качество. Кроме того, анастрозол обладает 100% биодоступностью.

По сравнению с тамоксифеном и летрозолом, анастрозол обладает меньшим количеством побочных эффектов и наилучшей переносимостью, применение этого препарата разрешено больным с венозной тромбоземболией и артериальной гипертензией. Следует помнить, что есть группа пациенток с гормонозависимым (люминальным) типом РМЖ, которым не проводили химиотерапию после операции, а была назначена только антиэстрогенная эндокринотерапия. Пациентки, которым была проведена медикаментозная овариальная кастрация ГнРГ и которые получали в течение 2-3 лет тамоксифен с целью эндокринотерапии РМЖ, могут прекратить прием ГнРГ и перейти с тамоксифена на анастрозол. Это дает

возможность через некоторое время возобновить работу яичников и получить яйцеклетки без стимуляции яичниковой ткани.

Все описанные методы сохранения фертильности у онкологических пациенток доступны в Украине. Главное – перед началом использования методов ВРТ с целью сохранения репродуктивной функции взвесить все риски, оценить эффективность сохранения биологического материала и выбрать ту программу, которая будет оптимальной для каждой конкретной больной.

Ю.А. Тимовская отметила значимость ответственного подхода к выбору ИА, учитывая одновременно экономические параметры и безопасность лечения. В Украине существует много генериков анастрозола, для которых не доказана эффективность и биоэквивалентность оригинальному препарату. Но в таком ответственном вопросе, как сохранение репродуктивной функции, у врача

нет права на ошибку, и качество препарата приобретает особое значение.

Аксастрол® (анастрозол) – европейский генерический ингибитор ароматазы на рынке Украины, который биоэквивалентен оригинальному анастрозолу, что доказано в 2007 г. в рандомизированном открытом перекрестном исследовании биоэквивалентности (исследовательские центры «Анафарм» (Aparfarm), Квебек, Канада, и «Анафарм Европа», С.Л., Барселона, Испания).

Завершая свое выступление, Ю.А. Тимовская подчеркнула, что наличие онкологического заболевания не является абсолютным противопоказанием для реализации репродуктивной функции. Обсуждать

метод сохранения фертильности с пациенткой важно до начала лечения. Применение высокоселективного нестероидного ИА анастрозола (Аксастрол®) в протоколах КГЯ приводит к получению качественных ооцитов, а грамотное использование методов ВРТ не ухудшает отдаленные результаты лечения онкологических больных. Она также подчеркнула, что все обсуждаемые методы сохранения фертильности уже сегодня успешно реализуются в Украине, и подтвердила это примерами из собственной практики. Так, одна из ее пациенток, успешно завершив онкологическое лечение, использовала ранее сохраненный биологический материал и воспользовалась услугами суррогатной матери. По словам Ю.А. Тимовской, для пациентки любой метод сохранения фертильности – это надежда на будущее и мощный стимул к выздоровлению.

Подготовила **Катерина Котенко**



АКСАСТРОЛ®

Anastrozol 1 mg

Інформація для професіоналів
охорони здоров'я

- ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ
ГОРМОНОЧУТЛИВОГО РАКУ
МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ¹
- ПОТУЖНИЙ ВИСОКОСЕЛЕКТИВНИЙ
ІНГІБІТОР АРОМАТАЗИ¹
- ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
В КАНАДІ, ІСПАНІЇ²



Життя в Твоїх руках!



Інформація про лікарський засіб Аксастрол® (АТ Гріндекс, Латвія). Р.П. Аксастрол® UA/10542/01/01 з 29.12.2014 по 29.12.2019. **Склад:** діюча речовина: anastrozolium; 1 таблетка містить 1 мг анастрозолу. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Код АТХ L02BG03. **Показання.** Лікування поширеного раку молочної залози з позитивними показниками рецепторів гормонів у жінок у постменопаузі. **Протипоказання.** Відомі гіперчутливість до анастрозолу або до будь-якого компонента препарату; період вагітності або годування груддю. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Ремедика ТОВ, Кіпр. **Заявник.** АТ «Гріндекс», Латвія. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Аксастрол®.

1. Інструкція для медичного застосування Аксастрол®.
2. Одноцентрове, рандомізоване, перехресне дослідження біоеквівалентності таблеток Анастрозол 1 мг і Арімідекс (етанолний препарат) на здорових добровольцях після прийому дози 1 мг натщесерце. Анафарм (Aparfarm) Квебек, Канада та Анафарм Європа, С.Л. Барселона, Іспанія. 2007 р.

Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозіумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Аксастрол® і проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 04.2016.

Представництво «АС «Гріндекс»: Україна, 03040, м. Київ, вул. Красилівська, 11, офіс 3. Бізнес-центр «Британія», район Голосіївської площі.
Телефон: +38 (044) 498-42-32, Факс: +38 (044) 498-42-30, E-mail: grindeks@ukr.net

Grindex
Здоров'я. Традиції. Якість

I.I. Смоланка, д. мед. н., професор, головний онкохірург МОЗ України,
А.О. Ляшенко, к. мед. н., науково-дослідне відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, Національний інститут раку, м. Київ

Сучасний погляд на особливості діагностики та лікувальної тактики набрякових форм раку грудної залози



I.I. Смоланка

Набряковий рак грудної залози (НРГЗ) відносять до агресивних варіантів перебігу захворювання. Діагностика набрякових форм може становити певні труднощі. Обов'язковим етапом є виконання трепан-біопсії з пухлини чи підпахвинних лімфатичних вузлів. Неоад'ювантна терапія має включати системну поліхіміотерапію (ПХТ) на основі таксанів, антрациклінів, препаратів платини. При відповіді на лікування наступним етапом проводиться хірургічне втручання. Методом вибору оперативної техніки є радикальна мастектомія з контролем країв резекції. Органозбережні втручання та підшкірні ендопротезування при цій формі не виправдані. Реконструктивно-відновні операції мають бути відтерміновані і проведені після закінчення ад'ювантного лікування. При прогресуванні на фоні неоад'ювантної ПХТ призначається неоад'ювантна радіотерапія до 70 Грей. Гормонотерапія призначається за наявності гормоночутливих пухлин в ад'ювантному режимі.

Рак грудної залози (РГЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок більшості країн світу. Головною проблемою становлять запущені форми й агресивні варіанти перебігу РГЗ, що мають несприятливий прогноз. До них відносять місцевопоширений рак грудної залози (МПРГЗ) (у тому числі й набрякові форми). Згідно з визначенням [1], МПРГЗ характеризується наявністю пухлини >5 см, конгломератом залучених іпсилатеральних лімфатичних вузлів та/або збільшеними підключичними й парастернальними солітарними лімфатичними вузлами. Для пацієток з набряковим раком грудної залози (НРГЗ), крім того, картина захворювання нагадує запальний процес. Відзначається потовщення й гіперемія шкіри, збільшення розмірів ураженої залози, місцеве підвищення температури, дифузне ущільнення тканини залози. Специфічною ознакою є виникнення набряку, що вражає більше ніж третину грудної залози. Також характерним є виражене ураження регіонарних лімфатичних колекторів. За спостереженням низки авторів [2], регіонарні пахові лімфатичні вузли уражаються в 95% випадків, а надключичні лімфовузли – у 40% випадків. Заведено розрізняти дифузну (істинну) і вузлову форму НРГЗ. У першому випадку спостерігається набряк без солідної пухлини, у другому визначається пухлинний вузол з набряком навколишніх тканин.

Діагностика НРГЗ. Діагностика НРГЗ базується на загальноприйнятих методах клініко-інструментальних досліджень і гістологічної верифікації. Обов'язковим є виконання маммографії, а за необхідності – мамосцинтиграфії. На мамограмі зазвичай відмічають ущільнення тканини грудної залози, яке поширюється більше ніж на її третину, що може спостерігатися як за наявності, так і за відсутності пухлинного утвору. Ультразвукова діагностика виконує допоміжну функцію і використовується при надщільній тканині грудних залоз, коли можливості рентгенівських променів знижуються. Також важко перебільшити значення цієї методики для оцінки стану регіонарних лімфатичних колекторів. Гістологічна верифікація діагнозу передбачає проведення трепан-біопсії з подальшим мікроскопічним дослідженням пунктату. Певні складнощі можливі за відсутності пухлинного вузла (істинно набрякова форма РГЗ). При цьому виникає необхідність пункційної біопсії регіонарних лімфатичних колекторів або дослідження зразків тканини грудної залози в зоні набряку. При НРГЗ обов'язково має бути виконане імуногістохімічне дослідження біопсійного матеріалу, а проведення цитологічного дослідження для цієї форми РГЗ недоцільно. Для уточнення діагнозу використовується доплерівське сканування, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія.

Лікування пацієток з НРГЗ є актуальним та складним завданням сучасної онкології, при чому серед онкологів досі немає одностайної думки щодо доцільності тих чи інших методик лікування та їх послідовності, хоча більшість фахівців вважають за потрібне застосовувати до хворих цієї категорії комбінацію з трьох основних методів лікування.

Хіміотерапевтичне лікування. Хіміотерапія НРГЗ наразі вважається методикою, яку використовують як перший етап лікування для цієї форми РГЗ. Це пов'язано

з прихованою генералізацією онкопроцесу при НРГЗ, яку визнають майже всі сучасні дослідники та спеціалісти. Використання хіміотерапії в лікуванні пацієнтів з НРГЗ дозволяє впливати як на первинну пухлину, так і на мікрометастази пухлини. Нині використовують комбінації хіміопрепаратів з різним механізмом дії, що потенціують протипухлинний ефект і зменшують ризик розвитку лікарської резистентності. Слід зауважити, що суттєвого зростання показника загальної виживаності для цієї форми вдалося досягти саме за умови використання неоад'ювантної ПХТ. Згідно з міжнародними консенсусами, призначається системна ПХТ на основі антрациклінів і таксанів, краще в послідовному порядку. Відповідь пухлини на лікування є єдиним беззаперечним критерієм, що зумовлює продовження лікування в такому форматі, а за його неефективності – перехід на інші хіміотерапевтичні схеми або до інших лікувальних методик.

Променева терапія. Променева терапія на певному етапі була методом вибору для хворих на НРГЗ, зважаючи на агресивний перебіг хвороби, залучення лімфатичних судин дерми й незадовільні результати хірургічних операцій. Променева терапія дозволяла уникнути хірургічної травми, проте, як і операція, лишалася чинником локального лікування і не впливала на віддалене метастазування. Для досягнення певного ефекту променевої дії, за даними багатьох авторів, потрібне підведення до пухлини й регіонарних зон дози не менше 60-70 Гр. Проте це не виключало розвитку місцевих і регіонарних рецидивів, частка яких до озброєння сучасними опромінювачами сягала 46-88%. Наразі загальноприйнято призначення променевих методик у неоад'ювантному режимі за відсутності відповіді на неоад'ювантну ПХТ або при прогресуванні процесу. Також променева терапія має бути призначена в ад'ювантному режимі як завершальний етап комплексного лікування, якщо вона не проводилася в неоад'ювантному режимі.

Гормонотерапія. Наявність у тканинах пухлини рецепторів стероїдних гормонів служить критерієм її гормональної чутливості і є показанням до призначення гормонотерапії. Відсутність рецепторів супроводжується гормонорезистентністю пухлини, за винятком 8-10%, коли пухлина все ж виявляється гормоночутливою.

За даними популяційного аналізу 308 хворих на НРГЗ, проведеного М. Panades і співавт. у 2005 р. [3], велику прогностичну значущість у досягненні 10-річної безрецидивної виживаності має наявність позитивних рецепторів естрогену. Проте в дослідженні, проведеному J.A. Low і співавт. у 2004 р. [4], показана відсутність впливу рецепторного й менопаузального статусів на загальну виживаність хворих. Також не відзначено статистично значущого впливу позитивних або негативних рецепторів естрогенів у хворих як у пременопаузі, так і в період постменопаузи. Нині гормонотерапія переважно застосовується в поєднанні з іншими методами лікування з використанням найсучасніших препаратів, включаючи інгібітори та інактиватори ароматаз, аналогі гіпоталамічних гормонів. Позиціонування гормонотерапії як допоміжної лінії терапії пацієнтів з НРГЗ відповідає думці більшості представників міжнародних дослідницьких кіл щодо значного превалювання гормон-негативних пухлин при НРГЗ.

Таргетна терапія. Останнім часом широкого застосування набуває таргетна терапія РГЗ. Таргетні препарати впливають на молекулярні структури – зовнішні і внутрішньоклітинні рецептори, білки, які продукують клітини пухлини, а також на кровоносні судини пухлини. Ураження цих «мішеней» призводить до загибелі клітин пухлини. З 1990 р. уже зареєстровано близько 15 таргетних препаратів [5]. Зростаюче розуміння молекулярних явищ, характерних для раку, призвело до виявлення великої кількості нових мішеней і паралельно до розвитку безлічі нових методів протиракової терапії. Таргетна терапія сфокусована на специфічних молекулах у злоякісній клітині, включаючи ключові молекули, залучені в процеси клітинної інвазії, метастазування, апоптозу, контролю клітинного циклу і пухлинного ангиогенезу. Безліч таргетних препаратів проходять випробування в клінічних дослідженнях. Таргетна терапія в більшості випадків переноситься істотно краще, ніж препарати хіміотерапії та гормонотерапії.

Хірургічне лікування. Найбільш суперечливі підходи при НРГЗ донедавна існували щодо хірургічного етапу. Розуміння системності природи НРГЗ породжувало в деяких дослідників певний скепсис щодо доречності хірургічного лікування як етапу взагалі. Низка авторів [6, 7] висловлювалися на користь обмеження лікувальних заходів при НРГЗ комбінацією хіміопроменевого лікування, наводячи дані про практично ідентичні показники загальної та безрецидивної виживаності у групах пацієнтів, яким була виконана відповідно неоад'ювантна хіміотерапія з подальшим хірургічним лікуванням або неоад'ювантна хіміотерапія з подальшою радіотерапією. Так, DeVoe і співавт. [9] наводили результати лікування 59 пацієток, під час якого першій групі (35 хворих) після курсу ПХТ проводилася радіотерапія, тоді як пацієткам другої групи (24 хворих) проводилося хірургічне лікування в поєднанні з радіотерапією. Медіана загальної виживаності була ідентична для обох груп і становила 35 міс. Ознаки повернення хвороби у вигляді метастазування відзначені у 69% пацієток, які отримали радіотерапію, і у 79%, які лікувалися поєднанням променевого та хірургічного методів. Локо-регіонарний рецидив спостерігали в 34 і 42% випадків відповідно. Був зроблений висновок про відсутність будь-яких переваг при введенні в схему комплексного лікування хірургічного етапу. Однак дослідження R.Y. Fleming і співавт., M. Panades і співавт., B. Chevallier і співавт. [8, 9, 10] показали переваги комплексного підходу, за якого неоад'ювантна (ад'ювантна) хіміотерапія поєднувалася з радикальним хірургічним лікуванням та променевою терапією. При цьому показник загальної виживаності досягав 41%.

Слід відзначити, що ця перевага актуальна тільки для пацієнтів, у яких була досягнута повна або часткова регресія у відповідь на неоад'ювантну ПХТ. M. Panades і співавт. [9] повідомили про переваги включення мастектомії в схему лікування хворих на НРГЗ: 10-річна виживаність без ознак регіонарного рецидиву складала 62,8 проти 34,4%, а 10-річна виживаність без ознак хвороби 36,9 проти 22,5% відповідно в групах пацієток, яким проводилося оперативне лікування поряд з хіміопроменевим на відміну від тих, що отримали комбіновану хіміопроменеву терапію.

За даними В. Chevallier і співавт. [10], медіана безрецидивної і загальної виживаності в пацієнок, прооперованих з приводу НРГЗ після завершення неoad'ювантної ПХТ, складала 38,3 і 60,1 міс відповідно, тоді як у тих, що отримали після неoad'ювантної ПХТ радіотерапію, – 19 і 38,3 міс.

Адекватним обсягом оперативного втручання при НРГЗ беззаперечно вважається радикальна мастектомія. Існують поодинокі повідомлення щодо виконання органозбережних операцій у пацієнок з НРГЗ [6], але немає жодних даних щодо успішності такої тактики. Натомість є інформація про зростання кількості випадків локорегіонарного рецидивування майже втричі. Суть проблеми полягає в тому, що при явищах «набряку», тобто лімфогенної дисемінації пухлинних клітин у тканину залози та підшкірно, достеменно оцінка лікувального ефекту утруднена. Наводяться дані [11, 12], що клініко-рентгенологічна регресія при неoad'ювантному лікуванні корелює із залишком елементів пухлини більш ніж у 60% пацієнтів. Саме тому при цій формі РГЗ вкрай важливим є дослідження чистоти країв резекції, навіть при виконанні радикальних мастектомій.

Наразі, на думку багатьох авторів [13, 14, 15], питання щодо необхідності хірургічного етапу вважається вирішеним, але за певної умови. Помічено, що показники виживаності зростають тільки для тих хворих, що отримали відгук на попередню неoad'ювантну терапію. Тому сучасні рекомендації щодо лікування пацієнтів з НРГЗ (ASCO, NCCN, SentGallen) включають хірургічний етап тільки після оцінки результатів попередньої ПХТ. За умов досягнення повної або часткової регресії наступним етапом виступає хірургічне лікування. За відсутності динаміки або прогресування хвороби призначається ПХТ за додатковими схемами та радіотерапія. Якщо динаміка позитивна, пропонується хірургічне лікування, але немає розуміння щодо лікування НРГЗ за відсутності відгуку на попередню неoad'ювантну ПХТ.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з НРГЗ, наведені в NCCN 2016 р.	
Клініко-гістологічна верифікація набрякової форми раку грудної залози Стадія T4d, N0-N3, M0	
Збір анамнезу захворювання та фізикальне обстеження Тести для визначення функції печінки Гістологічна верифікація Імуногістохімічне дослідження Двустороння мамографія МРТ грудних залоз, за необхідності Обговорення фертильності при прменопаузі Сканування кісток Комп'ютерна томографія органів грудної, черевної порожнини та малого тазу Генетична консультація, якщо є високий ризик	
Доопераційна системна терапія, антрацикліни+таксани (переважно). Якщо пухлина HER2-позитивна – HER2-таргетна терапія	
Чутлива	Нечутлива
Мастектомія + променева терапія на грудну стінку та надключичну ділянку (плюс внутрішні грудні лімфатичні вузли, якщо уражені) ± відтермінована реконструкція грудної залози	Розглядають додаткові схеми хіміотерапії та/або передопераційної променевої терапії
Завершення запланованих курсів ПХТ, якщо вони не були закінчені, гормонотерапія гормонпозитивних пухлин. Завершення HER2-таргетної терапії до 1 року. Може проводитися одночасно з променевою терапією та з гормонотерапією, якщо вона показана	Чутлива
	Нечутлива
	Див. вище
	Індивідуалізація схеми

Комплексне лікування. У порівняльному аспекті наводилися результати досліджень лікування хворих на НРГЗ [16] із застосуванням як двох методів (хіміо- та променевої терапії), так і трьох (хіміо- та променевої терапії і хірургічного втручання). Попри невелику кількість задіяних у дослідженнях хворих і певний розкид результатів, можна помітити тенденцію до зростання безрецидивної та загальної виживаності для хворих, які лікувалися з використанням усіх трьох методів (табл. 1, 2, рис.).

Таблиця 1. Результати лікування пацієнтів з НРГЗ шляхом застосування поліхіміо- (ПХТ) та променевої терапії (ПТ)

Автор	Кількість пацієнтів	Лікування	Медіана виживаності	Медіана виживаності	Загальна виживаність	Безрецидивна виживаність
De Lena et al., 1978	36	ПХТ+ПТ+/- ПХТ	36	25	25% (36 міс)	-
Krutchik et al., 1979	32	ПХТ+ПТ+ПХТ	-	24	42% (36 міс)	34% (36 міс)
Pouillart et al., 1981	77	ПХТ+ПТ+ПХТ	-	34	48% (36 міс)	45% (36 міс)
Rouesse et al., 1986	91 79*	ПХТ+ПТ+ПХТ+ПТ	-	-	44% 76% (48 міс)	28% 46% (48 міс)
Koh et al., 1990	40	ПХТ+ПТ+ПХТ	56	39	37% (60 міс)	35% (60 міс)
Chevalier et al., 1993	64	ПХТ+ПТ	-	25	29% (60 міс)	18% (60 міс)
Palangie et al., 1994	223	ПХТ+ПТ	95	41	41% (60 міс)	25% (60 міс)
Perez et al., 1954	35	ПХТ+ПТ	-	-	16% (60 міс)	6% (60 міс)

*З 1976 по 1980 р. 91 пацієнту проводили ПХТ з використанням доксорубіцину, вінкрістину та метотрексату. З 1980 по 1982 р. 79 пацієнтам проводили більш інтенсивну схему з використанням доксорубіцину, вінкрістину, циклофосфаміду, метотрексату та 5-фторурацилу. ПТ – гормонотерапія.

Таблиця 2. Результати лікування пацієнтів з НРГЗ, які отримували системну поліхіміо- (ПХТ) та променеву терапію (ПТ) і хірургічне (Х) лікування

Автор	Кількість пацієнтів	Лікування	Медіана виживаності	Виживаність	Загальна виживаність	Безрецидивна виживаність
Pawlicki et al., 1983	13	ПХТ+Х+ПТ+ПХТ	-	-	62% (36 міс)	39% (36 міс)
Brun et al., 1988	11	ПХТ+ПТ+Х+ПХТ	-	37	36% (48 міс)	18% (48 міс)
Fields et al., 1989	37	ПХТ+Х+ПТ+ПХТ	30	44	48%	37%
Thorns et al., 1989	61	ПХТ+Х+ПТ+ПХТ	36	-	35%	58%
Koh et al., 1990	23	ПХТ+Х+ПТ+ПХТ	56	38	30%	22%
Koh et al., 1990	43	ПХТ+Х+ПТ+ПХТ	-	51	48%	31%
Mailosel et al., 1990	43	ПХТ+Х+ПТ+ПХТ	-	46	75%	48%
Pisanski et al., 1992	36	ПХТ/ПТ+Х+ПХТ	30	-	34%	24%
Fein et al., 1994	33	ПХТ+ПТ+Х	24	-	-	50%
Perez et al., 1994	86	ПХТ+Х+ПТ	-	-	38%	40%
Colozza et al., 1996	10	ПХТ+Х+ПХТ/ПТ	72	22	35% (36 міс)	-
Harris et al., 2003	52	ПХТ+ПТ+Х	60	62	56%	49%

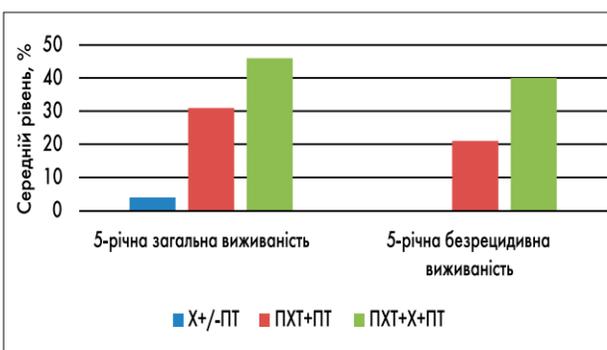


Рис. Рівні 5-річної загальної та безрецидивної виживаності хворих на НРГЗ із застосуванням хірургічного методу лікування (Х; мастектомія) ± променева терапія (ПТ), первинної ПХТ+ПТ, або ПХТ+Х+ПТ. Жодна пацієнтка не прожила 5 років без рецидиву хвороби після лікування Х±ПТ

Рекомендації Онкологічного центру ім. М.Д. Андерсона при Техаському університеті (США)



Таким чином, сучасним стандартом лікування НРГЗ є комплексний підхід з використанням усіх наявних методик. Найкращі результати отримані при поєднанні неoad'ювантної хіміотерапії з хірургічним або променевим методом лікування або з тим і іншим разом. При цьому вирішальне значення має відповідь пухлини на проведену неoad'ювантну хіміотерапію. Методом вибору оперативної техніки є радикальна мастектомія. Краї операційної рани мають бути досліджені на «чистоту». Органозбережні втручання та підшкірні ендпротезування при цій формі раку не виправдані. Реконструктивно-відновні операції мають бути відтерміновані і проведені після закінчення ад'ювантного лікування. Немає ясності щодо лікування хворих, у яких не отриманий ефект від неoad'ювантної хіміотерапії. При прогресуванні на фоні неoad'ювантної ПХТ зазвичай призначається неoad'ювантна радіотерапія до 70 Грей. Гормонотерапія призначається за наявності гормоночутливих пухлин в ад'ювантному режимі.

Отже, НРГЗ був і лишається серйозним викликом онкологічній спільноті, але разом з тим надає широке поле для інтенсифікації та вдосконалення тактики лікування.

Література

- Справочник по онкологии / Под ред. Шалимова С.А., Гриневич Ю.А., Возианова А.Ф. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Здоров'я, 2008. – 256 с.
- Jaiyesimi I.A., Buzdar A.U., Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review // J Clin Oncol 1992. – Vol.10. – P. 1014-1024.
- Panades M., Olivetto I.A., Speers C.H. et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: A population based survival analysis // J Clin Oncol 2005. – Vol.23 (9). – P. 1941-1950.
- Low J.A., Berman A.W., Steinberg S.M. et al. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy // J Clin Oncol 2004. – Vol.22(20). – P. 4067-4074.
- Longo R., Torino F., Gasparini G. Target Therapy of Breast Cancer. Current Pharmaceutical Design 2007. – Vol.13. – P. 497-517.
- De Boer R.H., Allum W.H., Ebbs S.R. et al. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? // Ann Oncol 2000. – Sep. – Vol.11(9). – P. 1147-1153.
- Fisher E.R., Gregorio R.M., Fisher B. et al. The pathology of invasive breast cancer: a syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol № 4) // Cancer 1975. – Vol.36. – P. 1-85.
- Fleming R.Y., Asmar L., Buzdar A.U. et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma // Ann Surg Oncol 1997. – Vol.4. – P. 452-461.
- Panades M., Olivetto I.A., Speers C.H. et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: A population based survival analysis // J Clin Oncol 2005. – Vol.23(9). – P. 1941-1950.
- Chevallier B., Bastit P., Graic Y. et al. The Centre H. Becquerel studies in inflammatory non metastatic breast cancer: combined modality approach in 178 patients // Br J Cancer 1993. – Vol.67. – P. 594-601.
- Hortobagyi G., Singletary S.E., Strom E.A. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer in: J.R. Harris, M.E. Lippman, M. Morrow (Eds.) Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 2000: 645-660.
- Vlastos G., Fornage B.D., Mirza N.W. et al. The correlation of axillary ultrasonography with histologic breast cancer downstaging after induction chemotherapy. Am J Surg 2000; 179: 446-452.
- Chevallier B., Bastit P., Graic Y. et al. The Centre H. Becquerel studies in inflammatory non metastatic breast cancer: combined modality approach in 178 patients // Br J Cancer 1993. – Vol.67. – P. 594-601.
- Hennessy B.T., Gonzalez-Angulo A.M., Hortobagyi G.N. et al. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy // Cancer 2006. – Vol.106(5). – P. 1000-1006.
- Kim T., Lau J., Erban J. Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review // Clin Breast Cancer 2006. – Vol.7(5). – P. 386-395.
- Singletary S.E., Surgical management of inflammatory breast cancer // Seminars in oncology. – Vol.35, № 1, February 2008: 72-77.

Торемифен — ефективна і безпечна альтернатива тамоксифену в ад'ювантній ендокринній терапії раку молочної залози

В отличие от тамоксифена, эффективность и побочные эффекты торемифена в адъювантной терапии рака молочной железы (РМЖ) не были изучены в полной мере. С целью более точной оценки эффективности и вероятности возникновения серьезных побочных эффектов торемифена в сравнении с тамоксифеном был проведен метаанализ, объединивший результаты четырех рандомизированных исследований. Было показано, что торемифен является убедительной и безопасной альтернативой тамоксифену в адъювантной эндокринной терапии.

В метаанализ были включены в общей сложности данные 1890 пациенток с РМЖ, получавших терапию торемифеном, и 1857 пациенток, принимавших тамоксифен. По сравнению с пациентками, принимающими тамоксифен, в группе торемифена не было статистически значимой разницы в общей выживаемости — ОВ (относительный риск — ОР — 1,07; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,97-1,19; $p=0,994$) или выживаемости без болезни — ВББ (ОР 1,05; 95% ДИ 0,95-1,17; $p=0,431$). Показатели количества тромбоэмболических событий в группе торемифена, включающих тромбоз глубоких вен (ОР 0,68; 95% ДИ 0,40-1,17; $p=0,926$), нарушения мозгового кровообращения (ОР 0,59; 95% ДИ 0,32-1,09; $p=0,438$) и эмболию легочной артерии (ОР 0,91; 95% ДИ 0,42-2,01; $p=0,618$), незначительно отличались от таковых в группе тамоксифена. Количество осложнений в виде полипов и рака эндометрия в двух группах было почти одинаковым. Результаты данного метаанализа позволили авторам

утверждать, что торемифен столь же эффективен в адъювантной терапии перименопаузального РМЖ, как тамоксифен, и имеет аналогичный профиль серьезных осложнений.

Тамоксифен, антиэстрогенный препарат, который используется в адъювантной эндокринной терапии РМЖ, может значительно улучшить показатели ВББ и ОВ (С.К. Osborne, 1998; EBCTCG, 2005). Торемифен, другой нестероидный селективный модулятор рецептора эстрогена, показал равноценные эстроген-рецептор-связывающий и противоопухолевый эффекты в доклинических исследованиях (S. Kallio et al., 1986). Торемифен оказывает эстрогенные или антиэстрогенные эффекты в зависимости от органа-мишени, дозы препарата и длительности лечения. Этот препарат в основном используется у больных с прогрессирующим РМЖ. По данным предыдущего метаанализа, торемифен и тамоксифен в равной степени эффективны и хорошо переносятся при лечении

прогрессирующего РМЖ у женщин в постменопаузе. Однако эффективность торемифена в адъювантной эндокринной терапии не была достаточно изучена. До сих пор лишь немногие рандомизированные клинические исследования (K. Holli et al., 2000; O. Pagani et al., 2004; J.D. Lewis et al., 2010) сообщали об эффективности торемифена в адъювантной терапии по сравнению с тамоксифеном. В то же время тамоксифен способен вызывать серьезные побочные эффекты, такие как тромбоэмболические события, гинекологические осложнения и осложнения со стороны органов зрения, которые могут представлять угрозу жизни пациенток. Важно отметить, что торемифен, хлорированное производное тамоксифена, может иметь другую фармакокинетику и более благоприятный профиль переносимости (J.D. Lewis et al., 2010; P. Hirsimäki et al., 2002). Данные о побочных эффектах, представленные в предыдущих исследованиях, были противоречивыми. По результатам исследований Международной группы по изучению рака молочной железы (IBCSG), большее количество нарушений мозгового кровообращения и гинекологических осложнений были зарегистрированы у пациенток, получавших терапию торемифеном, но в двух других исследованиях продемонстрированы прямо противоположные результаты.

Данный метаанализ был проведен с целью более точного определения эффективности торемифена в качестве адъювантной терапии по сравнению с тамоксифеном. Более серьезные побочные эффекты от приема торемифена по сравнению с тамоксифеном также были оценены в данном исследовании. Установлено, что торемифен был эффективной и безопасной альтернативой тамоксифену в адъювантной гормонотерапии РМЖ.

В метаанализ были включены результаты четырех рандомизированных мультицентровых исследований, описанные в трех публикациях (K. Holli et al., 2000; O. Pagani et al., 2004; J.D. Lewis et al., 2010). Это исследование, проведенное Финской исследовательской группой по изучению РМЖ, Международной группой по изучению РМЖ, а также Североамериканское исследование сравнительной эффективности тамоксифена и торемифена (North American Fareston versus Tamoxifen Adjuvant — NAFTA) соответственно. Для оценки эффективности препаратов в метаанализ были включены 1890 случаев использования торемифена и 1857 случаев лечения тамоксифеном. Кроме того, были оценены побочные эффекты путем сопоставления 1864 случаев в группе торемифена и 1845 случаев в группе тамоксифена.

По сравнению с группой тамоксифена, у пациенток в группе торемифена не было существенной разницы в ОВ за период наблюдения (ОР 1,07; 95% ДИ 0,97-1,19; $p=0,994$ для гетерогенности) (рис.). Данные о ВББ были приведены только в двух исследованиях. По аналогии, показатели ВББ существенно не отличались в обеих группах (ОР 1,05; 95% ДИ 0,95-1,17; $p=0,431$ для гетерогенности) (рис.).

Торемифен и тамоксифен могут вызывать такие побочные явления, как потливость,

приливы, слабость, а также тромбоэмболические и гинекологические осложнения. Тяжелые неблагоприятные осложнения, в том числе тромбоэмболии, полипы и рак эндометрия, оказывают серьезное влияние на качество жизни пациенток. Показатели уровня тромбоза глубоких вен в группе торемифена существенно не отличались от таковых в группе тамоксифена (ОР 0,68; 95% ДИ 0,40-1,17; $p=0,926$). Также не было значительных отличий между показателями возникновения острых нарушений мозгового кровообращения в группе торемифена по сравнению с группой тамоксифена (ОР 0,59; 95% ДИ 0,32-1,09; $p=0,438$ для гетерогенности). Кроме того, показатели эмболии легочной артерии в обеих группах не отличались (ОР 0,91; 95% ДИ 0,42-2,01; $p=0,618$ для гетерогенности). В целом у пациенток, получавших торемифен, не было зафиксировано существенной разницы в количестве тромбоэмболических событий по сравнению с группой тамоксифена (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66-1,01; $p=0,799$ для гетерогенности). Показатели возникновения полипов эндометрия в двух группах были почти такими же (ОР 1,03; 95% ДИ 0,61-1,73; $p=0,831$ для гетерогенности). Кроме того, не было значительной разницы в заболеваемости раком эндометрия (ОР 0,99; 95% ДИ 0,36-2,73; $p=0,297$ для гетерогенности). Стоит отметить, что осложнения со стороны органов зрения были освещены только в исследовании NAFTA.

Проведенный метаанализ, который объединил результаты четырех рандомизированных исследований, позволяет дать более точную оценку эффективности и серьезных побочных эффектов торемифена в качестве адъювантной терапии по сравнению с тамоксифеном. Доказано, что пациентки в группе приема торемифена имели сходные показатели ОВ и ВББ с таковыми в группе приема тамоксифена. Кроме того, не было продемонстрировано значительной разницы в количестве тромбоэмболических событий у пациенток групп торемифена и тамоксифена. Гинекологические осложнения возникали почти в равной степени в обеих группах. Результаты исследования позволяют предположить, что торемифен является эффективной и безопасной альтернативой тамоксифену в адъювантной эндокринной терапии РМЖ у пациенток в перименопаузе. И торемифен и тамоксифен, связываясь с рецептором эстрогена, оказывают эстрогенные или антиэстрогенные эффекты (S. Kallio et al., 1986). Данные препараты достаточно эффективны в эндокринной терапии РМЖ, но в то же время имеют множество побочных эффектов (S. Pyrhonen et al., 1999). Данный метаанализ показал, что торемифен является таким же эффективным антиэстрогенным препаратом, как и тамоксифен. Несмотря на то что существенных различий в выживаемости выявлено не было, в обеих группах зафиксированы различные показатели ОВ и ВББ. Необходимы дальнейшие широкие клинические испытания, чтобы подтвердить этот предварительный вывод.

Тамоксифен до настоящего времени используется в качестве адъювантной эндокринной терапии, особенно у пациенток в пременопаузе и пожилых пациенток с низким риском рецидива (J.D. Lewis et al., 2010). К сожалению, не у всех пациенток с гормон-рецептор-положительными опухолями отмечается позитивный эффект после терапии тамоксифеном. В некоторых исследованиях (M.P. Goetz et al., 2007;

ФАРЕСТОН® торемифен таблетки 20 мг, 60 мг № 30 таблетки 60 мг № 60*



- ✓ 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

* Відтепер ще більш доступна вартість лікування в українській упаковці Фарестон 60 мг №60

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: 203-206. 3. Harvey HA, Kimura M, Hajba A. Tamoxifen: an evaluation of its safety profile. Breast 2006; 15: 142-157. 4. Marttunen MB, Hietanen P, Titinen 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: 1152-1162. 5. Marttunen MB, Hietanen P, Titinen A, et al. Effects of tamoxifen and toremifene on urinary excretion of pyridoline and deoxypyridoline and bone density in postmenopausal patients with breast cancer. Calif Tissue Int 1999; 65: 365-368. 6. Titinen 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, СІМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ. БІЛЬШ ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ ВІД МЕДИЧНОГО ПРЕДСТАВНИКА ОРІОН КОРПОРЕЙШН ТА З ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.



ОРІОН КОРПОРЕЙШН
Orionintie, 1
02200 Espoo, Finland
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

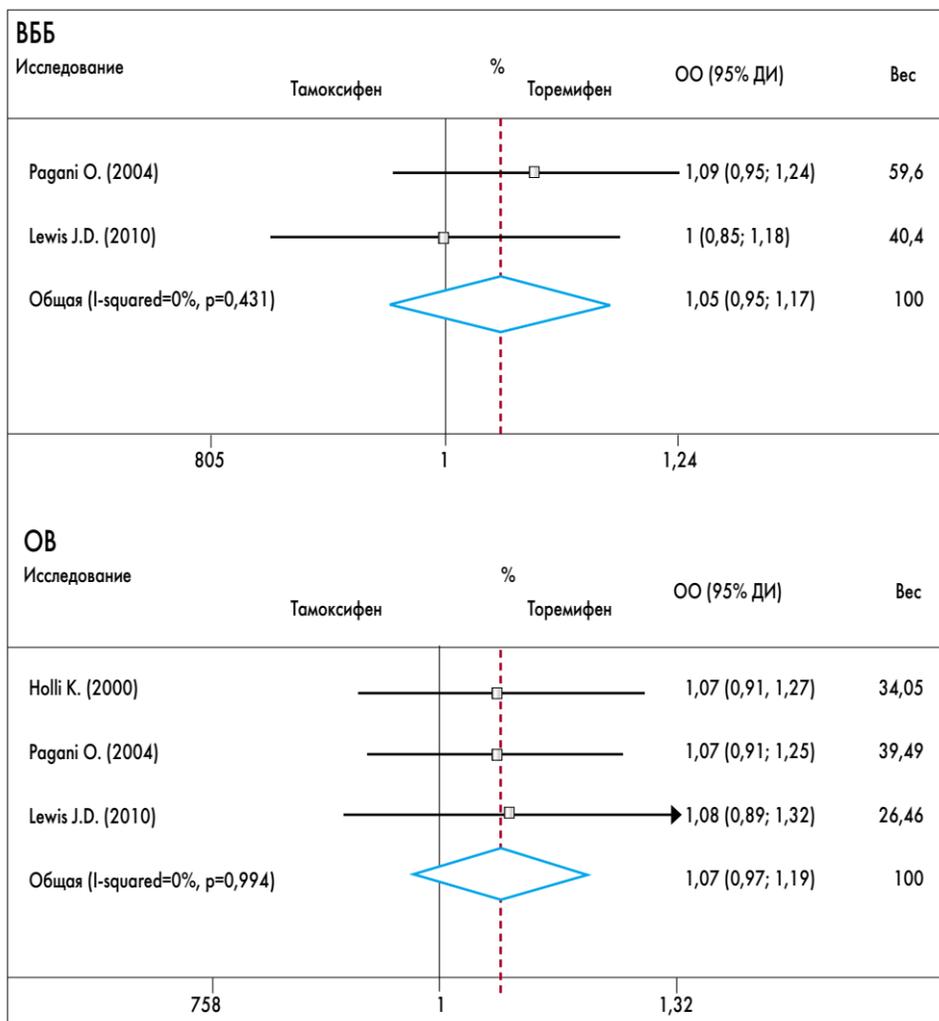


Рис. Сравнительная характеристика ВББ и ОВ в группах торемифена и тамоксифена

М. Ingelman-Sundberg, 2005; R. Carpenter, 2008) сообщается, что полиморфизм гена CYP2D6 цитохрома P450 оказывает влияние на метаболизм тамоксифена, что может ухудшить результаты. Хотя метаболизм торемифена не изучен в достаточной степени, торемифен может потенциально быть альтернативой тамоксифену в этой ситуации.

Тромбоэмболические и гинекологические осложнения серьезно влияют на качество жизни больных. Обнаружено, что частота тромбоэмболических осложнений у пациенток, получавших торемифен, не отличалась от таковой у пациенток, получавших тамоксифен. В соответствии с данными предыдущего метаанализа

(S. Pyrhonen, 1999), частота тромбоэмболических событий была одинаковой в двух группах. Тем не менее по-прежнему является необходимым проведение больших клинических испытаний с фокусом на тромбоэмболических событиях, вызванных применением торемифена и тамоксифена. Два гинекологических осложнения, рассмотренных в метаанализе, возникли почти в равной степени в обеих группах. Предыдущие исследования (O. Pagani et al., 2004; J.D. Lewis et al., 2010; T. Saarto et al., 1996) показали, что серьезная окулотоксичность возникала очень редко в обеих группах. Более низкая генотоксичность (S. Shibutani et al., 2001) может быть потенциальным преимуществом для торемифена по сравнению с тамоксифеном (S. Shibutani et al., 2000). Следовательно, торемифен является достойной заменой тамоксифену. Некоторые исследования сообщают о более низком эстрогенно-антиэстрогенном соотношении у торемифена, чем у тамоксифена, что могло бы объяснить различия в количестве тромбоэмболических событий, вызванных двумя препаратами. В случае возникновения тяжелых побочных эффектов при использовании тамоксифена в качестве альтернативного варианта может быть рассмотрен торемифен. Однако проведение дальнейших клинических исследований с целью систематизации побочных эффектов этих двух препаратов является крайне необходимым.

С другой стороны, данный метаанализ имеет некоторые недочеты. Во-первых, доза торемифена 40 мг/сут, которую принимали пациентки в течение 3 лет в Финской исследовательской группе (K. Holli et al., 2000), отличалась от таковой в остальных трех рандомизированных исследованиях. Во-вторых, многие пациентки не завершили лечение или проверку исполнения в исследовании NAFTA. В-третьих, в то время когда было начато исследование NAFTA, химиотерапия не входила

в стандарты лечения больных с гормон-рецептор-положительными опухолями молочной железы, и, следовательно, часть пациенток не получили лечения цитостатиками. В-четвертых, результаты исследования были основаны на нескорректированных статистических показателях, и более точная оценка может быть дана с учетом таких факторов, как возраст пациенток, индекс массы тела и менопаузальный статус.

Результаты представленного метаанализа подтверждают, что торемифен столь же эффективен, как и тамоксифен, в адьювантной терапии пациенток в пери- или в постменопаузе и характеризуется сходным уровнем побочных эффектов. Таким образом, торемифен представляет собой действенную и безопасную альтернативу тамоксифену в адьювантной эндокринной терапии РМЖ. Дальнейшие рандомизированные клинические исследования с большим размером выборки крайне необходимы для более точной оценки эффективности и побочных эффектов торемифена по сравнению с тамоксифеном.

Статья печатается в сокращении.

Zhou W.-B., Ding Q., Chen L., Liu X.-A., Wang S. Toremifene is an effective and safe alternative to tamoxifen in adjuvant endocrine therapy for breast cancer: results of four randomized trials. Breast Cancer Res Treat (2011), 128: 625-631.

Перевела с англ. Мария Стафейчук

Прогресивний підхід до соціальної реклами в онкології

Як зробити соціальну рекламу максимально інформативною та дієвою – тобто змусити її стимулювати людей до проходження профілактичних оглядів? У цьому здатний допомогти зарубіжний досвід.

В Україні традиційно інформування громадськості про проблеми онкологічних захворювань було прерогативою лікарів та організаторів охорони здоров'я. Фраза «МОЗ попереджає» навіть стала крилатим висловом. Темі онкологічних захворювань присвячували прес-конференції, публікації в пресі та програми на телебаченні. Інформація подавалася грамотно, але складною науковою мовою. Згодом до цього завдання (за закордонним зразком) підключилися громадські організації та представники шоу-бізнесу.

Сьогодні креативний підхід розширює межі застосування, проникаючи в ті сфери, з якими раніше вважалося несумісним, у тому числі – у медицину. Фахівці світу все більше наголошують: при інформуванні громадськості на медичні теми важливе нестандартне подання інформації, яке

народжується на стику художньої творчості, традиційної реклами, дизайну і сучасних технологій.

Щоб широкі маси населення звернули увагу на медичну інформацію, а не відвернулися від неї, як від зайвого або негативного подразника, вона повинна бути подана грамотно. Яскравий приклад тому – акція Worldwide Breast Cancer*. Це соціальна реклама, в якій прояви раку молочної залози (РМЗ) наочно представлені на прикладі... лимонів.

Закордонна реклама, спрямована на раннє виявлення раку самими жінками, супроводжувалася небувалом успіхом і швидко набула форм «вірусної» (тобто такої, яка миттєво й самостійно поширюється в медійному просторі). Протягом кількох тижнів після появи в мережі інтернет картинка була переглянута більше 3 млн разів, крім того,

40 тис. користувачів з власної ініціативи поділилися нею в соціальних мережах. Картинка викликала неабиякий ажіотаж і неодноразово демонструвалася в ЗМІ, у тому числі на провідних каналах**.

Зображення звичайних лимонів, кожен з яких демонструє певну ознаку РМЗ, виявилось неймовірно успішним засобом донести до широких мас інформацію про захворювання. Багато жінок повідомили в соціальних мережах, що саме ця інформація змусила їх звернутися до лікаря, завдяки чому вдалося виявити пухлину. Творець реклами – молодий дизайнер, дівчина, сім'я якої неодноразово стикалася з найгіршими наслідками РМЗ.

Успіх Worldwide Breast Cancer говорить про те, що в поширенні інформації серед населення роль повинна належати простим, зрозумілим і естетичним засобам переконання, які використовуються і вдосконалюються індустрією звичайної (не медичної) реклами.

Як може виглядати та відчуватися рак молочної залози



Виявили щось? Не панікуйте, деякі зміни є нормальними. Але якщо вони не зникають – зверніться до лікаря

Злоякісні пухлини часто відчуються як тверді та нерухомі, немов кісточка лимона

Відчуття при пальпаторному обстеженні

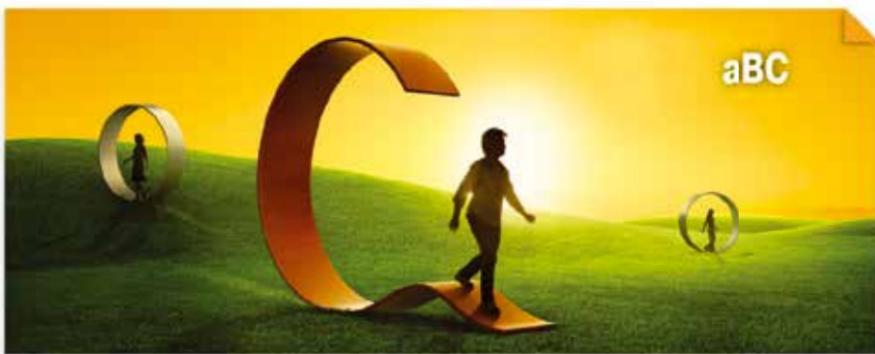


Найліпший час для обстеження – кілька днів після закінчення менструального циклу (або будь-коли в менопаузі)

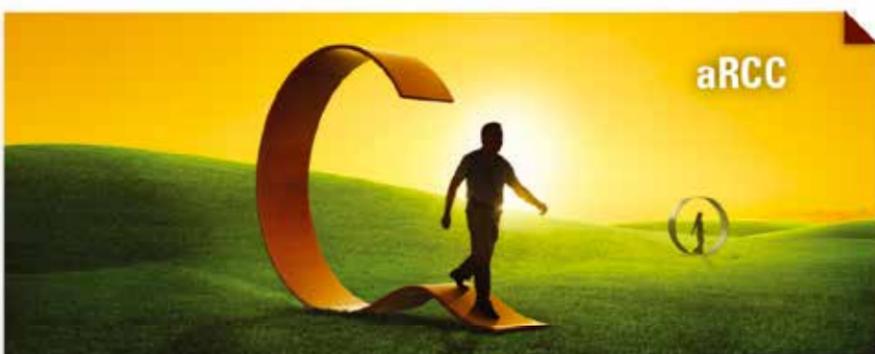
* www.worldwidebreastcancer.org
** edition.cnn.com/2017/01/16/health/lemons-breast-cancer-campaign

Підготувала Катерина Котенко

АФІНІТОР: Розриваючи замкнене коло традиційної терапії



АФІНІТОР: Препарат вибору при лікуванні HR+/HER2- поширеного раку молочної залози, що дозволяє подолати резистентність до ендокринної терапії⁽¹⁻⁴⁾



АФІНІТОР: Друга лінія таргетної терапії поширеної нирковоклітинної карциноми за неефективності або непереносимості інгібіторів ангіогенезу^(1,2)



АФІНІТОР: Перша лінія терапії поширених нейроендокринних пухлин підшлункової залози^(1,2)

АФІНІТОР. Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: everolimus; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг everolimusу. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E10. **Показання.** - Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з екеместаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування. - Лікування пацієнтів з нирковоклітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин). - Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням. - Лікування пацієнтів віком від 3 років із субependимальною гігантклітинною астроцитомою (CEGA), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що потребує терапевтичного втручання, за винятком хірургічного. - Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангиоміолопмою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад, розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічні пухлини), які не потребують хірургічного втручання. Доказ ґрунтується на аналізі зміни об'єму ангиоміолопми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сиролімусу. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити, отити, анемія, тромбоцитопенія; підвищення рівня глюкози, холестеролу, тригліцеридів, зниження рівня глюкози, зниження рівня фосфатів, анорексія; порушення смакових відчуттів, головний біль, судоми; перикардальний випіт; пневмоніт, задихка, епістаксис, кашель, плевральний випіт; стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, блювання, нудота; підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази; висипання, акне, вугровий дерматит, сухість шкіри, свербіж, ураження нігтів; втома, слабкість, периферичні набряки, гіпертермія, грижа післяопераційного рубця; зменшення маси тіла, зниження рівня імуноглобуліну G в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, порушення рівня печінкових ферментів. Часто: лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, панцитопенія, коагулопатія, тромбоцитна тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремійний синдром, гемоліз; цукровий діабет, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, дегідратація; безсоння, тривожність; сонливість, втрата смакових відчуттів; кон'юнктивіти, набряк повік, піеремія ока; артеріальна гіпертензія, кровотечі, лімфоцеле, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, глоткові запалення, порушення дихання, кровохаркання, інфекції нижніх дихальних шляхів; гастрит, відчуття сухості у роті, біль у животі, дисфагія, диспепсія, панкреатит, зниження апетиту, метеоризм, запор, біль у ротовій порожнині та гортані; підвищення рівня білірубіну; долонно-підшоловий еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна ексфолюація, оніхоклазія, ураження шкіри, помірна алопеція, ранева інфекція, хірургічне ускладнення рани; біль у суглобах; підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність), протеїнурія, інфекції сечовивідних шляхів; вторинна аменорея / дисбаланс ЛГ/ФСГ, аменорея, підвищення рівня ЛГ, нерегулярні менструації, менструації із затримкою, менорагія, вагінальні кровотечі, кісти яєчника, еректильна дисфункція; біль у грудях, біль, дратівливість. Нечасто: істинна еритроцитарна аплазія; гіпогонадизм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; припливи, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистрес-синдром, легеневий альвеолярний протеїноз; гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця; ангионевротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових каналців, пієлонефрит; порушення загоєння ран, порушення ходи. Рідко: лейкоцитокластичний васкуліт. **Невідомої частоти:** гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет. **Упаковка.** По 10 таблеток у білестері, по 3 білестери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне свідоцтво № UA/11439/01/01; UA/11439/01/02; UA/11439/01/03. Інструкція по медичному застосуванню лікарського засобу АФІНІТОР, затверджено Наказом № 406 МОЗ України від 04.05.2016

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування препарату АФІНІТОР. 2. Motzer R.J., 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;116:4256-4265. 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. ВВП – виживаність без прогресування.

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичної тематики. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.



АФІНІТОР
таблетки
everolimus

Представництво компанії
«Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні.
04073, Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера Г),
тел.: 38 (044) 389 39 30, факс: 38 (044) 389 39 33

Эверолимус в лечении пациентов с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, ангиомиолипомами и поражениями легких или кожи, ассоциированными с туберозным склерозом

Выявление молекулярных путей и этиологических факторов, обуславливающих развитие туберозного склероза (ТС), привело к изменению парадигмы ведения пациентов и появлению новых методов лечения. Вследствие мутации генов *TSC1* и *TSC2* конститутивное нарушение регуляции сигнального пути мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) привело к изменению многих клеточных процессов, участвующих в росте различных опухолей. Ингибирующее воздействие на mTOR посредством применения эверолимуса, активного производного рапамицина, обеспечивает клинически значимое и статистически достоверное уменьшение опухолевой массы очагов поражения мозга (субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома) и почек (ангиомиолипома), ассоциированных с ТС.

У пациентов, страдающих ТС, наблюдаются тяжелые инвалидизирующие нарушения, ассоциированные с многочисленными доброкачественными опухолями (гамартомами), наиболее часто локализованными в мозге, почках, легких, поражающими кожу.

Подкомитетом консенсусной конференции (Tuberous Sclerosis Complex Clinical Consensus Conference) были рассмотрены и внесены изменения в рекомендации по наблюдению и тактике ведения пациентов с ТС. В руководствах по ведению пациентов с ТС представлены рекомендации, касающиеся скрининга и последующих обследований, а также сроки проведения клинических обследований, что поможет стандартизировать и совершенствовать медицинскую помощь пациентам. В соответствии с исторически сложившейся традицией ведения пациентов с гамартомами, ассоциированными с ТС, заключалось в комбинации активного и тщательного наблюдения, симптоматической медикаментозной терапии и хирургических вмешательств для уменьшения массы опухоли. До недавнего времени наиболее частым лечением при ряде форм ТС была хирургия. Отсутствие эффективного медикаментозного средства явилось причиной выжидательной тактики при лечении ТС. Только с появлением mTOR-блокаторов данная парадигма лечения была изменена и медикаментозная терапия была включена в международные рекомендации (табл. 1).

сигнальный путь, который приводит к клеточной пролиферации. Блокада этого сигнала эверолимусом приводит к остановке деления клеток на стадии G1 клеточного цикла.

Фармакокинетические характеристики эверолимуса

При приеме здоровыми добровольцами эверолимус быстро абсорбируется (на протяжении 30 мин), его максимальная концентрация в плазме крови составляет $44,2 \pm 13,3$ мкг/л после приема однократной дозой. Время до достижения максимальной концентрации в крови (T_{max}) при приеме препарата в дозе 4 мг составляет 0,5 ч (в диапазоне 0,5-1 ч). При приеме эверолимуса взрослыми пациентами в дозе 5 или 10 мг 1 раз в сутки время абсорбции составляет 1 ч. Среднее значение максимальной равновесной концентрации в крови составляет 32 нг/л (9 нг/л) и 61 нг/л (17 нг/л) при приеме в дозе 5 и 10 мг соответственно. Медиана времени до достижения максимальной концентрации составляет 1 ч. Пища с высоким содержанием жиров увеличивает среднее время до достижения максимальной концентрации на 1,25 ч и снижает максимальную концентрацию в сыворотке крови на 60%. Поэтому для предотвращения колебаний терапевтического действия эверолимуса его следует принимать натощак или с легкой пищей.

Эверолимус – субстрат изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Следовательно, одновременный прием с ингибиторами или активаторами изоферментов CYP3A4 влияет на его метаболическое преобразование, которое преимущественно происходит в кишечнике.

Эверолимус выводится главным образом с желчью, в меньшей степени с мочой. Средний период полувыведения составляет приблизительно 30 ч. При приеме здоровыми добровольцами средний период полувыведения эверолимуса при приеме в дозе 4 мг составил $32,2 \pm 6$ ч. У пациентов с нарушением функций печени экспозиция эверолимуса увеличивается. Степень увеличения экспозиции зависит от степени тяжести нарушения функций печени – низкой, средней или высокой. При приеме пациентами, страдающими ТС, с СЭГА и/или ангиомиолипозомой при наличии нарушения функций печени низкой или средней степени тяжести необходима коррекция дозы. Если польза превышает риск, допустимо назначение эверолимуса пациентам с почечной ангиомиолипозомой, ассоциированной с ТС, даже при наличии нарушения функций печени высокой степени тяжести. Не рекомендуется применение эверолимуса у пациентов с СЭГА при наличии нарушения функций печени высокой степени тяжести.

Клиническая эффективность

Эффективность применения эверолимуса в терапии пациентов, страдающих ТС, впервые была продемонстрирована в открытом клиническом исследовании I/II фазы, проведенном с включением 28 пациентов с СЭГА, ассоциированной с ТС (NCT00411609). Основной период исследования длился 6 мес, после чего пациенты имели возможность продолжить лечение в рамках дополнительного этапа. На основании результатов данного исследования эверолимус был утвержден Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для применения в терапии пациентов с СЭГА, ассоциированной с ТС. Это исследование было первым, ходе которого продемонстрировано уменьшение размеров СЭГА в течение первых трех месяцев терапии и дальнейшее сохранение достигнутого эффекта. Пациенты в возрасте 3-34 лет получали эверолимус в начальной дозе 3 мг/м² с последующим ее увеличением до уровня, обеспечивающего минимальную концентрацию в целевой крови 5-15 нг/мл. Средняя продолжительность лечения составляла 21,5 мес (диапазон 4,7-34,4 мес). Было достигнуто

клинически значимое уменьшение объема первичных СЭГА, по оценке независимых экспертов, медиана сокращения составляла $-0,8$ см³ (95% доверительный интервал (ДИ) 0,4-1,2; $p < 0,001$). Сообщения о новых очагах, повышении внутричерепного давления, увеличении степени тяжести гидроцефалии головного мозга, потребности в хирургической резекции или консервативной терапии отсутствовали. Получение эверолимуса ассоциировалось с достоверным уменьшением общей частоты клинических и субклинических эпилептических приступов (среднее изменение -1 приступ: $p = 0,02$). Показатели по шкале оценки качества жизни детей с эпилепсией со временем улучшились ($58,74 \pm 14$ – до начала лечения; $63,4 \pm 12,4$ – через 3 мес; $62,1 \pm 14,2$ – через 6 мес). Результаты терапии, проводившейся на протяжении последующих трех лет, в ходе дополнительного этапа исследования недавно были опубликованы Kueeger и соавт. Из 28 пациентов, включенных в основную этап исследования, 25 пациентам продолжали лечение в дополнительном трехлетнем этапе исследования вплоть до завершения сбора данных. После продолжения лечения медианной длительностью 34,2 мес начальный объем СЭГА (до начала лечения) $1,74$ см³ через 36 мес снизился до $0,97$ см³. Уменьшение объема на $\geq 30\%$ в сравнении со значением до начала лечения через 24, 30 и 36 мес выявлено у 79,2; 64,7 и 77,8% пациентов соответственно, а уменьшение на $\geq 50\%$ в те же периоды выявлено у 50; 41,2 и 55,6% пациентов соответственно. Через 24 мес уменьшение ангиофибром лица в сравнении с показателями при предыдущем посещении было отмечено у 8 из 9 пациентов (88,9%). Анализ данных подгрупп пациентов, включенных в исследование, показал достоверное изменение рассеяния белого вещества головного мозга у пациентов, получавших эверолимус, что свидетельствует о том, что лечение обеспечивает снижение поражения белого вещества головного мозга, вызванного генетическим нарушением, у пациентов, страдающих ТС. Отмечены достоверные изменения показателей фракционной анизотропии и радиальной диффузии в мозолистом теле, внутренней капсуле и колленчато-затылочном участке головного мозга пациентов, получавших эверолимус, тогда как у пациентов с ТС, соответствующих по возрасту и полу, из контрольной группы изменения отсутствовали. Средние (при 95% ДИ) показатели фракционной анизотропии после 12-18 мес получения эверолимуса ($p < 0,05$) достоверно увеличились – на 0,04 (0,019-0,062) во всех трех областях головного мозга, что обусловлено уменьшением радиальной диффузии в мозолистом теле и колленчато-затылочном участке головного мозга ($p < 0,01$ для каждой из областей).

Дальнейшие подтверждения эффективности эверолимуса получены в исследованиях III фазы EXIST-1 и EXIST-2 (табл. 2). Выборки пациентов в этих исследованиях репрезентативны с точки зрения эпидемиологии заболевания.

Безопасность и переносимость

Профиль безопасности эверолимуса, установленный во всех трех клинических исследованиях, был сопоставимым: тяжесть большинства нежелательных явлений (НЯ) не превышала 1 или 2 степени.

Стоматит (79%) и инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (79%) были наиболее частыми НЯ в исследовании I/II фазы; НЯ 3 степени тяжести отмечены у 10 пациентов, у одного отмечено одно явление (эпилепсия) 4 степени тяжести. Нарушений по результатам лабораторных анализов не было, за исключением повышения концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Профиль безопасности, установленный в дополнительном этапе исследования, соответствует выводам анализа данных основного этапа. Ни один из пациентов не был отстранен от терапии эверолимусом в связи с НЯ – как в исследовании I/II фазы, так и в исследовании EXIST-1; несколько пациентов в связи с НЯ прекратили участие в исследовании EXIST-2. Причинами отстранения от участия в исследовании пациентов из группы эверолимуса стал один случай уменьшения содержания

Таблица 1. Тактика ведения пациентов при наличии субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы, ангиомиолипом, очагов кожных поражений и легочного лимфангиолейомиоматоза

Вид поражения	Тактика ведения	Дополнительные комментарии
СЭГА (30-32, 36, 61, 65)	<ul style="list-style-type: none"> Активное наблюдение Хирургическое вмешательство Стереотаксическая радиохирургия с использованием установки гамма-нож Медикаментозная терапия с применением ингибиторов mTOR 	<ul style="list-style-type: none"> Динамическое проведение нейрорадиологических исследований Отсутствует единая точка зрения на оптимальный срок хирургического вмешательства При неполной резекции СЭГА происходит последующий рост опухоли Послеоперационные осложнения в том числе обусловлены ограниченной эффективностью вмешательства
Ангиомиолипома (7, 43, 60)	<ul style="list-style-type: none"> Эмболизация артерий Частичная/полная нефрэктомия Медикаментозная терапия с применением ингибиторов mTOR 	<ul style="list-style-type: none"> Потребность в повторной эмболизации Постэмболизационный синдром
Кожные очаги (5, 14)	<ul style="list-style-type: none"> Криохирургия Кюретаж Дермабразия Химический пилинг Эксцизия Лазерная терапия 	<ul style="list-style-type: none"> Вариабельная частота рецидивов Необходимость повторных вмешательств
Легочный ЛАМ	<ul style="list-style-type: none"> Бронхолитические средства Кислородная терапия Применение антагонистов эстрогенов 	<ul style="list-style-type: none"> Доступно только симптоматическое лечение

Примечание: ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома.

Ведущая роль сигнальных путей mTOR в этиологии ТС послужила основанием для применения ингибиторов mTOR в качестве таргетной терапии. Эверолимус снижает уровень фосфорилирования нисходящих эффекторов сигнального пути mTOR, ингибирует внутриклеточный

Продолжение на стр. 56.

Н О В И Н И

Новый анти-PSMA препарат
в диагностике метастазов рака
предстательной железы



В декабрьском номере The Journal of Nuclear Medicine опубликованы результаты исследования I фазы с эскалацией доз по применению Zr-89-десферриоксиамина-IAB2M (Zr-89-Df-IAB2M) – миниантитела против PSMA (простат-специфического мембранного антигена) у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Препарат показал свою эффективность в выявлении костных метастазов и поражения мягких тканей.

Как отмечают авторы, этот препарат безопасен для пациентов и визуализируется быстрее, чем другие анти-PSMA агенты. Он содержит малую дозу циркония-89, связанного с фрагментом антитела (миниантителом). Миниантитело прикрепляется к внешней поверхности мигрирующих раковых клеток с избыточной экспрессией PSMA. Излучение частиц затем регистрируется при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Данный метод позволяет определять «горячие точки» избыточной экспрессии PSMA, а также обнаружить метастазы в кости – наиболее трудной для диагностики локализации при использовании стандартных методов.

В общей сложности 18 пациентов были обследованы при помощи нового препарата с использованием ПЭТ/КТ, а также обычных методов визуализации: КТ, МРТ, скинтиграфии костей и ПЭТ с фтордезоксиглюкозой. Также была проведена прицельная биопсия каждого подозрительного участка. При использовании нового метода диагностики поражение костей визуализировалось у 17 из 18 пациентов, поражение мягких тканей – у 9 из 14, что заметно превышало эффективность стандартных методов. В общей сложности было обнаружено 147 метастатических поражений в костях и 82 – в мягких тканях. Результаты исследования показали, что при помощи миниантитела можно обнаружить большее количество участков метастазирования, чем при использовании обычных методов визуализации. Авторы надеются, что дальнейшее развитие этой технологии будет полезно в более ранней и точной диагностике, при проведении целевой биопсии, в таргетной лучевой терапии, а также при выборе клинической тактики.

Neeta Pandit-Taskar et al., First-in-Human Imaging with 89Zr-Df-IAB2M Anti-PSMA Minibody in Patients with Metastatic Prostate Cancer: Pharmacokinetics, Biodistribution, Dosimetry, and Lesion Uptake.

The Journal of Nuclear Medicine. Dec, 2016

Обнаружение рака в образцах
человеческих тканей с использованием
волоконно-оптического pH-зонда

Австралийские исследователи разработали волоконно-оптический зонд, который позволяет отличить нормальные ткани от патологических при раке грудной железы, обеспечивая более точную дифференциальную диагностику во время оперативного вмешательства.

Выбор хирургической тактики зачастую зависит от опыта хирурга, ведь его недостаточная квалификация может привести, с одной стороны, к избыточному удалению здоровых тканей, а с другой – к неполному иссечению патологических. В настоящее время в 15-20% случаев требуется повторное проведение операции в связи с неполным удалением пораженных тканей у пациентов с раком грудной железы.

В основе нового метода лежит принцип, согласно которому опухолевая ткань, в отличие от нормальных клеток, имеет повышенную кислотность, так как производит больше молочной кислоты в качестве побочного продукта агрессивного роста. Индикатор pH (флуорофор-лигированный полимер), встроенный в кончик оптического зонда, излучает свет определенной длины волны в зависимости от кислотности, миниатюрный спектрометр на другом конце зонда анализирует свет и, следовательно, pH.

Руководитель проекта доктор Erik Schartner отметил, что разработанный и уже протестированный портативный волоконно-оптический pH-зонд чрезвычайно прост в использовании и обладает очень высокой чувствительностью при дифференциальной диагностике.

При наличии сомнений хирург с помощью зонда может определить кислотность тканей, не дожидаясь патоморфологического заключения. В настоящее время проводятся испытания портативного волоконно-оптического зонда, и есть надежда, что в ближайшем будущем этот прибор найдет свое применение в качестве вспомогательного средства в клинической практике.

E.P. Schartner, M.R. Henderson et al., Cancer Detection in Human Tissue Samples Using a Fiber-Tip pH Probe. Cancer Research. 2016

Подготовила Екатерина Марушко

Эверолимус в лечении пациентов с субэпендимальными
гигантоклеточными астроцитомами, ангиомиолипомами
и поражениями легких или кожи, ассоциированными
с туберозным склерозом

Продолжение. Начало на стр. 55.

Таблица 2. Анализ показателей эффективности и безопасности, установленных в исследованиях EXIST-1 и EXIST-2

Исследование	Эффективность	Безопасность
EXIST-1 (36) <ul style="list-style-type: none"> Пациенты с ТС (n=117) с ≥1 СЭГА размером ≥1 см, подтвержденной серийными срезами, выявление нового очага размером ≥1 см, выявление гидроцефалии или повышение интенсивности гидроцефалии, выявленной ранее Прием эверолимуса в начальной дозе 4,5 мг/м²/сут с последующим увеличением дозы для обеспечения минимальной концентрации в крови 5-15 нг/мл 	Первичный критерий эффективности <ul style="list-style-type: none"> Частота ответа СЭГА: 35% в сравнении с 0% (ЭВЕ в сравнении с ПБО; p<0,0001) Основные вторичные критерии эффективности <ul style="list-style-type: none"> По сравнению с показателем до начала лечения изменение через 24 недели общего количества эпилептических приступов на протяжении 24 ч <ul style="list-style-type: none"> не выявлено достоверного изменения частоты эпилептических приступов у пациентов в группах эверолимуса и плацебо (p=0,20) Длительность периода до прогрессирования СЭГА – прогрессирование отсутствовало у всех пациентов из группы ЭВЕ, в сравнении с прогрессированием у 6 пациентов в группе ПБО (15,4%) (p=0,0002) Частота ответа кожных очагов (у пациентов с ≥1 очагов до начала лечения; n=110) <ul style="list-style-type: none"> 42% в сравнении с 11% (ЭВЕ в сравнении с ПБО; p=0,0004) Поисковые критерии <ul style="list-style-type: none"> Частота ответа ангиомиолипом (у пациентов с ≥1 ангиомиолипмой с наибольшим диаметром ≥1 см до начала лечения; n=44) 53% в сравнении с 0% (ЭВЕ в сравнении с ПБО) 	<ul style="list-style-type: none"> Тяжесть большинства НЯ не превышала 1-2 степень Наиболее частыми НЯ были язвенный стоматит (32% в сравнении с 5% в группах ЭВЕ и ПБО), стоматит (31% в сравнении с 21% в группах ЭВЕ и ПБО), эпилептические приступы (23% в сравнении с 26% в группах ЭВЕ и ПБО) и пирексия (22% в сравнении с 15% в группах ЭВЕ и ПБО)
EXIST-2 (60) <ul style="list-style-type: none"> Пациенты с ТС или спорадическим лимфангиолейомиоматозом (n=118) с ≥1 ангиомиолипмой с наибольшим диаметром ≥3 см, отсутствие потребности в хирургической резекции ангиомиолипомы, кровотечения, ассоциированного с ангиомиолипмой, или эмболизацией в период предшествующих 6 мес Прием ЭВЕ по 10 мг/сут 	Первичный критерий эффективности <ul style="list-style-type: none"> Частота ответа ангиомиолипом <ul style="list-style-type: none"> 42% в сравнении с 0% (ЭВЕ в сравнении с ПБО; p<0,0001) Основные вторичные критерии эффективности <ul style="list-style-type: none"> Длительность периода до прогрессирования ангиомиолипом – результаты получения ЭВЕ превосходят результаты ПБО (коэффициент риска: 0,008; 95% ДИ 0,02-0,37; p=0,0001) Частота ответа кожных очагов (у пациентов с ≥1 очагов до начала лечения, n=114): 26% в сравнении с 0% (ЭВЕ в сравнении с ПБ; p=0,0002) 	<ul style="list-style-type: none"> Тяжесть большинства НЯ не превышала 1-2 степень Наиболее частыми НЯ были стоматит (48% в сравнении с 8% в группах ЭВЕ и ПБО), назофарингит (24% в сравнении с 31% в группах ЭВЕ и ПБО), угревая сыпь (22% в сравнении с 5% в группах ЭВЕ и ПБО)

Примечание: НЯ – нежелательные явления; ЭВЕ – эверолимус, EXIST-1, -2 – исследования результатов применения эверолимуса при ТС; ПБО – плацебо;

фосфора в крови 2 степени тяжести; один пациент был отстранен в связи с повышенной чувствительностью к препарату 3 степени тяжести, ангионевротическим отеком 3 степени тяжести и бронхоспазмом 3 степени тяжести; еще один пациент был отстранен в связи со стойкими эпилептическими приступами, предположительно, имеющими причинно-следственную связь с исследуемым препаратом. В исследовании EXIST-1 наиболее частыми НЯ, отмеченными в группе эверолимуса и плацебо соответственно, были язвенный стоматит (32 и 5%), стоматит (31 и 21%), эпилептические приступы (23 и 26%) и пирексия (22 и 15%). Наиболее частыми НЯ 3 степени тяжести, отмеченными в группе эверолимуса и плацебо соответственно, были стоматит (8 и 3%), пирексия (6 и 0%) и эпилептические приступы (5 и 5%). В исследовании EXIST-2 наиболее частыми НЯ, отмеченными в группе эверолимуса и плацебо, были стоматит (48 и 8% соответственно), назофарингит (24 и 31%), угревая сыпь (22 и 5%) и головная боль (22 и 18%). Наиболее частыми НЯ 3 степени тяжести были афтозный и язвенный стоматит, которые развивались у 3% пациентов из группы эверолимуса и не были отмечены в группе плацебо. Явления 4 степени тяжести в обоих исследованиях наблюдались редко.

Следует отметить, что в исследованиях EXIST-1 и EXIST-2 зафиксировано несколько случаев вторичной аменореи. В ходе исследования EXIST-1 у трех из восьми девушек, получавших эверолимус, отмечены случаи аменореи, которая не наблюдалась в группе плацебо. В ходе исследования EXIST-2 случаи аменореи наблюдались у 7 из 52 пациенток из группы эверолимуса и у одной из 26 пациенток из группы плацебо. В связи с этим ведутся дальнейшие исследования возможности связи этого НЯ с получением эверолимуса.

Биомаркеры

Отсутствие регулирующих функций генов *TSC1* и *TSC2* ассоциируется с увеличением выработки факторов роста эндотелия сосудов (VEGF). Исследования показали, что ингибиторы mTOR угнетают выработку VEGF, рост опухолей и ангиогенез, как *in vitro*, так и *in vivo*.

В исследованиях EXIST-1 и EXIST-2 определялось воздействие эверолимуса на ряд ангиогенных биомаркеров. В сравнении с плацебо при получении эверолимуса в ходе обоих исследований отмечено устойчивое увеличение содержания VEGF-A – приблизительно на 30 и 60% соответственно. Параллельно отмечено снижение содержания коллагена IV типа (приблизительно на 25% в исследовании EXIST-1 и 45% в исследовании EXIST-2),

а также растворимого рецептора VEGF (sVEGFR2) (приблизительно на 25% в обоих исследованиях). Стойкое снижение содержания рецепторов VEGF-D приблизительно на 60% отмечено у пациентов из группы эверолимуса в исследовании EXIST-2, однако не отмечено в исследовании EXIST-1. В обоих исследованиях у пациентов, получавших эверолимус, не зафиксировано изменений концентрации плацентного фактора роста, рецептора sVEGFR1 или c-Kit в плазме крови; изменения содержания ни одного из биомаркеров у пациентов из группы плацебо не выявлено. До начала лечения содержание рецепторов sVEGFR2 было больше на 40% и VEGF-D – выше в четыре раза, а рецепторов VEGF-A – приблизительно на 50% меньше у пациентов исследования EXIST-2 в сравнении с показателями, установленными в исследовании EXIST-1. Концентрация других биомаркеров в плазме крови пациентов, включенных в эти исследования, была одинаковой. Проведение дальнейших клинических исследований будет способствовать обеспечению определения новых прогностических биомаркеров, важных для оценки бремени заболевания, а также эффективности и безопасности терапии эверолимусом.

При ТС эверолимус утвержден к применению в терапии взрослых пациентов с почечной ангиомиолипмой, не требующей немедленного хирургического вмешательства, а также взрослых и детей в возрасте ≥3 лет с СЭГА, которым требуется терапевтическое, но не хирургическое вмешательство. Терапевтическая эффективность и безопасность эверолимуса подтверждены данными многоцентровых международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Продолжается проведение дополнительных этапов данных исследований для установления долговременной безопасности и эффективности эверолимуса в терапии пациентов с ТС. Ингибитор mTOR эверолимус является первым препаратом, утвержденным для медикаментозного лечения пациентов с ТС. Перспективность таргетной системной консервативной терапии с применением эверолимуса основана на ее эффективности при многочисленных проявлениях ТС и снижении интенсивности симптомов заболевания. В настоящее время эверолимус рассматривается как альтернатива хирургическим вмешательствам.

D.N. Franz. Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas, angiomyolipomas, and pulmonary and skin lesions associated with tuberous sclerosis complex. Biologics: Targets and Therapy 2013:7.

Подготовила Катерина Котенко



Гипертензия и риск развития рака предстательной железы: новые данные

Вопрос о взаимосвязи между артериальной гипертензией и риском развития рака предстательной железы (РПЖ) до сих пор остается дискуссионным. В метаанализе, который проводился китайскими учеными в 2016 г., обобщены результаты наблюдательных исследований, цель которых заключалась в подтверждении или опровержении гипотезы о положительной связи между гипертензией и риском развития РПЖ.

Недавно были получены результаты исследования гипертензии как потенциального фактора риска для РПЖ, которые тем не менее содержат противоречивые данные. В ходе двух исследований «случай – контроль» и двух когортных исследований (P.Y. Pai et al., 2015; B. Ganesh et al., 2011; J.L. Beebe-Dimmer, 2007; H. Tulinius, 1997) было установлено, что пациенты с артериальной гипертензией имеют повышенный риск развития РПЖ по сравнению с лицами без гипертензии. Несколько других исследований не продемонстрировали положительной корреляции между гипертензией и данным онкологическим заболеванием (F.R. Romero et al., 2012; B. Grundmark et al., 2010; A.J. Tande et al., 2006). Более того, Stock и соавт. (2010) указали на наличие существенной отрицательной связи между ними. Учитывая противоречивые результаты, о которых говорилось выше, был проведен метаанализ с целью обобщения имеющихся фактических данных о взаимосвязи между гипертензией и риском развития РПЖ.

Известно, что РПЖ занимает второе место в мире по распространенности среди всех видов онкологических заболеваний у мужчин. По данным Университета Чжэцзян (г. Ханчжоу, Китай), в 2012 г. были зафиксированы 1,117 млн новых случаев заболевания и 307,5 тыс. летальных исходов. Уровень заболеваемости РПЖ варьирует в зависимости от географических особенностей: в западных странах наблюдается большая распространенность, чем в странах Азии. Тем не менее в последнее десятилетие наибольший рост заболеваемости РПЖ был зарегистрирован в Китае. Возраст, раса, этническая принадлежность и семейный анамнез являются определяющими факторами риска для РПЖ. Неправильный образ жизни (отсутствие физической активности) и недостаточное количество овощей в рационе (особенно моркови и овощей

семейства крестоцветных) также связаны с риском развития РПЖ, хотя все еще являются спорными факторами.

Точный механизм, лежащий в основе положительной связи между артериальной гипертензией и риском РПЖ, до конца не изучен. Существует предположение, что гипертензия увеличивает риск РПЖ путем активации симпатической нервной системы, что может привести к андроген-опосредованной стимуляции роста опухолевых клеток (L.P. Wallner et al., 2011). В исследованиях, проведенных на животных, гипертензия приводит к аномальной пролиферации и недостаточному контролю над уровнем стимуляторов и ингибиторов роста опухолей (V. Hadgraft et al., 1989). С другой стороны, у пациентов, которые принимают антигипертензивные препараты, а именно ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, наблюдается снижение риска РПЖ (относительный риск – ОР – 0,92; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,87–0,98 (Y. Mao et al., 2016)).

В метаанализ было включено 21 исследование: 9 проводились в Европе, 8 – в Америке и 4 – в Азии. Результаты этих исследований были опубликованы в период с 1997 по 2015 г. и охватили в общей сложности 24366 случаев. В итоге было установлено, что у лиц с артериальной гипертензией наблюдалось значительное увеличение риска развития РПЖ (ОР=1,08; 95% ДИ 1,02–1,15; p=0,014). Кроме того, в ходе метаанализа была проведена стратификация данных по географическим регионам, а также установлено, что корреляция между гипертензией и РПЖ была более выражена в исследованиях из Азии (ОР=1,88; 95% ДИ 1,04–3,38) по сравнению с исследованиями из Европы (ОР=1,04; 95% ДИ 0,97–1,11) и Америки (ОР=1,11; 95% ДИ 0,97–1,27).

Результаты исследования соответствуют данным предыдущего метаанализа (K. Esposito et al., 2013), в ходе которого было показано, что наличие гипертензии повышает риск развития РПЖ на 15%. Однако в этот анализ были включены только 10 опубликованных исследований, охвативших в общей сложности 4343 случая, тогда как нынешний метаанализ включает в себя более поздние исследования и имеет больший размер выборки, что потенциально улучшает статистическую силу.

При интерпретации результатов данного исследования необходимо учитывать некоторые важные ограничения.

Во-первых, в каждом отдельном исследовании наблюдалась значительная гетерогенность, что может исказить результаты объединенной оценки. Во-вторых, несмотря на отсутствие каких-либо доказательств значительной систематической ошибки в публикации, нельзя исключить наличие в ней необъективных данных. В-третьих, в ходе метаанализа невозможно решить проблемы, связанные с искажающими факторами, которые могли присутствовать в оригинальных исследованиях. И хотя в большинстве исследований откорректировано множество потенциальных искажающих факторов для РПЖ, нельзя полностью исключать остаточные или неизвестные искажающие факторы. Недостаточный контроль над всеми известными переменными влияет на показатель объединенного относительного риска в сторону преувеличения или недооценки величины эффекта. В-четвертых, точки среза для групп высокого и низкого артериального давления отличались в отдельных исследованиях, что могло способствовать гетерогенности и оказывать влияние на суммарную оценку рисков. В-пятых, в исследовании отсутствовали данные характеристик опухоли. Как известно, РПЖ является гетерогенным заболеванием, вследствие чего характеристики заболевания, особенности его течения и выживаемость у участников могут существенно различаться. Пациенты с артериальной гипертензией находятся под постоянным медицинским наблюдением, но только введение в начале 1990-х ПСА-скрининга привело к улучшению ранней диагностики РПЖ. Большая часть ПСА-положительных опухолей характеризуются низким уровнем риска, что может ослабить показатель корреляции между метаболическими факторами и опухолями с высокой степенью риска.

Таким образом, результаты метаанализа показали, что гипертензия может быть связана с повышенным риском развития РПЖ. Авторы подчеркивают, что с учетом наличия значительной гетерогенности и остаточных искажений среди включенных публикаций для подтверждения полученных выводов необходимо дальнейшее проведение масштабных исследований.

Zhen Liang et al. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Nature, August 2016

Подготовила Мария Стафейчук

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Эверолимус одобрен в Европейском Союзе для лечения рефрактерных парциальных припадков у пациентов с туберозным склерозом

Эверолимус (Вотубия*, Novartis) – первое одобренное в Европе средство вспомогательной терапии парциальных припадков у детей и взрослых, связанных с комплексом туберозного склероза (КТС). Утверждение данного препарата направлено на удовлетворение потребностей пациентов с КТС, поскольку до 60% из них страдают от припадков, резистентных к антиэпилептической терапии. Это является третьим показанием для применения эверолимуса при КТС: в Европе этот препарат также утвержден для лечения субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы и ренальных ангиомиолипом.

31 января текущего года Европейская комиссия утвердила диспергируемые таблетки Вотубия (эверолимус) как дополнительную терапию для пациентов в возрасте старше 2 лет, у которых отмечаются связанные с КТС рефрактерные парциальные припадки с наличием вторичной генерализации или без нее. Сегодня эверолимус является первым одобренным по этому показанию фармакологическим средством во всех 28 государствах – членах ЕС, а также в Исландии и Норвегии.

Утверждение основано на данных об эффективности и безопасности по результатам исследования III фазы EXIST-3 (J.A. French et al., 2017), в котором установлено, что применение эверолимуса в качестве вспомогательной терапии существенно снижает частоту рефрактерных парциальных припадков, связанных с КТС, по сравнению с плацебо. В исследовании оценивались эффективность и безопасность использования низких (3–7 нг/мл) и высоких (9–15 нг/мл) доз эверолимуса. В течение 18-недельной центральной фазы исследования пациенты всех групп одновременно получали от одного до трех антиэпилептических препаратов. Возраст самого младшего пациента, включенного в это исследование, составляет 2 года. Степень ответа на лечение (уменьшение количества припадков на 50% и более) была значительно выше в случаях применения высоких и низких доз эверолимуса, нежели плацебо. По сравнению с исходным показателем медиана снижения частоты возникновения припадков была также существенно выше в группах пациентов, которые принимали высокие и низкие дозы эверолимуса. Наиболее распространенными неблагоприятными случаями, зарегистрированными у пациентов, которые принимали низко- или высокодозовую терапию по сравнению с плацебо были стоматит (54,7/63,8 vs 9,2%), диарея (17,1/21,5 vs 5%), назофарингит (13,7/16,2 vs 16%), инфекции верхних дыхательных путей (13,7/16,2 vs 16%), лихорадка (19,7/13,8 vs 5%), рвота (12/10 vs 9,2%), кашель (11,1/10 vs 3,4%) и экзантема (6/10 vs 2,5%).

EXIST-3 – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, направленное на изучение эффективности и безопасности использования высоких и низких доз эверолимуса в качестве дополнительной

терапии у пациентов с ассоциированными с КТС рефрактерными парциальными эпилептическими припадками. Они определяются как припадки, которые сохраняются вопреки применению двух и более последовательных схем моно- или комбинированной антиэпилептической терапии. Исследование включало участников женского и мужского пола (в возрасте 2,2–56,3 лет) с клиническими проявлениями КТС, которые принимали постоянные дозы от одного до трех антиэпилептических препаратов, как минимум 4 недели до двухмесячного подготовительного периода.

Основной целью исследования была оценка эффективности эверолимуса в качестве вспомогательной терапии для снижения частоты рефрактерных парциальных припадков у пациентов с КТС. Вторичной задачей было изучение количества пациентов без припадков во время периода наблюдения, а также изменение частоты припадков и безопасность применения препарата.

КТС представляет собой редкое генетическое нарушение, диагностируемое почти у миллиона человек во всем мире. Примерно 85% людей с КТС страдают от неконтролируемых, изнуряющих приступов эпилепсии. Назначение эверолимуса является единственным утвержденным нехирургическим методом, показанным для лечения доброкачественных опухолей головного мозга и почек, возникающих при этом нарушении. EXIST-3 – первое исследование III фазы, показавшее значительное преимущество эверолимуса в качестве средства вспомогательной терапии рефрактерных припадков у пациентов с КТС.

*В Украине эверолимус (Вотубия) зарегистрирован как Афинитор.

Перевела с англ. Мария Стафейчук

Туберозный склероз: этиология, клиническая манифестация, диагностика

Туберозный склероз (ТС) – мультисистемное генетически гетерогенное заболевание (аутосомно-доминантное, с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью). Для него характерна высокая частота возникновения новых (спонтанных) мутаций, которые обнаруживаются в 68% всех случаев ТС, клинически дебютирующих в раннем возрасте. Учитывая системность поражения, клиническую манифестацию и существующие подходы к диагностике, часто используется термин «комплекс туберозного склероза».

Клинические симптомы

Это заболевание характеризуется широким спектром клинических проявлений с развитием доброкачественных неинвазивных опухолеподобных очагов поражения (гамартом), локализованных в тканях головного мозга, сердца, почек, легких, печени и кожи.

Распространенность ТС среди новорожденных составляет приблизительно 1 на 6000 вне зависимости от пола или расы. Некоторые исследования показали, что мужчины чаще имеют поражения центральной нервной системы (ЦНС), но это не было окончательно доказано. Симптомы ТС могут проявиться в любом возрасте. У новорожденных и детей до 7 лет ТС диагностируется при тяжелой эпилепсии, аутизме или сердечной недостаточности. У пожилых пациентов могут наблюдаться клинические варианты с поражением почек, легких либо кожи и слизистых оболочек.

В зависимости от возраста пациента преобладают те или иные клинические варианты заболевания с локализацией поражения в разных системах органов.

- Поражение сердца происходит во время внутриутробного развития или в неонатальном периоде. Рабдомиома может регрессировать в течение долгого времени.
- Эпилепсия, задержки психического развития, аутизм манифестируют в раннем детстве до подросткового периода.
- Поликистоз почек, как правило, проявляется в младенчестве или раннем детстве.
- Ангиомиолипома (АМЛ) почек может быть диагностирована в любом возрасте.
- Лимфангиомиоматоз (ЛАМ) легких обычно отмечается в третьем или четвертом десятилетии жизни пациента.

Точную оценку заболеваемости и распространенности ТС затрудняют недостаточная диагностика менее тяжелых фенотипов высокой спонтанная частота мутаций (примерно две трети всех случаев). Кроме того, на выявляемость заболевания влияет вариабельность симптоматики (даже в пределах известного семейного анамнеза пациентов), а также нежелание родителей/родственников, у которых симптомы отсутствуют, проходить генетическое тестирование. Разнообразие клинических признаков ТС, вариабельность фенотипа, тот факт, что манифестация проявлений заболевания зависит от возраста пациента, существенно затрудняют диагностику и требуют мультидисциплинарного подхода.

Практически всегда при ТС поражается ЦНС, вызывая инвалидизирующие неврологические нарушения. В их числе:

- эпилепсия, которая наблюдается у 90% пациентов, страдающих ТС;
- образование субэпендимальных узлов (СЭУ) – у 90-100%;
- субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (СЭГА) – у 5-20%;
- замедление умственного развития (у 44-64%);
- микроструктурные аномалии белого вещества головного мозга.

Другими манифестациями ТС, не затрагивающими нервную систему, являются гипопигментные пятна и ангиофибромы лица, наличие кист почек и/или АМЛ, лимфангиолейомиомы легких, рабдомиомы сердца, гамартмы сетчатки и ангиомы печени. У 85% пациентов, страдающих ТС, выявляют мутации одного из двух генов, подавляющих рост опухолей, – *TSC1* (кодирующего гамартин) или *TSC2* (кодирующего туберин). Гамартин и туберин участвуют в регуляции пролиферации и дифференциации клеток. Они образуют физический и функциональный

комплекс, активирующий гуанозин трифосфатазу, вследствие чего снижается активность гомолога белка Ras (Rheb) и ингибируются сигнальные пути мишени для рапамицина млекопитающих (mTOR). Сигнальные пути mTOR регулируют процессы биосинтеза белков и жиров, а также цикл развития клеток, зависящих от факторов роста.

В нормальных условиях гамартин и туберин активируются в процессе биосинтеза, опосредованного комплексом mTORC1, включающим mTOR, субъединицу mTOR – rapTOR (белок, выполняющий регуляторные функции mTOR), mLST8 и PRAS40 (богатый пролином Akt субстрат 40). Следствием мутации генов *TSC1* или *TSC2* является избыточная активация сигнального пути mTOR. Нисходящий киназный сигнальный каскад, который запускается в результате мутации данных генов, становится причиной аномалий развития различных клеток, в том числе нарушения клеточного цикла, транскрипции, трансляции и метаболического контроля (рис.).

Прогресс в изучении молекулярных основ патофизиологического механизма ТС и выявление критической роли избыточной активации mTOR проложили путь к развитию новых терапевтических стратегий, основанных на применении ингибиторов mTOR.

Выделяют ТС 1 типа, обусловленный мутацией гена *TSC1*, и ТС 2 типа, обусловленный мутацией гена *TSC2*. Считается, что мутации в гене *TSC2* ассоциированы с более тяжелыми клиническими вариантами заболевания, у пациентов с мутацией *TSC1* заболевание протекает легче. Внешние факторы риска для развития ТС отсутствуют.

Диагностика ТС

Диагностика основана на сочетании клинических симптомов и данных лабораторных исследований, но ключевое значение при постановке диагноза имеет комплекс клинических данных. Фенотип пациента с ТС зависит от количества, локализации и размера гамартом. При постановке диагноза также важен возраст пациента, поскольку разные проявления заболевания манифестируют в разные возрастные периоды. Многообразие клинических проявлений, вариабельность фенотипа и зависимость клинических вариантов манифестации заболевания от возраста пациента существенно затрудняют диагностику.

Поэтому при постановке диагноза ТС требуется подробный сбор анамнеза, консультации смежных специалистов, а также осмотр родственников пациента. Генетические исследования являются дополнительным методом диагностики и не всегда доступны для широкого применения в клинической практике из-за высокой стоимости.

Для упрощения диагностики ТС были предложены алгоритмы, представленные в Международных рекомендациях (TSC Clinical Consensus Conference 2012). С помощью первичных и вторичных признаков можно с высокой долей вероятности диагностировать ТС.

Диагноз ТС не вызывает сомнений при наличии у пациента двух первичных признаков или одного первичного и двух вторичных.

Первичные (большие) признаки:

- ангиофибромы лица (не менее трех) или фиброзные бляшки на лбу;
- гипопигментные пятна (в количестве не менее трех и не менее 5 мм в диаметре);
- нетравматические околоногтевые фибромы (не менее двух);
- участок «шагреневой кожи»;
- множественные гамартмы сетчатки;
- корковые дисплазии (не менее трех): корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга;
- субэпендимальные узлы (не менее двух);
- субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы;
- рабдомиомы сердца множественные или одиночные;
- лимфангиолейомиоматоз легких;
- множественные АМЛ почек (не менее двух).

Что касается двух последних критериев, то само по себе наличие ЛАМ легких, АМЛ почек или их сочетание может быть не связано с ТС. Для подтверждения диагноза необходимо выявление и других признаков.

Вторичные (малые) признаки:

- многочисленные углубления в эмали зубов (не менее трех);
- фибромы в полости рта (не менее двух);
- гамартмы внутренних органов;
- ахроматический участок сетчатой оболочки глаза;
- пятна «конфетти» на коже;
- множественные кисты почек.

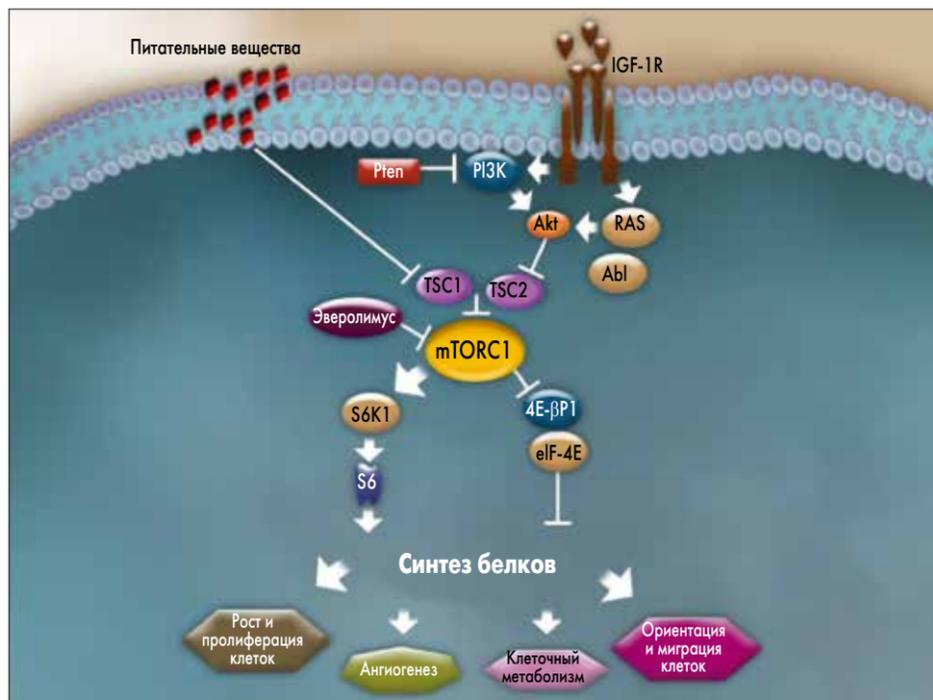


Рис. Мутации генов *TSC1* и *TSC2* приводят к избыточной активации сигнальной системы мишени для рапамицина млекопитающих (mTOR) с последующей аномалией многочисленных клеточных процессов. Эверолимус воздействует на mTORC1

D.N. Franz. *Biologics: Targets and Therapy* 2013: 7

Таблица 1. Возраст манифестации симптомов ТС

Возраст	Признак/симптом
С 20-й недели беременности до рождения	Рабдомиома сердца
Перинатальный период	СЭУ / опухоли мозга Множественные кисты почек Синдром WPW Фиброзные бляшки на лбу Эпилептические приступы in utero
Период новорожденности	Фокальные эпилептические приступы с вторичной генерализацией либо без таковой
До 1 года	Инфантильные спазмы / синдром Веста Гипопигментные пятна на коже Задержка психомоторного развития Гамартмы сетчатой оболочки глаз
До 5 лет	Синдром Леннокса – Гасто Аутизм, нарушения обучения Ангиофибромы лица
6-12 лет	Умственная отсталость, тяжелое течение эпилепсии СЭУ, гигантоклеточная астроцитомы
Взрослые	Нормальное умственное развитие, если не было эпилепсии АМЛ почек (осложнения – гематурия и кровотечения) ЛАМ легких, пневмоторакс, дыхательная недостаточность Околоногтевые фибромы

Возможный диагноз ставится на основании наличия одного первичного признака или двух (и более) вторичных. В настоящее время разработано молекулярно-генетическое тестирование. Подтвержденная патогенная мутация *TSC1* или *TSC2* является дополнительным критерием, достаточным для постановки диагноза ТС в спорных случаях при неполноте клинических данных. В оптимальных условиях генетическое тестирование выявляет мутации у 75-80% пациентов, страдающих ТС. Поэтому отрицательный генетический результат теста не исключает диагноза ТС. Молекулярно-генетическое тестирование полезно в неопределенных или сомнительных случаях, для пренатальной диагностики, а также при скрининге членов семьи и родственников пациента.

Клинические варианты ТС

Поражение ЦНС

Чаще всего поражение ЦНС манифестирует у новорожденных. Приступы судорог, аутизм и задержки физического развития – первые симптомы, требующие исключения ТС. Часто формируются резистентные к терапии варианты эпилепсии. Осложнения, вызванные поражением ЦНС, являются наиболее распространенными причинами смертности при ТС. Это обусловлено главным образом резистентной эпилепсией, эпилептическим статусом, а также формированием гидроцефалии при СЭГА.

Туберы встречаются у 95-100% больных ТС, представляют собой участки фокальной корковой дисплазии со сниженным числом ГАМК-эргических нейронов и характеризуются потерей классической 6-слойной цитоархитектуры коры мозга. Туберы бывают единичные или множественные, размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, и располагаются над единичной или несколькими прилегающими бороздами. В 54% случаев туберы кальцифицированы.

Существует топографическая связь между наличием фокуса на электроэнцефалограмме и тубером, выявленным при исследовании методом магнитно-резонансной томографии. Приступы могут исходить из окружающей тубер нормальной коры, которая является зоной «перевозбужденных» нейронов. В некоторых случаях тубер может быть «немым», то есть незпилептогенным.

СЭУ встречаются у 95-98% больных ТС. Они множественные, размером 2-10 мм, локализуются в стенках боковых желудочков, частично или полностью кальцифицированы и бессимптомны. Существует прямая зависимость между тяжестью эпилепсии при ТС и числом корковых туберов и СЭУ. Число туберов (8 и более) является фактором риска манифестации эпилепсии в первые два года жизни ребенка.

Поражение белого вещества головного мозга, или так называемые *радиальные миграционные тракты* встречаются у 30-95% больных ТС. Они представляют собой группы гетеротопических кластерных клеток, которые соединяют эндимию стенок желудочков и туберы, соответствуют миграционным путям спонгиобластов во время эмбриогенеза, являются эпилептогенными зонами.

СЭГА встречаются с частотой 5-20% и представляют собой доброкачественную опухоль, которая наблюдается у пациентов с ТС. СЭГА – медленно растущая глиоэпителиальная опухоль, которая не способна к спонтанной регрессии, располагается преимущественно у отверстия Монро (редко – в задних отделах тела боковых желудочков, у височных рогов, в 3 и 4 желудочках) и зачастую имеет >5 мм в диаметре.

Чаще всего СЭГА наблюдаются при мутации *TSC2*, реже при *TSC1*. Обычно они образуются у детей в возрасте 4-10 лет, но иногда выявляются антенатально или в период новорожденности. Трансформация СЭУ в СЭГА чаще всего происходит в первые два десятилетия жизни, пик трансформации приходится на пубертатный период. СЭГА обычно имеют круглую или овальную форму и в большинстве случаев не инфильтрируют вещество мозга. Данная опухоль хорошо выявляется с помощью компьютерной томографии с контрастированием.

При увеличении диаметра до ≥10 мм опухоли могут нарушать циркуляцию спинномозговой жидкости и приводить к прогрессирующему увеличению размеров боковых желудочков и развитию тяжелой гидроцефалии.

Симптоматическая эпилепсия наблюдается у 92% больных ТС в течение жизни. У 63% больных эпилептические приступы появляются на первом году жизни. Инфантильные спазмы (относятся к «катастрофическим формам» эпилепсии, приводят к инвалидизации пациентов) регистрируются у 38% пациентов с ТС, при этом пик дебюта заболевания приходится на 3-5 мес жизни. Фокальные приступы предшествуют, сопутствуют инфантильным спазмам и/или следуют за ними. Эпилептические приступы резистентны к противосудорожной терапии у трети больных ТС. Эпилепсия приводит к нарушению познавательных и социальных функций, интеллекта, слуховой и зрительной памяти, внимания, к трудностям обучения (проблемы с чтением, письмом, арифметическими действиями), а также к жестким социальным ограничениям.

Нарушение обучения встречается у 50% пациентов с ТС. Чем раньше дебютирует ТС, захватывая период от первых месяцев жизни до 1,5 года, тем более выражено снижается умственное развитие. Нарушения поведения – аутизм (возникает после инфантильных спазмов у 45% пациентов), агрессия и/или аутоагрессия – наблюдаются у 13% больных ТС, также для них характерна гиперактивность. Со временем развивается эмоциональное потускнение наряду с безразличием к родным. Периодически меняется эмоциональное состояние: сниженное настроение обычно сочетается с раздражительностью, агрессивностью; значительно реже наблюдаются дисфория с дурашливостью, недовольством. Также при ТС может отмечаться нарушение сна в виде проблем с засыпанием, частых и ранних пробуждений, сомнамбулизма.

Поражение кожи

Для ТС характерны поражения кожи, которые проявляются в виде гипопигментных пятен, ангиофибром лица, участков «шагреновой кожи», околоногтевых фибром, фиброзных бляшек, а также белых прядей волос.

Гипопигментные пятна – одно из наиболее частых кожных проявлений ТС – встречаются в 90% случаев. Они нередко обнаруживаются с рождения и служат одним из первых манифестных признаков заболевания. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа. Гипопигментные пятна при ТС преимущественно локализуются на туловище и ягодицах, реже на лице. Характерной особенностью является асимметричность их расположения. Отмечена вариабельность числа, размера и формы этих пятен. Число гипопигментных пятен варьирует от 3-4 до ≥100. Чаще всего встречаются полигональные пятна размером 0,5-2 см, напоминающие отпечатки большого пальца руки. Наиболее характерная форма пятен – овальная, похожая на лист ясеня, размер их варьирует от 1 до 12 см. Реже встречается большое количество мелких пятен размером 1-3 мм, которые группируются и принимают вид рассыпанного конфетти.

Белые пряди волос, ресниц и бровей (*полиозис*), как и гипопигментные пятна, представляют собой характерный признак ТС. Наряду с гипопигментными пятнами при ТС в 16% случаев встречаются пигментные пятна цвета кофе с молоком, что не превышает средних популяционных значений. При ТС эти пятна обычно единичные, овальные или округлые, плоские, размером 1-5 см.

Ангиофибромия лица встречается в 47-90% случаев у детей >5 лет и развивается, как правило, после 2-5 лет. Внешне они представляют собой папулы 1-4 мм в диаметре с гладкой поверхностью розового или красного цвета. Ангиофибромия располагается на лице симметрично с двух сторон – на щеках и носу, на подбородке по типу «крыльев бабочки». Иногда ангиофибромия образует сливные участки.

Участок «шагреновой кожи» представляет собой соединительнотканый невус, служит облигатным признаком ТС и встречается у 50% больных. В большинстве случаев такие участки появляются на втором десятилетии жизни, располагаются преимущественно в пояснично-крестцовой области, имеют плотную консистенцию и желтовато-коричневый или розовый цвет, умеренно выступают над поверхностью окружающей кожи.

Фиброзные бляшки обычно бежевого цвета, шероховатые на ощупь и несколько выступают над окружающей кожей. Они часто образуются уже на первом году жизни и являются одним из первых клинических симптомов заболевания. Чаще всего фиброзные бляшки локализуются на лбу, но иногда встречаются на волосистой части головы. Размер и число бляшек могут варьировать.

Околоногтевые фибромы (опухоли Коэнена) являются облигатным признаком ТС. Они представляют собой тусклые красные или цвета сырого мяса папулы/узлы, растущие от ногтевого ложа или вокруг ногтевой пластинки. В большинстве случаев околоногтевые фибромы появляются на втором десятилетии жизни и склонны к прогрессирующему росту и возобновлению даже после их удаления.

Мягкие фибромы встречаются у 30% больных. Это множественные или единичные мягкие образования на ножках, имеющие мешотчатую форму и растущие на шее, туловище и конечностях. Другой вариант мягких фибром – множественные, несколько приподнятые над поверхностью кожи (и такого же цвета) мелкие образования размером меньше булавочной головки, располагающиеся на туловище и шее и напоминающие гусиную кожу.

Поражение сердца

Рабдомиомы относятся к гамартомам – опухолевидным узловым образованиям, представляющим собой тканевую аномалию развития, возникающую в связи с неправильным формированием эмбриональных тканевых комплексов при ТС. Рабдомиомы – один из вариантов манифестации заболевания на поражением сердца.

Клинические симптомы рабдомиом у детей различаются в зависимости от возраста, относительных размеров и локализации опухоли.

Поражение органа зрения

У 50% пациентов с ТС диагностируются гамартоты сетчатки. Встречаются как одно-, так и двусторонние гамартоты. Билатеральные поражения отмечаются примерно у половины пациентов. Обнаружить гамартоты у детей с ТС можно уже в первые дни жизни. Редко гамартоты сетчатки сопровождаются развитием осложнения, сопровождающиеся снижением зрения: субретинальная экссудация, макулярный отек, кровоизлияния в стекловидное тело, неоваскулярная глаукома.

Патология почек

Как правило, поражение почек при ТС носит прогрессирующий характер, приводя к формированию хронической почечной недостаточности. Она занимает второе место в причинах смертности при ТС после патологии нервной системы. Типичным поражением почек являются АМЛ и кисты. К редким видам патологии относятся онкоцитомы и почечноклеточный рак, а также неопухольевые заболевания: нефролитиаз, фокально-сегментарный гломерулосклероз, сосудистые дисплазии, мезангиокапиллярный гломерулонефрит.

АМЛ – наиболее частая патология почек при ТС, которая выявляется у 75% детей и 80% взрослых при ультразвуковом исследовании. АМЛ состоит из количественно вариабельных эндотелиальных гладкомышечных клеток и жировой ткани. Это доброкачественная опухоль, редко выявляемая при рождении и обычно диагностируемая в возрасте 5-10 лет. Обычно АМЛ развивается в обеих почках и имеет тенденцию к росту в юношеском возрасте. Размеры новообразования могут достигать 30 см и редко прорастают в окружающие ткани. У пациентов с ТС АМЛ почек часто сочетаются с ЛАМ легких (прогрессирующим кистозным поражением легких, встречающимся преимущественно у женщин).

Кисты почек при ТС могут развиваться в любом отделе нефрона и бывают как единичными, так и множественными. У большинства пациентов кисты невелики по размеру и не представляют значительного риска для здоровья. Однако в 2-5% случаев присутствуют изменения, аналогичные таковым при аутосомно-доминантной поликистозной болезни. Это связано с делецией генов *TSC2* и *PKD1*, расположенных на коротком плече 16 хромосомы и непосредственно примыкающих друг к другу. При этом патология почек проявляет себя в более раннем возрасте, может быть диагностирована пренатально при УЗИ плода и протекает более тяжело, чем при аутосомно-доминантной поликистозной болезни, связанной только с мутацией гена *PKD1*. Кисты интенсивно растут, достигая ≥5 см в диаметре и приводя к артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности уже к подростковому возрасту.

Поражение желудочно-кишечного тракта, эндокринной и костной систем

Изменения в *органах желудочно-кишечного тракта* при ТС разнообразны, встречаются относительно часто и проявляются патологией ротовой полости, печени, селезенки, поджелудочной железы и прямой кишки. Наиболее типичными нарушениями, выявляемыми при исследовании ротовой полости, являются узловые опухоли, фибромы или папилломы. Они локализуются в основном на переднем крае десен, преимущественно на верхней челюсти, но также встречаются на губах, слизистой оболочке щек, спинке языка и небе.

Дефекты эмали зубов отмечаются практически у всех больных ТС. Одним из наиболее типичных нарушений является дефект эмали зубов в виде углублений, число которых варьирует от 1 до 11 на каждом зубе (в среднем по 3 углубления на зуб). Преимущественные зоны локализации данных дефектов не определяются.

При ТС у 25% больных в печени появляются одиночные или множественные АМЛ и липомы. В поджелудочной железе АМЛ выявляются реже.

Изменения в кишечнике при ТС проявляются в основном ректальными полипами, которые встречаются, по данным разных авторов, в 50-78% случаев. Как правило, ректальные полипы выявляются у больных >20 лет. Полипы чаще многочисленные, розового цвета, размером 2-4 мм. Локализуются в прямой кишке преимущественно у аноректального соединения. Полипы при ТС обычно прогностически благоприятны.

Дисфункция *желез внутренней секреции* возникает вследствие роста опухоли. Наиболее часто при ТС обнаруживается патология надпочечников, проявляющаяся преимущественно в виде АМЛ (у 25% больных). Реже встречаются одиночные или множественные аденомы коры надпочечников. Нередко дисфункция желез внутренней секреции при ТС носит плюригландулярный характер.

Патология *костной системы* при ТС проявляется участками *склероза костей свода черепа*, чаще в лобной или теменной костях. Они обычно выявляются после десятилетнего возраста и представляют собой образования округлой формы размером 0,2-2 см. Схожие образования развиваются в телах позвонков и тазовых костях с тенденцией к расположению у крестцово-подвздошного сочленения. Участки склероза, расположенные диффузно по периферии тазовых костей, имеют плохо очерченные границы, вследствие чего могут быть ошибочно приняты за метастазы остеобластомы.

Связанные с ТС патологические образования в костях конечностей отличаются от образований в других частях скелета, представлены участками кистозного разрежения и часто сочетаются с периостальной (надкостничной) дополнительной новой костью. Кистозные образования встречаются преимущественно на руках и выявляются на фалангах пальцев в раннем детском возрасте. Периостальные дополнительные кости, наоборот, появляются в зрелом возрасте чаще на плюневых, чем на пястных костях. Они плотные, солидные и имеют специфический волнистый контур. Поражение ребер и длинных трубчатых костей для ТС нехарактерно.

Поражение легких

Приблизительно в 30-40% случаев, при ТС развивается ЛАМ, встречаясь преимущественно у женщин репродуктивного возраста; описаны единичные случаи у мужчин и детей. После поражения ЦНС и почек ЛАМ является третьей причиной смерти при ТС. В зависимости от степени выраженности и распространения заболевания макроскопические изменения варьируют от единичных кист до диффузных кистозных изменений с обеих сторон от верхушек до оснований легких. Кистозные изменения в легких могут сопровождаться изменениями в подмышечных лимфатических узлах с формированием кист с жидкостным содержанием. Гистопатологически ЛАМ характеризуется кистами и пролиферацией незрелых гладкомышечных клеток.

Таким образом, ТС представляет собой генетическое мультисистемное заболевание, проявляющееся нарушением клеточной дифференцировки, пролиферации и миграции клеток на ранних стадиях развития, приводит к образованию гамартот практически во всех системах органов человеческого тела и обуславливает разнообразие клинического проявления заболевания. **Вариабельность клинического фенотипа пациента требует мультидисциплинарного подхода к диагностике ТС. Сегодня разработаны современные методы таргетной терапии пациентов с некоторыми формами ТС, базирующиеся на использовании специфических ингибиторов, блокирующих mTOR сигнальный путь, активация которого лежит в основе клинко-патогенетических изменений, сопровождающих данное заболевание.**

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Катерина Котенко**

Эффективность и безопасность эверолимуса при состояниях, ассоциированных с туберозным склерозом: результаты исследований EXIST-1 и EXIST-2

Туберозный склероз (ТС) – генетическое нарушение, следствием которого является активация mTOR сигнального пути пролиферации клеток и развития доброкачественных опухолей (гамартом) различных органов. Результаты исследований подтверждают целесообразность применения эверолимуса у пациентов с субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомой и ангиомиолипомами, ассоциированными с ТС.

Согласно статистическим данным, ТС страдает более 1 млн человек в мире. У 20% пациентов с ТС выявляют субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы – медленно развивающиеся опухоли, течение которых бессимптомно, пока они не достигают размера, достаточного для образования желудочков мозга и развития гидроцефалии. Хирургическое лечение астроцитом связано с высоким риском послеоперационной летальности (от 20 до 50%), при неполной резекции возможен рецидив. По результатам ретроспективного анализа, рецидивы или развитие новой опухоли отмечались у 34% пациентов, в 13% случаев требовалась повторная операция.

Приблизительно у 80% пациентов развиваются ангиомиолипомы, которые являются основной причиной смерти взрослых пациентов с ТС. По мере увеличения ангиомиолипомы возрастает риск аневризм и кровотечения; часто возникают новые очаги или рецидивы после резекции. Учитывая, что ангиомиолипомы образуются в результате перерождения периваскулярной эпителиоидной клетки, они способны вырабатывать сосудистый коллаген (коллаген типа IV). Лимфангиолейомиоматоз развивается почти у 30% женщин с ТС, но иногда наблюдается и при отсутствии этого заболевания (спорадический лимфангиолейомиоматоз).

У большинства больных ТС имеется мутация генов *TSC1* или *TSC2*, которая приводит к патологической активации mTORC1. В исследованиях EXIST-1 и EXIST-2 показано, что эверолимус – ингибитор пролиферативного сигнала mTOR – приводит к снижению интенсивности субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ангиомиолипом почек и ангиофибром лица, ассоциированных с ТС.

Исследование EXIST-1

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы EXIST-1 приняли участие 117 пациентов из 24 клинических центров по всему миру. Участники исследования были рандомизированы в группы эверолимуса (перорально по 4,5 мг/м² в сутки с увеличением дозы для обеспечения минимальной концентрации в крови 5–15 нг/мл) и плацебо в соотношении 2:1 соответственно. Критериями включения в исследование были подтвержденный диагноз ТС, наличие не менее одного очага субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы диаметром ≥1 см, впервые выявленная гидроцефалия головного мозга или увеличение интенсивности ее симптомов (по оценке методом многофазной магнитно-резонансной томографии – МРТ).

Включение группы плацебо впервые позволило провести проспективное сравнение эффективности и безопасности применения эверолимуса и было признано целесообразным, учитывая отсутствие утвержденного медикаментозного лечения больных с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, ассоциированными с ТС.

Первичные критерии эффективности включали: количество пациентов, у которых отмечен подтвержденный ответ на терапию, то есть уменьшение объема субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом на ≥50%, в сравнении с исходным. Начальный ответ опухоли должен был подтвердиться результатами МРТ, проведенной через 8–12 недель после терапии. Основными вторичными конечными точками являлись абсолютное изменение через 24 недели частоты эпилептических припадков на протяжении суток, время до прогрессирования субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, частота ответа кожных очагов поражения. Другими вторичными конечными точками были частота ответа ангиомиолипом у пациентов с одной или более целевой ангиомиолипомой, время до ответа, длительность ответа и корреляция ответа субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом со статусом мутаций генов *TSC1* и *TSC2*.

В исследовании EXIST-1 у 35% пациентов из группы эверолимуса на фоне применения этого препарата отмечалось достоверное уменьшение объема субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ассоциированных с ТС. У пациентов из группы плацебо уменьшения объема опухолей не выявлено. Ответ на эверолимус наблюдался независимо от мутаций гена *TSC – TSC1* или *TSC2*.

Авторы исследования отмечают, что терапия эверолимусом ассоциируется с клинически значимым увеличением длительности периода до прогрессирования субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом и частоты ответа со стороны кожных очагов поражения. Медиана длительности терапии у пациентов в группе эверолимуса составляла 41,9 недели, в группе плацебо – 36,1 недели. Уменьшение объема субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом подтверждено результатами МРТ, проведенного через 12 недель. Через 24 недели у 42% пациентов из группы эверолимуса отмечено уменьшение общего объема

опухоли на ≥50% в сравнении с 3% пациентов из группы плацебо; уменьшение объема на ≥30% отмечено у 78 и 15% пациентов соответственно.

У 110 пациентов до начала лечения определялось не менее одного кожного очага поражения. У 42% больных из этой подгруппы отмечен ответ на эверолимус и у 11% – на плацебо. Ни один из случаев ответа не был полным.

У 44 пациентов до начала лечения имелось не менее одной ангиомиолипомы почек (у 30 из группы эверолимуса и у 14 из группы плацебо), ответ отмечен у 30 пациентов из группы эверолимуса в сравнении с отсутствием ответа у всех 14 пациентов из группы плацебо.

Профиль безопасности эверолимуса соответствовал установленному в ранее проведенных исследованиях I-II фазы по применению эверолимуса в терапии пациентов с ТС, а также общему профилю безопасности у детей и подростков, за исключением выявления случаев вторичной аменореи у 3 из 8 девушек в возрасте >13 лет, что может быть следствием ингибирования mTOR. Наблюдались нежелательные явления преимущественно 1-2 степени тяжести; наиболее частыми из них были язвенный стоматит (34 и 5% в группе эверолимуса и в группе плацебо соответственно), стоматит (31 против 21%), приступы эпилепсии (23 против 26%) и пирексия (22 против 15%).

Исследование проводилось в два этапа: основной этап – от начала исследования до завершения 6-месячного курса приема эверолимуса или плацебо последним из пациентов, и дополнительный, в ходе которого всем пациентам в случае подтвержденной эффективности эверолимуса во время основного этапа предлагался открытый прием данного препарата.

Полученные результаты подтверждают целесообразность применения эверолимуса в терапии пациентов с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, ассоциированными с ТС. Применение эверолимуса обеспечило не только существенное сокращение объема субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, но и уменьшение кожных очагов поражения и опухолей в почках, что является клинически значимым свидетельством его эффективности. Точно так же уменьшение или стабилизация объема ангиомиолипом при применении эверолимуса обеспечивают действенное клиническое преимущество за счет снижения частоты осложнений, ассоциированных с ангиомиолипомами, таких как кровотечения и хроническая почечная недостаточность [1].

Исследование EXIST-2

Главная задача лечения пациентов с ангиомиолипомами почек – предотвратить кровотечение и сохранить почечную функцию. В последние годы для контроля активного кровотечения и предотвращения кровотечений в будущем рекомендована эмболизация почечных артерий. Эмболизация и хирургические вмешательства эффективны в случае одиночных очагов, необходимы в неотложных ситуациях, но малоэффективны при срочных почечных ангиомиолипомах, при крупных, двусторонних или множественных поражениях. Существует неудовлетворенная клиническая потребность в медикаментозных методах лечения таких пациентов, которые позволили бы предотвратить многофакторные повреждения почек.

Эффективность эверолимуса при ангиомиолипомах, ассоциированных с ТС или спорадическим лимфангиолейомиоматозом, изучалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы EXIST-2. В этом исследовании приняли участие 118 пациентов в возрасте 18 лет и более чем из 24 клинических центров 11 стран мира. У всех пациентов выявлялось не менее одной ангиомиолипомы диаметром ≥3 см (по результатам рентгенологического обследования). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 для перорального получения эверолимуса (в дозе 10 мг/сутки) или плацебо. Стратифицированный анализ производился с учетом приема противоэпилептических препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени, на этапе рандомизации, а также наличия спорадического лимфангиолейомиоматоза. На момент завершения сбора данных терапию получали 98 пациентов.

Основной задачей исследования EXIST-2 являлось определение эффективности и безопасности применения эверолимуса в терапии пациентов с ангиомиолипомой, ассоциированной с ТС или спорадическим лимфангиолейомиоматозом. Кроме того, изучалось воздействие эверолимуса на медиаторы васкуляризации опухоли, фактора D роста сосудистого эндотелия (VEGF-D) и коллагена IV типа. Первичным критерием эффективности было количество пациентов с подтвержденным ответом ангиомиолипомы (уменьшением общего объема целевых ангиомиолипом на ≥50%, в сравнении со значением до начала лечения). Основными вторичными конечными точками были длительность периода до прогрессирования ангиомиолипом и частота ответа кожных очагов поражения. Компьютерная томография или МРТ почек проводились до начала исследования, через 12, 24 и 48 недель и ежегодно. Кожными очагами поражения, возникающими при

ТС, являются меланотические макулы, участки шагреневой кожи, около- и подногтевые фибромы, ангиофибромы лица, бляшки на лбу. Их интенсивность определялась через каждые 12 недель.

Результаты исследования EXIST-2 свидетельствуют об эффективности эверолимуса в терапии ангиомиолипом, ассоциированных с ТС. Частота ответа у пациентов из группы эверолимуса достигла 42% при отсутствии какого-либо эффекта у пациентов в группе плацебо. Эверолимус продемонстрировал стойкий эффект у пациентов из всех стратифицированных подгрупп, в том числе у лиц разного пола, возраста и расовой принадлежности.

Кроме того, уменьшение суммарного объема ангиомиолипом отмечено примерно у 95% пациентов из группы эверолимуса, у которых объем опухолей можно было оценить. Эффективность эверолимуса в сравнении с плацебо подтверждена также показателями по вторичным конечным точкам, а именно – длительностью периода до прогрессирования ангиомиолипомы и частотой ответа кожных очагов поражения.

Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов из групп эверолимуса и плацебо были стоматит (48 и 8% соответственно), назофарингит (24 и 31%), а также поражения кожи, подобные угревой сыпи (22 и 5%). Нежелательные явления преимущественно носили преходящий характер и не требовали прекращения приема эверолимуса. В ходе исследования отмечено несколько случаев аменореи (13% в группе эверолимуса в сравнении с 4% в группе плацебо). Так как это уже второе исследование, в ходе которого наблюдались случаи аменореи как побочного явления, ассоциированного с получением эверолимуса, это нарушение классифицируется как потенциальный риск и требует дальнейшего исследования.

Поскольку обследование пациентов методом МРТ может быть затруднено вследствие задержки в развитии или наличия имплантированных стимуляторов блуждающего нерва, мониторинг содержания VEGF-D и коллагена IV в плазме крови является перспективным неинвазивным методом оценки тяжести заболевания, как и мониторинг ответа ангиомиолипом на терапию.

На фоне терапии эверолимусом у пациентов уменьшилось содержание VEGF-D и коллагена IV через 24 недели в сравнении с показателями до начала лечения. У 62 пациентов из группы эверолимуса уменьшение объема ангиомиолипомы коррелировало с содержанием VEGF-D. Средняя концентрация VEGF-D снизилась на 62% у пациентов из группы эверолимуса (с 1307 до 503), тогда как у пациентов из группы плацебо этот показатель увеличился на 6% (с 1762,5 до 1849,5). Средняя концентрация коллагена IV снизилась на 42% у пациентов из группы эверолимуса (с 216,7 до 130,4) на фоне отсутствия изменений в группе плацебо. Это свидетельствует о том, что снижение концентрации VEGF-D и коллагена IV вызвано именно терапией эверолимусом [2].

Таким образом, данные научных исследований подтверждают целесообразность применения эверолимуса при субэпендимальной гигантоклеточной астроцитоме, ассоциированной с ТС. Также эверолимус может обеспечивать модификацию течения других проявлений ТС, в том числе способствует уменьшению объема ангиомиолипом. Это свидетельствует о возможности альтернативного лечения пациентов в том случае, когда хирургическое вмешательство оказывается безуспешным.

Наличие препарата, одновременно подавляющего рост различных гамартом, – перспективная возможность лечения пациентов с ТС. Результаты исследований EXIST-1 и EXIST-2 подтверждают эффективность ингибитора mTORC1 эверолимуса, терапия которым приводит к снижению интенсивности проявлений ТС, в том числе субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ангиомиолипом. Определение содержания коллагена IV и VEGF-D при проведении будущих исследований, возможно, позволит выявить новые сурrogатные маркеры. Использование последних обеспечит возможность снизить потребность в проведении МРТ пациентам, обследовать которых невозможно без применения седативных средств или анестезии. Эти маркеры могут быть также полезны для контроля клинического ответа и лучшего понимания характеристик ангиомиолипом.

Литература

1. Franz D.N., Belousova E., Sparagana S. et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9861): 125–132.
2. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9869): 817–824.

Подготовила Екатерина Марушко

ЗАРАЗ МОЖЛИВО ЗМЕНШИТИ ТЯЖКІСТЬ ХВОРОБИ*



ЯК **НІКОЛИ**
РАНИШЕ¹⁻⁴

ДЖАКАВІ
руксолітиніб

ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ЗАТВЕРДЖЕНИЙ ТАРГЕТНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІЕЛОФІБРОЗУ (МФ) У СВІТІ^{1,2,5,6}

* Достовірно знижує прояви симптоматики хвороби, зменшує спленомегалію, поліпшує показники якості життя та підвищує виживаність¹⁻⁴

ДЖАКАВІ. Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: ruxolitinib; 1 таблетка містить 5 мг, 15 мг або 20 мг руксолітинібу (у формі фосфату). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейінази. Код АТС L01XE18. **Показання.** Лікування захворювань, пов'язаних зі спленомегалією, або симптомів первинного мієлофіброзу (також відомого як хронічний ідіопатичний мієлофіброз) у дорослих пацієнтів, мієлофіброзу внаслідок ідіопатичної поліцитемії або мієлофіброзу внаслідок есенційної тромбоцитемії. **Дозування.** До початку терапії препаратом Джакаві необхідно зробити загальний аналіз крові, включаючи диференціальний підрахунок лейкоцитів крові. Показники загального аналізу крові, включаючи диференціальний підрахунок лейкоцитів крові, необхідно контролювати кожні 2-4 тижні, а потім за клінічними показаннями до стабілізації доз препарату Джакаві. Рекомендована початкова доза препарату Джакаві становить 15 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів в діапазоні між 100000/мм³ і 200000/мм³ і 20 мг двічі на добу для пацієнтів з кількістю тромбоцитів >200000/мм³. Немає достатньої інформації про застосування препарату Джакаві пацієнтами з кількістю тромбоцитів у діапазоні між 50000/мм³ і 100000/мм³. Максимальна рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 5 мг двічі на добу; дозування препарату слід підбирати з обережністю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції сечовивідних шляхів; анемія; тромбоцитопенія; нейтрофілія; кровотечі (будь-які кровотечі, включаючи внутрішньочерепні крововиливи, кровотечі шлунково-кишкового тракту, синці та інші кровотечі); синці; інші кровотечі (включаючи носові кровотечі, кровотечі після проведення процедур та гематурію); збільшення маси тіла; гіперхолестеринемія; запаморочення; головний біль; підвищений рівень аланінамінотрансферази; підвищений рівень аспартатамінотрансферази. Часто: оперізувальний герпес; внутрішньочерепні крововиливи; кровотечі шлунково-кишкового тракту; метеоризм. Нечасто: Туберкульоз. **Упаковка.** По 14 таблеток у флаконі, по 4 флакони у коробці з картоном пакувального. По 1 флакону у коробці з картоном пакувального. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне свідоцтво №UA/13456/01/01; UA/13456/01/02; UA/13456/01/03. Інструкція по медичному застосуванню лікарського засобу Джакаві, затверджено Наказом № 125 МОЗ України від 13.02.2014, доповнення Наказ № 520 МОЗ України від 03.06.2016.

Посилання: 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



У дослідженнях Тасигна продемонструвала

БІЛЬШ РАННЯ ВІДПОВІДЬ, БІЛЬШ ГЛИБОКА ВІДПОВІДЬ, МЕНШЕ ВИПАДКІВ ПРОГРЕСУВАННЯ* ПОРІВНЯНО З ІМАТИНІБОМ⁴⁻⁷

Терапія препаратом Тасигна дозволяє пацієнтам з Ph+ ХМЛ досягти більш ранньої та більш глибокої відповіді порівняно з іматинібом, що допомагає в досягненні виживання без рецидивів⁴⁻⁷

*До фази акселерації / бластного кризу (ФА/БК)
Ph+ ХМЛ – хронічний мієлолейкоз із позитивною філадельфійською хромосомою
BMV – велика молекулярна відповідь
MB – молекулярна відповідь
ГМВ 4,5 – глибока молекулярна відповідь (4,5 log)
ХМЛ – хронічний мієлолейкоз

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. Інструкція по медичному застосуванню препарату 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. Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: 1 капсула містить 165,45 мг нілотинібу гідрохлориду моногідрату, що відповідає 150 мг нілотинібу безводної основи; або 220,6 мг нілотинібу гідрохлориду моногідрату, що відповідає 200 мг нілотинібу безводної основи. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протейінази. Код АТС L01XE08. **Показання:** Таблетки 150 мг. Лікування уперше діагностованої хронічної фази хронічної мієлоїдної лейкемії (Ph+ ХМЛ) у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою. Таблетки 200 мг. Лікування уперше діагностованої хронічної фази хронічної мієлоїдної лейкемії (Ph+ ХМЛ) у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою. Лікування хронічної та прискороної фази (ФА) хронічної мієлоїдної лейкемії (Ph+ ХМЛ) у дорослих пацієнтів з філадельфійською хромосомою у разі резистентності або непереносимості попередньої терапії, включаючи терапію іматинібом. **Спосіб застосування та дози:** Дозування для пацієнтів з уперше діагностованою Ph+ ХМЛ-хронічної фази (ХФ): Рекомендована доза препарату Тасигна становить 300 мг двічі на добу. Лікування продовжують доти, доки є відповідь на терапію. Дозування для пацієнтів з Ph+ ХМЛ-хронічної фази і ХМЛ-ФА за наявності резистентності або непереносимості до попередньої терапії: Рекомендована доза препарату Тасигна становить 400 мг двічі на добу. Лікування продовжують доти, доки є відповідь на терапію. • Перед тим як почати терапію із застосуванням препарату Тасигна, слід зробити ЕКГ, яку повторюють через 7 днів і за наявності клінічних показань. До початку застосування препарату Тасигна необхідна корекція гіпокаліємії і гіпомангемії, а рівні калію і магнію в крові слід періодично контролювати протягом курсу терапії, особливо у пацієнтів з ризиком виникнення порушень електролітного балансу. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до нілотинібу та інших компонентів препарату. **Побічні реакції:** Уперше діагностована Ph+ ХМЛ-ХФ: Найчастішими (≥10%) негематологічними побічними реакціями на препарат (ПРП) були висип, свербіж, головний біль, нудота, стомлюваність і міалгія. Більшість із цих ПРП були легкими або помірними за тяжкістю (ступінь 1 або 2). Біль у верхніх відділах живота, алопеція, запор, діарея, астения, сухість шкіри, м'язові спазми, артралгія, блювання, біль у животі, периферичні набряки, диспепсія та біль у кінцівках спостерігалися менш часто (≤10% і ≥5%) і були легкими або помірної тяжкості, контрольованими і в більшості випадків не потребували зниження дози. Припинення лікування внаслідок небажаних реакцій на препарат спостерігалося у 10% пацієнтів. Гематологічні токсичні прояви, які виникають під час лікування, включають мієлосупресію: тромбоцитопенія (18%), нейтропенія (15%) та анемію (7%). Плевральні і перикардальні випоти незалежно від причини спостерігалися у 1% та <1% пацієнтів відповідно, які застосовували препарат Тасигна у дозі 300 мг 2 рази на добу. Повідомлення про шлунково-кишкові кровотечі незалежно від причини отримані стосовно 2,5% пацієнтів. Зміна початкового рівня тривалості усередненого за часом інтервалу QTcF у стадії рівноваги при застосуванні нілотинібу у рекомендованій дозі 300 мг двічі на добу становила 6 мсек. У групах застосування нілотинібу у дозі 400 мг двічі на добу і 400 мг 1 раз на добу тривалість усередненого за часом інтервалу QTcF у рівноважному стані становила відповідно 6 мсек і 3 мсек. У жодного з пацієнтів усіх груп лікування абсолютна тривалість QTcF не перевищувала 500 мсек, а також не спостерігалося явищ двонаправленої шлункової тахікардії. Подовження QTcF, що перевищує 60 мсек, зафіксовано у <1% пацієнтів (один – з групи лікування 300 мг двічі на добу і два – з групи лікування 400 мг двічі на добу). У жодній із груп не було пацієнтів з ФВЛШ (фракція викиду лівого шлунка) <45% під час лікування або пацієнтів з абсолютним зниженням ФВЛШ на 15% або більше. Не було повідомлень про випадки раптової смерті. Гематологічні ПРП включають прояви мієлосупресії: тромбоцитопенія (18%), нейтропенія (15%) і анемію (7%). Ph+ ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА за наявності резистентності або непереносимості до іматинібу: Наведені нижче дані отримані за результатами відкритого багаточасового дослідження фази II за участю пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі та фазі акселерації за наявності резистентності або непереносимості до іматинібу. Найбільш частими (>10% в об'єднаній популяції пацієнтів з ХМЛ-ХФ і ХМЛ-ФА) негематологічними ПРП були висип, свербіж, нудота, стомлюваність, головний біль, блювання, міалгія, запор і діарея. Більшість цих ПРП були легкими або помірними за тяжкістю. Алопеція, м'язові спазми, зниження апетиту, артралгія, біль у животі, біль у кінцівках, периферичні набряки, астения, біль у верхніх відділах живота, сухість шкіри, еритема та біль у кінцівках спостерігалися менш часто (≤10% і >5%) і були легкими або помірної тяжкості. Припинення лікування внаслідок небажаних реакцій на препарат спостерігалося у 16% пацієнтів із хронічною фазою та 10% пацієнтів з фазою акселерації. Гематологічні токсичні прояви, які виникають під час лікування, включають мієлосупресію: тромбоцитопенія (31%), нейтропенія (17%) та анемію (14%). Менш ніж у 1% пацієнтів, які застосовували препарат Тасигна, розвивалися плевральні і перикардальні випоти, а також затримка рідини. Застійна серцева недостатність спостерігалося менше ніж у 1% пацієнтів. Повідомлення про шлунково-кишкові кровотечі і про крововиливи в ЦНС отримані відносно 1% і <1% пацієнтів відповідно. Інтервал QTcF, що перевищує 500 мсек, зафіксований у <1% пацієнтів. Випадків двонаправленої шлункової тахікардії (тимчасової або стійкої) не спостерігалося. Припинення лікування внаслідок розвитку побічних явищ незалежно від їх причини відмічене у 16% пацієнтів з ХФ і у 10% пацієнтів з ФА. Упаковка. По 4 капсули у blisterі, по 7 blisterів у коробці з картоном пакувального (для капсул по 200 мг). Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне свідоцтво № UA/8979/01/01; UA/8979/01/02. Інструкція по медичному застосуванню лікарського засобу Тасигна, затверджено Наказом № 649 МОЗ України від 26.07.2013, доповнення та зміни Наказ № 836 МОЗ України від 15.08.2016

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозиумів з медичної тематики. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні.

04073, Київ, пр-т Степана Бандери, 28-А (літера Г),
тел.: 38 (044) 389 39 30, факс: 38 (044) 389 39 33

692626/TAS/JAK/A3/02.17/1200

Тасигна ВІДПОВІДЬ
МАЄ ЗНАЧЕННЯ^{2,8}
Нілотиніб

NOVARTIS

Тромбоцитопенія і рак грудної залози

Тромбоцитопенія у пацієнтів зі злоякісними пухлинами може розвиватися внаслідок багатьох причин: пухлинної інфільтрації кісткового мозку, мієлосупресії хіміопрепаратами або променевою терапією, периферичного споживання тромбоцитів через дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію або імуноопосередковане руйнування. У цьому огляді представлені дані щодо потенційного розвитку тромбоцитопенії в пацієнтів, які отримують профілактику або лікування з приводу раку грудної залози (РГЗ).

У нормі кількість тромбоцитів у дорослих становить 150–450 тис. на мм³, або 150–400×10⁹/л. У більшості випадків тромбоцитопенія не супроводжується симптомами і діагностується випадково за результатами загального аналізу крові. Пацієнти можуть скаржитися на нездужання, загальну слабкість і підвищену втомлюваність. У деяких пацієнтів, особливо при значному зниженні тромбоцитів, можуть спостерігатися зовнішні кровотечі (наприклад, з носа, ясен), збільшення об'єму і тривалості менструальної кровотечі, синці, пурпура і петехії (рис.).

Тромбоцитопенія як перший симптом РГЗ Клінічний випадок 1 (Wahid et al., 2000)

Пацієнтка, 40 років, звернулася до лікаря з приводу періодичної кровотечі з ясен і кон'юнктиви протягом останніх 2 тижнів. Лихоманка, фоточутливість, ерозії в ротовій порожнині, артрит в анамнезі відсутні, будь-яких ліків за останній час не застосовувала. Під час загального огляду виявлено пухлину 3×2 см у лівій грудній залозі, втягнення лівого соска і збільшений лівий пахвовий лімфатичний вузол. Дослідження мазку периферичної крові показало наявність гігантських тромбоцитів за відсутності лейкоеритробластозу. Ознак мікроангіопатичного гемолізу і дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, які можуть асоціюватися з метастатичною карциною, також не було. Пацієнтка отримала 28 одиниць тромбоцитарної маси без поліпшення рівня тромбоцитів (<10×10⁹/л). У мазку кісткового мозку виявлено підвищену кількість мегакаріоцитів і невеликі вогнища метастатичних пухлинних клітин. Цитологічне дослідження біоптату грудної залози підтвердило діагноз інфільтруючої протокової карциноми. Результати серологічних тестів щодо вірусів денге, Епштейна – Барр та імунодефіциту людини були негативними, так само як і тести стосовно ревматоїдного фактора, антинуклеарних антитіл і вовчачовий антикоагулянтний тест. Встановлено діагноз метастатичної карциноми грудної залози та ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, розпочато лікування метилпреднізолоном внутрішньовенно 1 г/добу протягом 3 днів, потім преднізолон перорально 60 мг/добу 18 днів. Рівень тромбоцитів підвищився до 30×10⁹/л, кровотеча зупинилася після 7 днів кортикостероїдної терапії. На 10-й день лікування преднізолоном рівень тромбоцитів становив 82×10⁹/л, на 22-й день – 271×10⁹/л. Після початку кортикостероїдної терапії пацієнтка отримала 60 мг/м² доксорубіцину, проте відповідь пухлини була відсутньою. Після 7 міс спостереження було відзначено часткове зменшення первинної пухлини, рівень тромбоцитів стабілізувався.

У наведеному клінічному випадку наявність ізольованої тяжкої тромбоцитопенії, гігантських тромбоцитів і підвищення кількості мегакаріоцитів у кістковому мозку, а також рефрактерність до трансфузії тромбоцитарної маси свідчать про імуноопосередкований механізм тромбоцитопенії.

Гормональна терапія

Тамоксифен – селективний модулятор естрогенових рецепторів, який широко застосовується для профілактики РГЗ у жінок і лікування РГЗ у жінок і чоловіків. Тромбоцитопенія, обумовлена прийомом тамоксифену, – рідкісний побічний ефект, який розвивається ймовірно внаслідок імунологічного механізму з утворенням антитіл проти тромбоцитів (Nasiroglu et al., 2007). У присутності препарату ці антитіла зв'язуються з глікопротеїнами на поверхні тромбоцитів і руйнують їх (Visentin & Lu, 2007). Крім того, тамоксифен може пригнічувати функцію тромбоцитів за рахунок зниження пероксинітриду і підвищення оксиду азоту в тромбоцитах, що призводить до подовження часу кровотечі (Scognamiglio et al., 2007). Отже, тамоксифен може впливати на кількість і якість тромбоцитів у сприйнятливих осіб (Nayak & Schmaier, 2012).

Клінічний випадок 2 (Samini et al., 2010)

Пацієнтка, 41 рік, після діагностування папілярної карциноми грудної залози in situ протягом 3 років приймала тамоксифен. До початку лікування рівень тромбоцитів становив 300×10⁹/л; через 3 роки він знизився до 54×10⁹/л. Антинуклеарні антитіла і ознаки дисемінованої внутрішньосудинної коагулопатії були

відсутні; виявлені сироваткові антитіла проти глікопротеїну ІІb/ІІа. Гістологічне дослідження біоптату кісткового мозку: без патології. Встановлено діагноз ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП). З огляду на рівень тромбоцитів >50×10⁹/л лікування не призначали. Після 3 років подальшого спостереження було встановлено, що вміст тромбоцитів залишився на тому ж рівні.

Також повідомлялося про розвиток тромбоцитопенії в пацієнток, які приймали інгібітор ароматази екземестан. За даними Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів США (FDA), серед 3767 пацієнтів з побічними ефектами під час лікування екземестаном у 110 спостерігалася тромбоцитопенія. Факторами ризику цього ускладнення були вік >60 років, прийом препарату <1 міс і діагноз РГЗ.

Променева терапія

Променева терапія як самостійний метод лікування зазвичай не викликає тромбоцитопенії. Однак остання може виникнути, якщо пацієнт отримав значну дозу опромінення в області тазу, у разі хіміопроменевої терапії або поширення метастазів у кістковий мозок. Manus і співавт. (1997) визначили такі фактори розвитку тромбоцитопенії в пацієнтів, які отримують променевою терапію: одночасна хіміотерапія (підвищення ризику в 45 разів), великий об'єм опромінення кісткового мозку, метастази в головному мозку або кістках і раніше отримана хіміотерапія.

Хіміотерапія і таргетна терапія

Хіміотерапія зазвичай призначається при РГЗ 2–4 стадії і є найбільш доцільною при естроген-рецептор-негативних пухлинах. Найчастіше застосовуваними схемами є АС (циклофосфамід, доксорубіцин), ТАС (циклофосфамід, доксорубіцин, доцетаксел), CMF (циклофосфамід, метотрексат, 5-фторурацил) та ін. Внаслідок цитотоксичної дії ці та інші хіміопрепарати можуть спричинити пригнічення кісткового мозку і, відповідно, тромбоцитопенію.



Рис. Петехіальний висип (А) і крововилив (Б) внаслідок тромбоцитопенії

У лікуванні пацієнток з карциномами грудної залози, позитивними стосовно рецептора людського епідермального фактора росту 2 типу (HER2/neu), широко застосовується трастузумаб (гуманізовані антитіла проти HER2) як ад'ювантна терапія або при розвитку метастазів. Трастузумаб відносять до так званих таргетних препаратів, проте він може викликати низку «позацільових» побічних ефектів, у тому числі тромбоцитопенію.

Клінічний випадок 3

Пацієнтка, 70 років, мала встановлений у 2008 р. діагноз місцевопоширеної гормон-рецептор-позитивної HER2-позитивної карциноми грудної залози. Вона отримала неоад'ювантну хіміотерапію послідовною схемою з антрацикліном і таксаном, хірургічне лікування і променевою терапією. Після операції їй як учасниці дослідження HERA було призначено анастрозол і трастузумаб. Контрольні огляди були негативними аж до липня 2012 р., коли візуалізація виявила метастази в кістках. Була запланована друга лінія терапії трастузумабом і пероральним вінорельбіном. У день введення навантажувальної дози трастузумабу (8 мг/кг) загальний аналіз крові був без відхилень. Менше ніж за 24 год після інфузії пацієнтка була госпіталізована з дифузними петехіальними кровотечами і екхімозом на нижніх кінцівках, губах і слизовій оболонці щік за нормальної температури тіла й відсутності гемодинамічних порушень. Рівень тромбоцитів склав 2×10⁹/л за нормальних рівнів гемоглобіну і лейкоцитів. Через 6 год після госпіталізації рівень тромбоцитів становив 0×10⁹/л. Призначено імуноглобулін у високій дозі (1 г/кг внутрішньовенно 7 днів) і переливання тромбоцитарної маси. Інші причини тромбоцитопенії були виключені на підставі нормального згортання, нормальних рівнів D-димеру, імуноглобулінів, білірубіну і лактатдегідрогенази, незмінної ниркової функції, відсутності шистоцитів у мазку крові, нормальної активності дизінтегрину і металопротеїнази з мотивом тромбоспандину 1 типу, 13 члена (ADAMTS-13). Через 12 год після госпіталізації рівень тромбоцитів почав відновлюватися. Через 6 днів після інфузії трастузумабу спостерігався генералізований сверблячий екзематозний висип, пов'язаний з виробленням специфічних антиідіотипових антитіл. Висип розривився спонтанно впродовж 48 год. Пацієнтка була виписана на 13-й день з призначенням преднізону перорально в низькій дозі. Терапію трастузумабом не продовжували.

Профілактика і лікування тромбоцитопенії

У разі виникнення тромбоцитопенії на тлі хіміо- або хіміопроменевої терапії можливі стратегії включають зниження дози хіміопрепарату або інтенсивності опромінення, відміну причинного препарату або переведення на іншу, менш токсичну щодо тромбоцитів схему терапії. Протягом багатьох років чи не єдиним методом лікування тяжкої тромбоцитопенії залишалося переливання тромбоцитарної маси. Проте ця процедура наражає пацієнтів на відомі ризики, а в разі імунного генезу тромбоцитопенії є абсолютно неефективною.

Після відкриття в 1994 р. тромбопоетину великі сподівання були покладені на застосування відповідних препаратів для профілактики або лікування тромбоцитопенії в пацієнтів з раком за аналогією успішного застосування еритропоетину або гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору в пацієнтів з анемією чи нейтропенією відповідно. Рекombінантні тромбопоетини першого покоління в ранніх дослідженнях зменшували тромбоцитопенію, викликану хіміотерапією, проте їх подальшу розробку було зупинено через розвиток антитіл проти ендогенного тромбопоетину.

Нешодавно в Україні став доступним Емаплаг – рекombінантний тромбопоетин людини другого покоління для підшкірного введення, який має високий профіль безпеки і не викликає розвитку антитіл проти ендогенного тромбопоетину. Препарат успішно пройшов випробування в низці досліджень і дозволений до застосування для лікування тромбоцитопенії в пацієнтів із солідними пухлинами. Емаплаг рекомендується пацієнтам з рівнем тромбоцитів <50×10⁹/л або у випадках, коли лікар вважає за потрібне підвищити кількість тромбоцитів.

Підготував **Олексій Терещенко**





Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини

ЕМАПЛАГ - основний фізіологічний регулятор процесів розвитку мегакаріоцитів і тромбоцитів

ЕМАПЛАГ специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню і вивільненню тромбоцитів, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів

ЕМАПЛАГ містить в 1 мл 15000 ОД рекомбінантного тромбопоетину людини

ЕМАПЛАГ застосовується п/ш ін'єкція 1 раз на добу курсом до 14 днів



Дізнайтесь більше
на сайті www.uf.ua

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕМАПЛАГ®

Склад: 1 мл розчину містить рекомбінантного тромбопоетину людини 15000 ОД; допоміжні речовини: людський сироватковий альбумін, натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Фарм. властивості. Тромбопоетин – це глікопротеїн, який специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакаріоцитів, сприяє утворенню й вивільненню тромбоцитів і відновленню тромбоцитів периферичної крові, а також відновленню загального вмісту лейкоцитів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Тяжка форма ангіопатії серця та мозку. Аглютинація крові або нещодавно перенесений тромбоз. Застосування пацієнтам із тяжкими формами інфекційних захворювань допускається лише після встановлення контролю за інфекцією. Упаковка. По 1 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ України UA/15181/01/01 до 21.06.2021 р. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

* станом на 01.12.2016 за даними сайту "Державний реєстр лікарських засобів України", <http://www.drlz.com.ua/>



Эндоскопическая диагностика и эндоскопическая хирургия толстой кишки: нюансы и акценты

В рамках IV Съезда колопроктологов Украины состоялось заседание секции «Эндоскопическая диагностика и эндоскопическая хирургия толстой кишки». В ходе мероприятия были освещены специфические особенности проведения эндоскопических исследований, а также достижения и перспективы развития современной эндоскопии.

Открыл заседание секции президент Ассоциации врачей-эндоскопистов Украины, заведующий отделением эндоскопической диагностики и малоинвазивной хирургии Киевской городской клинической больницы скорой медицинской помощи, доктор медицинских наук Владимир Иванович Никишаев, который провел мастер-класс «Пути улучшения диагностики и лечения неоплазий толстой кишки. Особенности выполнения и возможности современной колоноскопии». Докладчик сконцентрировал внимание публики на самых важных составляющих успешной колоноскопии (КС), представив результаты новейших зарубежных исследований.

Точность и безопасность эндоскопической диагностики толстой кишки во многом зависят от техники осмотра. По данным исследования J.E. East и соавт. (2011), осмотр печеночного изгиба, слепой и восходящей кишки в положении на левом боку, поперечной кишки – в положении на спине, селезеночного изгиба и нисходящей кишки в положении на правом боку позволяет увеличить выявление полипов с 34 до 52%.

Не показано убедительных преимуществ узкоспектральной эндоскопии (NBI) по сравнению с использованием эндоскопа с высокой разрешающей способностью – HD (Cochrane Database Syst Rev, 2012). Большое мультицентровое исследование, проведенное С. J. Rees и соавт. (2016), демонстрирует, что NBI не может в настоящее время рекомендоваться для применения в обычной клинической практике. По данным метаанализа, проведенного японскими учеными в 2012 г., частота выявления аденом при осмотре системой Lucera была выше по сравнению с системой Ehexa и при использовании HD-эндоскопии по сравнению с другими системами.

Получены убедительные доказательства того, что выполнение тотальной хромокопии значительно увеличивает число пациентов с обнаруженными неоплазиями в толстом кишечнике (S.R. Brown et al., 2010). В этом исследовании частота выявления с помощью хромокопии малых полипов увеличилась на 90%, а малых полипов, способных трансформироваться в рак, – примерно на 30%.

В противовес этим данным, рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) 2014 г. говорят о нецелесообразности рутинного использования хромоэндоскопии в связи с отсутствием доказательств, подтверждающих увеличение частоты выявления новообразований с высокой степенью дисплазии.

В.И. Никишаев уделит внимание ответам на распространенные вопросы, с которыми сталкиваются врачи в клинической практике. Он предлагает удалять или маркировать маленькие полипы, выявленные при введении колоноскопа, чтобы не затрачивать время на их поиск при выведении аппарата. По данным специальной программы по сохранению и внедрению в практику ценных эндоскопических инноваций, которая проводится Американским обществом гастроинтестинальной эндоскопии (ASGE PIVI), все полипы, локализованные проксимально от сигмовидной кишки, и все аденомы, независимо от их местоположения, должны быть удалены. После удаления полипов размером <5 мм контрольная КС проводится через 3 года. Согласно американским рекомендациям, для аденом размером ≥6 мм и поверхностных поражений углубленного типа (0-IIc) методом выбора является резекция слизистой оболочки. Типичные гиперпластические полипы размером ≤5 мм, находящиеся в дистальной части толстой кишки, могут быть оставлены без лечения.

При выявлении сложных без удаления полипов больших размеров предпочтительно сделать фото/видеозапись новообразования и проконсультироваться с более опытными эндоскопистами относительно дальнейшей тактики лечения. Это важно, поскольку при неполном удалении аденомы остаточная опухолевая ткань может прогрессировать до злокачественной. Исследования D.J. Robertson и соавт. (2008) показали, что в 19-27% случаев межинтервального рака опухоли локализованы в той же части толстой кишки, что и полипы до удаления. При обследовании пациентов после удаления больших полипов на широком основании (>2 см) у 17,6% при контроле была выявлена остаточная опухоль. По результатам исследований 2015 г., удаление больших колоректальных неоплазий единым блоком достоверно снижает частоту рецидивов. Поэтапная резекция является главным фактором риска развития местного рецидива.

Согласно результатам японского исследования, проведенного в 2014 г. S. Tanaka и соавт., хирургическое лечение раннего колоректального рака обеспечивает 5-летнюю выживаемость в 94% случаев для стадии 0 и 90,6% для стадии I, а после эндоскопического лечения – в 92,7% случаев. Оптимальный метод



В.И. Никишаев и С.В. Музыка в президиуме секции

лечения раннего рака выбирают на основе оценки удаленного единым блоком материала. Также лучше избегать проведения биопсии для дифференциальной диагностики аденомы и аденокарциномы. В случае повреждений поверхностного типа биопсия в качестве предоперационной диагностики может привести к фиброзу в подслизистом слое, и последующее эндоскопическое лечение будет затруднено. Для больших поражений, таких как LST-G, которые во многих случаях являются «раком в аденоме», простая биопсия может быть непоказательной для патоморфологического заключения. Таким образом, диагноз, основанный на оптической биопсии с увеличением (гистологический диагноз с помощью эндоскопии без щипцовой биопсии), является более точным.



Доклад заведующей отделом эндоскопии Киевского городского консультативно-диагностического центра, члена президиума Ассоциации врачей-эндоскопистов Украины Елены Олеговны Врублевской был посвящен вопросам влияния подготовки кишечника к КС на качество проведения обследования, необходимым мероприятиям для повышения ее эффективности, особым условиям очистки кишечника у пациентов с сопутствующей патологией и действиям врача при неадекватной подготовке пациента к этой манипуляции.

Неадекватная подготовка кишечника приводит к снижению качества визуализации слизистой оболочки, пропускам неоплазий, увеличению затрат, связанных с повторным обследованием. В протоколе КС врач-эндоскопист должен обязательно указывать метод (препарат, который использовался для очищения толстой кишки) и качество подготовки (адекватная/неадекватная), оценивая ее с помощью соответствующих шкал. Согласно данным Американской рабочей группы, подготовка считается адекватной, если позволяет, учитывая технические ограничения, выявлять полипы <5 мм; показатель адекватной подготовки должен составлять по меньшей мере 85%.

Подготовка к КС состоит из 2 основных этапов – диеты и очистки. Было отмечено, что соблюдение бесшлаковой диеты за 1-2 дня до начала подготовки кишечника препаратами на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) позволяет добиться хорошего (45%) и отличного (55%) результата. Очистка кишечника может быть проведена путем перорального лаважа или сочетания слабительных средств с очистительными клизмами. Разработана методика подготовки к проведению КС с помощью препаратов ПЭГ. Важно помнить, что препараты ПЭГ противопоказаны при кишечной непроходимости и перфорации кишки.

Подготовка слабительными и клизмами – трудоемкий процесс, не гарантирующий качественной очистки кишечника (25-40% неадекватной подготовки), но применение клизм оправданно в случаях недостаточной очистки дистальных отделов толстой кишки у пациентов с нефункционирующим дистальным отделом толстой кишки, при непереносимости препаратов для антеградного лаважа, а также при кишечной непроходимости. Пациенты с различными сопутствующими патологиями требуют более тщательного индивидуального подхода и особых условий подготовки.

Е.О. Врублевская озвучила алгоритм действий при неадекватной подготовке пациента.

1. Предварительная оценка качества подготовки проводится в ректосигмоидном отделе, и если она признана неадекватной, вмешательство прекращается/переносится, либо проводится дополнительная очистка с последующим выполнением КС.

2. Если исследование выполнено при неадекватной подготовке, рекомендуется повторить его в течение года, однако

если заподозрена неоплазия, повторная КС должна быть проведена в более короткие сроки.

3. Объемные клизмы можно попытаться применить пациентам, у которых, несмотря на соблюдение предписанного режима очистки, наблюдается наличие кала.

В завершение выступления докладчик сравнила последние руководства ESGE (2013) и ASGE (2015) по подготовке кишечника к КС, отметив, что в американских рекомендациях преобладают индивидуально направленные мероприятия, а в европейских – обобщенные. В то же время большинство рекомендаций, таких как применение бесшлаковой диеты, использование сплит-дозы препарата для очистки кишечника, являются общими, отличается лишь рекомендованный прокинетик для уменьшения побочных эффектов – европейское руководство предлагает итиоприд, американское – метоклопрамид.



Новым технологиям эндоскопической диагностики и малоинвазивного лечения опухолей толстой кишки, расположенных латерально, был посвящен доклад заведующего отделением эндоскопии и малоинвазивной хирургии Медицинского центра «Универсальная клиника «Оберіг», кандидата медицинских наук Владислава Александровича Яковенко. Он подчеркнул значимость высококачественной КС в диагностике данных образований, а также акцентировал внимание на методиках их эндоскопического удаления.

Латерально распространяющиеся опухоли толстой кишки (LST) – вид плоских поверхностных неоплазий, часто больших размеров, которые редко сопровождаются массивной подслизистой инвазией. При обследовании большое значение имеет техника его проведения. Для качественной КС важно использовать видеоколоноскоп с высокой разрешающей способностью, проводить фото- и видеозапись всей манипуляции, применять различные методы хромокопии, уделять особое внимание шапкам слизи, нарушению сосудистого рисунка, а также удалять все образования или брать биопсию для дальнейшего гистологического исследования.

Подчеркнута важность подтвержденной интубации слепой кишки путем достижения просвета терминальных отделов подвздошной кишки с характерными ворсинками на слизистой оболочке, так как при недостаточной интубации можно пропустить множество патологических изменений на этом участке кишечника.

По данным совместного клинического исследования, проведенного специалистами МЦ «Универсальная клиника «Оберіг», Государственного научного учреждения «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами» (ГНУ НПЦПКМ ГУД) и Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, частота выявления плоских образований среди всех неоплазий составила 87%, а средний размер – 6,4 мм (1-120 мм). Гистологическое исследование биоптатов позволило определить структуру разных типов аденом: тубулярная аденома составляла 59%, папиллярная – 11%, папиллярно-тубулярная – 9% и зубчатая – 21%.

Все LST были удалены сразу либо после гистологического исследования биоптатов путем эндоскопической резекции слизистой оболочки или эндоскопической диссекции в подслизистом слое в виде различных модификаций этих методов.

Результаты наблюдения частоты осложнений у пациентов в период от 2 мес до 8 лет после малоинвазивного лечения образований толстой кишки показали, что кровотечения возникали в 1,2%, острая абдоминальная боль – в 0,6%, разрыв селезенки – в 0,6%, перфорация – в 2,4% и рецидивы – в 0,6% случаев.

Авторы исследования пришли к выводу, что при наличии LST методом выбора малоинвазивного лечения является их внутрипросветное удаление путем эндоскопической резекции слизистой оболочки.



Доклад ассистента кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика, кандидата медицинских наук Сергея Валерьевича Музыки «Отличия зубчатых аденом при хромоэндоскопии раствором индигокармина» был посвящен рассмотрению патоморфологических особенностей и диагностических маркеров, а также важным аспектам эндоскопической хирургии данного вида образований.

Большинство зубчатых аденом расположено в проксимальном отделе толстой кишки. Они очень сложны для визуализации, в связи с чем их часто называют «невидимыми находками». Считается, что обнаружить их можно по типичной «облачной» поверхности и неровным краям. Поскольку для поверхности этих образований характерно также наличие так называемой слизистой шапки, во время проведения КС нужно всегда применять активную водную ирригацию: если слизь не смывается, вполне возможно, что она находится на поверхности зубчатой аденомы. Такие опухоли цветом сходны с окружающей слизистой оболочкой, и очень часто даже по разнице капиллярного сосудистого рисунка невозможно отличить нормальную ткань от измененной.

Метод хромоэндоскопии позволяет не только обнаружить, но и провести дифференциальную диагностику зубчатых аденом, а также определить края образования, что крайне важно для осуществления последующей резекции и оценки ее края после удаления образования.

Результаты исследования, проведенного J.E. East и соавт. (2015), показали, что качество подготовки кишечника достоверно улучшает диагностику образований толстой кишки в целом, но нет никаких подтвержденных данных в плане диагностики именно зубчатых аденом. Время извлечения колоноскопа, использование аппарата с высокой разделительной способностью и хромоэндоскопии достоверно влияют на частоту выявления зубчатых аденом, тогда как применение NBI и препаратов, влияющих на перистальтику, не имеет доказательной базы.

Отдельное внимание было уделено технике извлечения эндоскопа. В зарубежном исследовании, проведенном В.Т. Clark и соавт. (2016), во время КС проводился повторный осмотр правых отделов толстой кишки. Доходя до селезеночного изгиба, авторы фиксировали все находки, удаляли их, а после этого возвращались в купол слепой кишки. Это позволило статистически увеличить количество находок, и хотя увеличило продолжительность исследования, но повысило его эффективность, что в итоге должно повлиять и на частоту выявления аденом. Двойное повторное обследование правых отделов кишки – подход, который доступен каждому колоноскописту и не требует дополнительных финансовых затрат.

Докладчик также представил результаты интересного исследования, проведенного авторами доклада в 2015 г., суть которого состояла в том, что при проведении хромоэндоскопии с индигокармином, прежде чем сделать выводы о выявленных находках, нужно постараться смыть краситель с поверхности образования. В случае зубчатой аденомы часть индигокармина не смывается, что, вероятно, связано с особенностями слизи на поверхности этих образований.

Поскольку большинство зубчатых аденом имеют размеры <20 мм, согласно современным рекомендациям, они должны быть удалены единым блоком методом эндоскопической резекции. В то же время, несмотря на эффективность метода, частота локальных рецидивов после эндоскопической резекции зубчатых аденом среди всех возможных вариантов колоректальных новообразований занимает первое место. Это связано с тем, что наиболее часто именно зубчатую аденому удаляют неполностью. Чтобы избежать этой ситуации, во время эндоскопии всегда нужно проводить делиниацию – определение краев и распространенности образования. С этой целью лучше использовать дополнительные методы исследования – оптическое увеличение, хромоэндоскопию или дистальный колпачок.



Современные возможности эндоскопической и морфологической диагностики, а также лечебная тактика нейроэндокринных опухолей толстой кишки рассмотрены в докладе руководителя Патогистологического центра МЦ «Универсальная клиника «Оберіг», доктора медицинских наук, профессора Елены Георгиевны Курик. Она отметила, что нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются актуальной медицинской проблемой. За последние 30 лет в высокоразвитых странах частота выявления НЭО среди населения возросла в 5 раз. Многочисленные исследования не позволили к настоящему времени окончательно установить природу этих опухолей, в связи с чем отсутствует завершенная их классификация. Всемирная организация здравоохранения предложила единую

схему классификации НЭО для ЖКТ и поджелудочной железы, которая предполагает три основные категории этих опухолей, независимо от места их развития:

- 1) высокодифференцированные НЭО – доброкачественные и с неопределенным потенциалом злокачественности;
- 2) высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы низкой степени злокачественности;
- 3) низкодифференцированные карциномы высокой степени злокачественности, к которым относят крупно- и мелко-клеточные нейроэндокринные карциномы.

Система определения степени злокачественности, которая была утверждена Американским объединенным онкологическим комитетом (AJCC) в 2010 г., основана на определении количества митозов – M1 (G1, G2 и G3 – соответственно <2, 2-20 и >20 митозов), а также оценке уровня пролиферативной активности опухолевых клеток (Ki-67).

Определение Ki-67 обязательно при изучении биопсий метастазов и маленьких образцов тканей, когда подсчет точного количества митозов не представляется возможным. Данный индекс является не только показателем злокачественного потенциала НЭО, который коррелирует с выживаемостью, но и важным критерием в алгоритме лечения.

По статистическим данным, до 85% НЭО локализируются в ЖКТ. Среди всех опухолей ЖКТ они составляют 8%. Частота НЭО толстой кишки, по данным разных авторов, составляет 0,6-7%. В 70% случаев возраст пациентов с НЭО >50 лет.

Характерной особенностью НЭО ободочной кишки является бессимптомное течение до достижения ими значительных размеров и возникновения отдаленных метастазов; метастатическое поражение при этих образованиях отмечают интраоперационно у 50-70% пациентов (при аденокарциноме – 20%). НЭО ободочной кишки чаще диагностируют в ее правой половине, а прямой кишки – в дистальных отделах. Сложности ранней диагностики обусловлены также тем, что карциноидный синдром возникает не более чем в 20% случаев, а при НЭО прямой кишки может отсутствовать совсем; существенное ухудшение качества жизни даже при наличии отдаленных метастазов наступает на поздней стадии заболевания. Однако при использовании современных методов диагностики, таких как видеоэзофагогастроэнтероскопия с увеличением и видеоколоноскопия, удается диагностировать НЭО в ЖКТ практически в 100% случаев. Обычно это подслизистые образования, часто с изъязвлением; взятие биопсии позволяет диагностировать НЭО уже на данном этапе.

Вторым этапом диагностики является проведение эндоскопии для определения размеров опухоли и исключения возможной инвазии мышечного слоя с последующей подслизистой резекцией образования; последняя в зависимости от отсутствия или наличия клеток опухоли в краях резекции может быть рассмотрена как расширенная биопсия либо как лечебная манипуляция.

На протяжении 2008-2014 гг. в рамках клинического исследования были диагностированы 42 случая НЭО, среди них на базе МЦ «Универсальная клиника «Оберіг» – 34, на базе ГНУ НПЦПКМ ГУД – 8 случаев. Выявленные образования были локализованы следующим образом: 21% – желудок, 12% – ДПК, 10% – терминальный отдел подвздошной кишки, 12% – аппендикс, 24% – толстая кишка, 21% – прямая кишка.

Лечение НЭО толстой кишки проводится путем эндоскопической резекции слизистой оболочки в случае полиповидного образования или эндоскопической подслизистой диссекции.

Предварительный диагноз НЭО может быть установлен на основании обычного гистологического заключения исследуемого биоптата, но обязательна верификация диагноза с помощью иммуногистохимического анализа.

В докладе «Капсульная энтероскопия в диагностике заболеваний тонкой кишки» ассистент кафедры хирургии и проктологии НМАПО им. П.Л. Шупика Ульяна Игоревна Гречаная представила новейшие рекомендации ESGE и Объединенной федерации европейских гастроэнтерологов (UEGF) по применению этого исследования в практике врача-эндоскописта.

Капсульная энтероскопия (КЭ) используется с 2001 г. и позволяет качественно и неинвазивно исследовать тонкую кишку.

При подозрении на тонкокишечное кровотечение или при кровотечениях неустановленной в ходе гастро- и колоноскопии локализации КЭ является обследованием первой линии, причем ее проведение рекомендовано на протяжении 14 дней после эпизода кровотечения. Повторная эндоскопия после предварительного проведения КЭ не рекомендована. У пациентов с обнаруженной при КЭ патологией рекомендуется проведение двухбаллонной энтероскопии (ДБЭ) с целью уточнения диагноза и проведения лечения.

У пациентов с хронической анемией КЭ рекомендована после исключения заболевания вследствие побочных эффектов медикаментов (антиагрегантов, нестероидных противовоспалительных препаратов), проведения эзофагогастроэнтероскопии с биопсией и илеоколоноскопии, а также гинекологического обследования женщин в пременопаузе.

При болезни Крона КЭ показана как стартовый метод диагностики для исключения поражения тонкой кишки при негативной илеоколоноскопии и отсутствии признаков кишечной обструкции. Не рекомендуется проведение рутинного радиологического обследования или использование пробной капсулы у пациентов с подозрением на болезнь Крона при отсутствии признаков кишечной непроходимости. При наличии признаков кишечной непроходимости или доказанном стенозе на любом уровне ЖКТ перед использованием

КЭ рекомендуется проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии. В случае заподозренной болезни Крона в результате радиологического исследования и технически невозможной илеоколоноскопии рекомендуется проведение ДБЭ с биопсией. КЭ также рекомендована пациентам с болезнью Крона с целью мониторинга заживления слизистой.

При подозрении на целиакию ESGE не рекомендует КЭ как стартовый метод диагностики, но предлагает его при невозможности подтверждения диагноза с помощью стандартных методик (результатов биопсии и лабораторных исследований). Целесообразность проведения КЭ для оценки ответа на безглютеновую диету остается дискутабельной. Несомненным преимуществом этого исследования является раннее выявление лимфомы у пациентов с длительным анамнезом заболевания.

С участием докладчика было проведено клиническое обследование 495 пациентов (средний возраст 42 года) с использованием системы КЭ ОМОН1. Структура диагностированных патологий была следующей: хронический энтерит без атрофии ворсинок – 27,2%, хронический энтерит с атрофией ворсинок – 12,3%, болезнь Крона тонкой кишки – 17,3%, болезнь Крона тонкой и толстой кишки – 8,3%, сосудистые мальформации тонкой кишки – 6,8%, язвы тощей и подвздошной кишки – 6,7%, опухоли тонкой кишки – 5,8%, полипы тонкой кишки – 3,2%, целиакия – 1,5%, кишечное кровотечение с неуточненной локализацией – 0,8%, метастазы в тонкую кишку – 0,3%.

В ближайшем будущем будет доступна система ОМОН2 с меньшим размером капсулы, компактным записывающим устройством и рядом технических новшеств.

Таким образом, КЭ должна использоваться как стартовая методика в диагностике патологий тонкой кишки в связи с ее неинвазивностью, хорошей переносимостью и возможностью осмотра всей тонкой кишки. Методы инвазивной энтероскопии должны применяться после негативных результатов КЭ только у пациентов с высокой вероятностью заболеваний тонкого кишечника.



Особенности проведения ДБЭ представил хирург-проктолог Киевской областной клинической больницы №1 Сергей Петрович Задорный. Он напомнил, что ДБЭ – инструментальный метод исследования тонкой кишки с помощью специального двухбаллонного энтероскопа с гибким тубусом, продвижению которого способствует поочередное надувание и сдувание зафиксированных на нем баллонов. Преимуществом ДБЭ является более высокая,

в отличие от колоноскопа, маневренность, что позволяет осуществить ретрофлексию.

Показания к выполнению ДБЭ включают:

- подозрение на наличие кровотечения из тонкой кишки (с возможностью его эндоскопической остановки);
- подозрение на опухоли тонкой кишки (с возможностью биопсии);
- воспалительные заболевания тонкой кишки, уточнение диагноза при болезни Крона;
- диффузные полипозы с целью эндоскопической полипэктомии.

Согласно европейским и американским рекомендациям, ДБЭ выполняется только при наличии показаний к ней после КЭ в связи с некоторой травматичностью обследования, необходимостью общего обезболивания и невозможностью проведения тотальной энтероскопии у некоторых пациентов по техническим причинам. Однако при баллонной дилатации стриктур тонкой кишки, заболеваниях оперированного желудка и извлечении инородных тел в предварительном проведении КЭ нет необходимости.

В клиническом исследовании с участием 17 пациентов результаты КЭ коррелировали с результатами ДБЭ в 76,4% случаев. Диагностическая ценность обследования – 82,3%. В 6 случаях была выявлена болезнь Крона, в 1 – лейомиома, у 2 пациентов диагностирована целиакия, у 1 – липома, у 1 – аденоматозный полип. Было констатировано 2 случая геморрагической энтеропатии, у 1 пациентки – синдром Пейтца – Егерса, также проведена эндоскопическая полипэктомия. У 3 пациентов с подозрением на подслизистое образование диагноз не подтвердился.

Таким образом, ДБЭ является эффективным методом диагностики патологий тонкой кишки. В большинстве случаев она может быть рекомендована после предварительного проведения КЭ, если выявленные патологические изменения нуждаются в биопсии или терапевтическом вмешательстве.

В представленных докладах были озвучены актуальные вопросы современной эндоскопии, проанализированы и представлены результаты украинских и зарубежных клинических исследований. Работа секции привлекла внимание медицинского сообщества к роли современных эндоскопических методов в ранней диагностике и профилактике онкологических заболеваний, а также возможностям малоинвазивной хирургии раннего рака и предопухолевых новообразований толстой кишки. Участники секции подчеркнули необходимость разработки и широкого внедрения в Украине скрининговых программ.

Подготовила Мария Стафейчук

Тестостерон и рак предстательной железы: современный взгляд на проблему

В настоящее время «андрогенная» гипотеза возникновения злокачественных заболеваний предстательной железы серьезно оспаривается. В последние годы появляется все больше научных данных, свидетельствующих об отсутствии прямой связи между высоким уровнем тестостерона и раком предстательной железы (РПЖ). Показано, что у мужчин высокий уровень тестостерона в организме не является фактором риска РПЖ, а низкий уровень тестостерона не предупреждает появления этого заболевания. В результате предложена новая концепция развития РПЖ – модель насыщения.

По данным Национального онкологического регистра за 2015 г., РПЖ занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости в Украине. В европейских странах распространенность РПЖ достигает 14%. Несмотря на высокие показатели заболеваемости и смертности, патогенетические механизмы развития и прогрессирования РПЖ еще не до конца изучены.

Андрогены – класс половых стероидных гормонов, которые стимулируют и контролируют развитие мужских половых признаков, рост и функцию предстательной железы (ПЖ). Наиболее распространены андрогенными гормонами в организме мужчин являются тестостерон и его производное дигидротестостерон (ДГТ). Примерно 90% тестостерона вырабатывается клетками Лейдига в семенниках и 10% – надпочечниками. Являясь основным эффекторным андрогеном, ДГТ преобразуется из тестостерона с помощью 5 α -редуктазы и становится биологически активным путем формирования комплекса андроген–рецептор, который в свою очередь перемещается из цитоплазмы в ядро клетки, где активирует транскрипцию различных генов-мишеней [3].

Еще W. Kutscher и H. Wolbergs (1935) обнаружили, что в ткани ПЖ человека кислая фосфатаза присутствует в более высоких концентрациях, чем в любой другой ткани организма. Эти данные позволили С. Huggins и С.V. Hodges продолжить изучение влияния гормонов на развитие РПЖ. Они продемонстрировали, что активность кислой фосфатазы в сыворотке крови значительно снижалась у мужчин с метастатическим РПЖ после проведения орхиэктомии или при использовании в терапии эстронов, которые, как известно, уменьшают секрецию тестостерона. Проведенные исследования позволили им в 1941 г. прийти к следующим выводам:

- развитие РПЖ тесно связано с андрогенной активностью;
- метастатический РПЖ ингибируется элиминацией андрогенов;
- ускорение формирования и прогрессирование РПЖ наблюдаются при повышении уровня андрогенов, в частности, при парентеральном введении тестостерона.

Результаты этих исследований легли в основу соответствующих методов лечения РПЖ: двусторонней орхиэктомии и андрогенной депривационной терапии (АДТ), эффективность которых не вызывает сомнений. В многочисленных исследованиях эти методы обеспечивали резкое снижение уровня простатического специфического антигена (ПСА) и в большинстве случаев – клиническую регрессию заболевания.

В 1966 г. С. Huggins был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины за установление механизмов развития и прогрессирования РПЖ и исследование эффективности АДТ. Результаты исследований, проведенных С. Huggins, а также неверно интерпретированный анализ ряда клинических случаев сформировали аксиоматическое убеждение о том, что применение экзогенных андрогенов противопоказано у мужчин с РПЖ. Это мнение существует на протяжении 70 лет [1].

Дефицит тестостерона

Дефицит тестостерона (ДТ) встречается у каждого четвертого мужчины в возрасте >50 лет и отрицательно сказывается на состоянии здоровья и качестве жизни. К основным клиническим проявлениям ДТ относятся: снижение либидо, эректильная дисфункция, ухудшение настроения, усталость, анемия, уменьшение мышечной и увеличение жировой массы, снижение минеральной плотности костной ткани. Частота развития ДТ увеличивается с возрастом.

Использование экзогенных андрогенов все еще ограничено. В то же время современное понимание проблемы ДТ и его негативных последствий, а также положительных эффектов заместительной гормональной терапии привело к необходимости научной переоценки рисков, связанных с терапией тестостероном, в том числе у пациентов с РПЖ [1].

В историческом аспекте андрогенная гипотеза предполагает прямую зависимость между уровнем сывороточных андрогенов и ростом опухолевых клеток в ПЖ. Однако сегодня эта гипотеза оспаривается.

Во-первых, не обнаружена связь между уровнем тестостерона в сыворотке крови и размером ПЖ или уровнем ПСА. Во-вторых, введение тестостерона в высоких дозах здоровым добровольцам в течение 9 мес не приводило к изменению объема железы и росту уровня ПСА в сыворотке крови. В-третьих, большие проспективные исследования не показали связи между уровнем эндогенного тестостерона в сыворотке крови и риском развития РПЖ. Тем не менее многие врачи по-прежнему настроенно относятся к терапии тестостероном, опасаясь вызвать развитие РПЖ у здоровых мужчин с ДТ либо привести к развитию рецидива или быстрому прогрессированию РПЖ.

Модель насыщения

В 2006 г. A. Morgentaler впервые предложена модель насыщения, которая объясняет два различных и, казалось бы, противоречивых наблюдения. С одной стороны, доброкачественные и злокачественные ткани ПЖ нечувствительны к изменению уровня андрогенов в сыворотке в пределах диапазона их нормальной концентрации, а с другой – этот орган проявляет исключительную чувствительность к изменению уровня андрогенов при низких их концентрациях.

Модель насыщения устраняет кажущийся парадокс. Она описывает, что способность андрогенов стимулировать образование опухолевых клеток ограничена, когда клетки ПЖ «насыщены тестостероном», причем дальнейшее увеличение его концентрации в крови не оказывает существенного влияния на данный орган.

Точка насыщения андрогенных рецепторов в ткани ПЖ, когда отмечается максимальное сродство рецепторов с гормоном, *in vitro* составляет 4 нмоль/л

(приблизительно 120 нг/дл). В клинической практике точка насыщения определяется на уровне около 8 нмоль/л (240 нг/дл). Различия связаны с особенностями метаболизма и взаимодействия гормона с другими молекулами.

L.S. Marks и соавт. (2006) выявили, что концентрации андрогенов в простатической ткани остаются неизменными на фоне терапии тестостероном, несмотря на значительное увеличение тестостерона в сыворотке. По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, терапия тестостероном не оказала никакого влияния на гистологию ткани ПЖ, уровень биомаркеров, экспрессию генов, частоту онкологической заболеваемости. Несмотря на то что уровень гормонов в крови экспериментальной группы вырос, их содержание в железе почти не изменилось и оставалось близким к аналогичному показателю контрольной группы. Более того, тестостерон не изменил даже уровень ПСА. Таким образом, при насыщении клеток ПЖ тестостероном дальнейшее увеличение его концентрации в крови не имеет никакого значения для железы.

В исследовании TRiUS, проведенном в 2011 г., у мужчин с исходной концентрацией тестостерона выше 250 нг/дл не показано увеличения уровня ПСА. Аналогичным образом, в другом проспективном плацебо-контролируемом исследовании, которое длилось 6 мес, увеличение ПСА было замечено у мужчин с исходным уровнем тестостерона <250 нг/дл, в то время как у мужчин с исходным уровнем тестостерона >250 нг/дл этого не наблюдалось. Наконец, G. Rastrelli и соавт. (2013) смогли определить, что точкой насыщения тестостероном для ПСА является уровень 8 нмоль/л (приблизительно 240 нг/дл), при достижении которого андрогены неспособны индуцировать изменения в клетках ПЖ.

Сигнальный путь андрогенных рецепторов (АР) играет важную роль в нормальном развитии и гомеостазе ПЖ. При достижении пороговых значений тестостерона могут изменяться биохимические и клеточные процессы в АР (регуляция клеточного цикла, адгезия, апоптоз и ремоделирование внеклеточного матрикса), что способно привести к развитию РПЖ. Пороговые значения тестостерона для РПЖ индивидуальны и определяются путем изучения общего количества и характеристик рецепторов в нормальных клетках ПЖ взрослого мужчины. Предполагается, что пороговые значения могут быть выше для лиц, у которых был повышен уровень тестостерона в молодом возрасте.

Изменение уровня тестостерона может привести к изменениям АР на клеточном и молекулярном уровнях, что объясняет возникновение резистентности у пациентов, которые первоначально откликнулись на АДТ. Один из механизмов развития кастрационной резистентности РПЖ – это прогрессирование за счет популяции андроген-независимых клеток. Другим механизмом является гиперэкспрессия андрогенных рецепторов, когда даже сверхмалые концентрации тестостерона приводят к активной клеточной пролиферации. Механизмы, с помощью которых опухолевые клетки избегают андрогенной абляции, могут отличаться от механизмов преобразования нормальных

клеток в раковые и требуют проведения дальнейших исследований [3].

Уровень тестостерона и риск развития РПЖ

Проведенный A.W. Roddam и соавт. в 2008 г. объединенный анализ 18 популяционных исследований с участием 3886 мужчин с РПЖ и 6438 мужчин контрольной группы не обнаружил никакой связи между эндогенными уровнями андрогенов и риском развития РПЖ.

В исследовании REDUCE (n=3255) проведение биопсии через 2 и 4 года наблюдения не показало взаимосвязи между риском РПЖ и уровнем тестостерона (Muller et al., 2012). Таким образом, мужчины с повышенным уровнем эндогенного тестостерона склонны к развитию РПЖ не более, чем мужчины с нормальным уровнем гормона.

В 2005 г. O.M. Calof и соавт. представили данные метаанализа 19 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, согласно которым на фоне терапии тестостероном по сравнению с плацебо не обнаружено статистически значимого увеличения заболеваемости РПЖ. Кроме того, R. Shabsigh и соавт. (2009) опубликовали систематический обзор 11 исследований, который не выявил увеличения риска развития рака на фоне терапии тестостероном. В двух других популяционных исследованиях (A. Kaplan и J.C. Hu, 2013, J. Baillargeon et al., 2015) было показано, что предшествующее использование тестостерона не предрасполагает к ухудшению течения РПЖ [1, 2].

В совокупности эти данные говорят о том, что ни высокий уровень эндогенного тестостерона, ни применение экзогенных андрогенов не повышают риска развития РПЖ. И наоборот, риск развития этого заболевания повышен у мужчин с низким уровнем эндогенных андрогенов.

Терапия тестостероном у мужчин с РПЖ

Начиная с 2000-х годов происходит переосмысление роли тестостерона в патогенезе различных заболеваний у мужчин, в том числе и РПЖ. Понимание отрицательных последствий ДТ для здоровья и качества жизни пошатнуло устоявшееся убеждение о том, что тестостерон сам по себе вызывает развитие и прогрессирование РПЖ, позволяя расширить терапевтические возможности для пациентов с ДТ с ранее леченным РПЖ.

J.M. Kaufman и R.J. Graydon в 2004 г. первыми опубликовали результаты исследования серии случаев с участием пациентов после радикальной простатэктомии (РПЭ), получавших тестостерон. Средний период наблюдения составил 24 мес, максимальный – 12 лет. У всех 7 пациентов не было зарегистрировано рецидива, кроме того, рост ПСА не был обнаружен после введения тестостерона в послеоперативном периоде.

Аналогичным образом в 2005 г. P.K. Agarwal и M.J. Oefelein сообщили о 10 мужчинах из группы РПЖ среднего риска, у которых рост ПСА не определялся после проведенной РПЭ с последующей терапией тестостероном. Среднее время наблюдения составило 19 мес.

A.W. Pastuszak и соавт. в 2013 г. опубликовали результаты наблюдений за 103 мужчинами с гипогонадизмом, которым ранее была проведена РПЭ и назначена терапия тестостероном. Пациенты первой группы получали тестостерон, второй – плацебо.

При медиане наблюдения 27,5 мес статистически значимое увеличение ПСА было отмечено в группе лечения, и хотя в контрольной группе этого не наблюдалось, рецидивы РПЖ чаще возникали именно в контрольной группе.

В 2014 г. F.G. Balbontin и соавт. опубликовали данные о больных РПЖ, получавших брахитерапию. Ни у одного из 20 пациентов при медиане наблюдения 2,5 года не было диагностировано рецидива на фоне гормонотерапии. Интересно, что средний уровень ПСА на фоне терапии тестостероном снизился с 0,07 до 0,01 нг/мл.

Наблюдение в течение 30 мес за 13 мужчинами с РПЖ низкого и среднего риска, получавшими терапию тестостероном после брахитерапии или дистанционной лучевой терапии, не показало рецидивов заболевания (A.W. Pastuszak et al., 2013).

В 2015 г. A.L. Kaplan и соавт. представили данные ретроспективного анализа пациентов, получавших терапию тестостероном после диагностирования РПЖ (n=1191). Путем сравнительного анализа отдаленных результатов авторы обнаружили, что использование тестостерона на фоне РПЖ не повлияло на общую и онкоспецифическую смертность или частоту проведения АДТ. При стратификации по стадии, классу заболевания и типу лечения результаты не менялись. Последующее наблюдение показало, что увеличение продолжительности терапии тестостероном у этой группы пациентов не увеличивало смертность или частоту применения АДТ. Хотя изучение эффективности терапии тестостероном у мужчин с ранее не леченным РПЖ не было основной целью ни в одном из этих исследований, результаты носят провокационный характер.

Следует понимать, что данные относительно безопасности терапии тестостероном у мужчин с РПЖ крайне скудны.

В 2014 г. М. Кхера и соавт. предложили критерии отбора для терапии тестостероном пациентов, имеющих РПЖ в анамнезе. Согласно этим критериям, необходимо лабораторное подтверждение ДТ, стабильный уровень ПСА и наличие информированного согласия пациента. Наилучшей группой для применения заместительной гормональной терапии можно считать пациентов с невысоким риском рецидива и прогрессирования РПЖ.

Тестостерон противопоказан пациентам, прошедшим АДТ или орхиэктомию по поводу метастатического РПЖ.

Сегодня существует небольшое количество сообщений о терапии тестостероном у мужчин, находящихся под активным наблюдением по поводу РПЖ. A. Morgentaler и E.L. Rhoden подняли эту тему еще в 2006 г., когда обнаружили, что у 15% мужчин РПЖ выявляется при ПСА ≤ 4 нг/мл. Таким образом, при низком уровне ПСА велика вероятность проведения терапии тестостероном у лиц с имеющимся, но еще не диагностированным РПЖ.

В 2011 г. A. Morgentaler и соавт. сообщили об опыте лечения тестостероном 13 мужчин с ДТ. Медиана наблюдения составляла 30 мес. У 12 пациентов был РПЖ низкого и у 1 – среднего риска, всем мужчинам проводилась биопсия согласно протоколу. Ни в одном из случаев не отмечено прогрессирования заболевания.

Однако в более крупном исследовании (A. Morgentaler et al., 2006) у 345 мужчин при низком уровне сывороточного тестостерона и ПСА < 4 нг/мл частота РПЖ составляла 30%. Риск РПЖ был в 2 раза выше у мужчин с уровнем тестостерона < 250 нг/дл по сравнению с пациентами без ДТ (21 и 12% соответственно).

По результатам исследования E. Garcia-Cruz и соавт. (n=137), у пациентов, которым выполнялась биопсия по поводу подозрения на РПЖ, низкий уровень тестостерона был ассоциирован

с высокими оценками Глисона и риском билатерального распространения опухольного процесса. Как сообщил D. Karamanolakis (2006), высокий показатель соотношения ПСА/тестостерон связан с повышенным риском развития РПЖ у мужчин со средним увеличением ПСА (3-10 нг/мл), а на фоне ДТ даже при уровне ПСА < 4 нг/мл. Эти результаты свидетельствуют о том, что снижение уровня тестостерона ассоциировано с повышенным риском РПЖ независимо от показателей ПСА [2].

Хотя использование терапии тестостероном у мужчин в рамках протокола активного наблюдения может сказаться на безопасности, следует отметить, что низкие концентрации свободного тестостерона были признаны независимым предиктором прогрессирования заболевания. Это было продемонстрировано в исследовании R. Kacker и соавт. с участием 154 мужчин, включенных в протокол активного наблюдения, в котором сравнивалась скорость прогрессирования РПЖ при ДТ. Авторы обнаружили, что скорость прогрессирования, согласно результатам биопсии, была идентичной для пациентов обеих групп (получавших или не получавших экзогенный тестостерон) в течение 3-летнего периода наблюдения. Эти предварительные данные свидетельствуют о том, что уровень тестостерона в сыворотке крови может иметь прогностическое значение в рамках протокола активного наблюдения [1].

Небольшое количество участников и ограниченная продолжительность этих наблюдений не дают возможности оценить общий уровень безопасности терапии тестостероном после лечения РПЖ. Необходимы большие рандомизированные исследования для получения достоверной информации [2].

Нормализация уровня тестостерона. Биполярное лечение андрогенами

Последние данные свидетельствуют о том, что использование терапии тестостероном с целью оптимизации концентрации андрогенов в сыворотке может играть важную роль в борьбе с РПЖ. Низкий уровень тестостерона связан с РПЖ высокой степени злокачественности, и наоборот, у молодых мужчин с высоким уровнем тестостерона РПЖ возникает чрезвычайно редко.

В исследованиях *in vitro* отмечено, что рост клеток тормозится при нормальных уровнях андрогенов. Аналогичным образом, в исследованиях *in vivo* было выявлено, что при воздействии экзогенных андрогенов ингибируется рост адаптированных ксенографтов раковых клеток ПЖ человека.

Изучение андроген-чувствительных клеток линии LNCaP мышей показало, что в отсутствие андрогенов отмечается быстрый рост раковых клеток, а имплантация мышам пеллет тестостерона с достижением супрафизиологических уровней тестостерона приводила к устойчивой регрессии опухоли (C.P. Chuu et al., 2005).

Накопление данных, свидетельствующих о пользе нормализации уровня андрогенов при РПЖ, привело к изучению биполярной андрогенотерапии (БАТ) для лечения кастрационно-резистентного РПЖ, при котором сохраняется экспрессия андрогенных рецепторов несмотря на максимальную абляцию. Как это ни парадоксально, некоторые клетки РПЖ, экспрессирующие андроген-чувствительные рецепторы, могут быть подавлены при воздействии высокого уровня андрогенов. Клетки резистентного РПЖ, приспособившись к низкой концентрации тестостерона за счет повышенной экспрессии андрогенных рецепторов, при высоких дозах тестостерона не способны претерпеть все изменения, необходимые для завершения митоза, и погибают в следующем клеточном цикле. Выжившие клетки РПЖ, имеющие низкие уровни экспрессии рецепторов, могут становиться уязвимыми к последующему снижению

уровня тестостерона и традиционной АДТ. Возможным объяснением этого феномена является то, что высокие уровни андрогенов нарушают синтез ДНК в клетках, приводя к их гибели.

В 2016 г. получены результаты исследований M.T. Schweizer и соавт., изучавших влияние БАТ на гормоночувствительный РПЖ после 6 мес АДТ. В исследование были включены пациенты с бессимптомным гормоночувствительным РПЖ и неметастатическим рецидивом заболевания. После 6-месячной АДТ пациенты с уровнем ПСА < 4 нг/мл продолжали получать чередующиеся 3-месячные циклы БАТ и АДТ. На фоне продолжающейся АДТ пациенты принимали тестостерон ципионат, что позволило ускорить скачок концентрации гормона от кастрационной до супрафизиологической. Первичной конечной точкой было количество пациентов с уровнем ПСА < 4 нг/мл после 18 мес, вторичными конечными точками были рентгенографический ответ на терапию и качество жизни больных.

Первичная конечная точка была достигнута у 59% пациентов. У 8 больных наблюдался объективный ответ на лечение, у 3 отмечено прогрессирование согласно RECIST критериям и у 3 прогрессирование подтверждено рентгенологически. У пациентов, получавших АДТ в течение 6 мес, после первого цикла БАТ улучшилось качество жизни по критериям SF-36, FACT-P и IIEF [4].

Если тестостерон может быть использован для лечения мужчин с РПЖ, это наводит на мысль, что терапия тестостероном при отсутствии остаточной болезни является безопасной. Необходимо изучение молекулярных механизмов, которые помогут выделить группу пациентов для безопасной биполярной андрогенной терапии.

За последнее десятилетие наблюдается существенный сдвиг парадигмы в понимании взаимосвязи между уровнем андрогенов и развитием РПЖ. Показано, что высокие уровни эндогенных андрогенов не увеличивают риск или тяжесть РПЖ, и напротив, низкие концентрации тестостерона связаны с повышенным онкологическим риском. В нескольких исследованиях риск прогрессирования или рецидива РПЖ у мужчин, получавших терапию тестостероном, оказался ниже ожидаемого. Несмотря на это, вопрос о необходимости введения тестостерона мужчинам с РПЖ в анамнезе остается спорным.

Концептуально новая модель насыщения объясняет способность андрогенов стимулировать РПЖ. Она объясняет следующий парадокс: ПЖ исключительно чувствительна к изменениям концентрации тестостерона на кастрационном или докастрационном уровне, в то время как гормональные колебания за пределами точки насыщения на нее не влияют. Становится понятным, почему изменения ПСА значительны при воздействии на тестостерон на грани кастрационного уровня, но едва заметны или вовсе отсутствуют при введении супрафизиологических доз тестостерона здоровым мужчинам [2].

Литература

1. Kaplan Alan L., Hu Jim C., Morgentaler Abraham, Mulhall John P., Schulman Claude C., Montorsi Francesco. Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer, 2016.
2. Khera Mohit, Crawford David, Morales Alvaro, Salonia Andrea, Morgentaler Abraham. A New Era of Testosterone and Prostate Cancer: From Physiology to Clinical Implications, 2013.
3. Xu Xiaohui, Chen Xinguang, Hu Hui, Dailey Amy B., Taylor Brandie D. Current opinion on the role of testosterone in the development of prostate cancer: a dynamic model, 2015.
4. Schweizer M.T. et al. Bipolar Androgen Therapy for Men With Androgen Ablation Naive Prostate Cancer: Results From the Phase II BATMAN Study, 2016.

Подготовила **Екатерина Марушко**

Комментарий специалиста



Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института

рака, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский:

– Проблема гипогонадизма и РПЖ является одной из наиболее обсуждаемых как в научном сообществе, так и в социуме, что обусловлено высокой частотой встречаемости этих заболеваний. Гипогонадизм присутствует у 40% мужчин после 45 лет; РПЖ занимает первое место у пожилых мужчин в структуре онкологической патологии. За последние десятилетия удалось добиться значительных успехов в лечении РПЖ благодаря снижению уровня тестостерона в крови до кастрационного уровня.

С другой стороны, интерес к терапии тестостероном актуален в силу отрицательных физиологических последствий снижения его уровня в организме мужчины. Они хорошо изучены и включают в себя развитие остеопороза, остеопении, нарушение липидного обмена, ухудшение сексуальной функции. Тестостерон обладает иммуномодулирующим действием, в том числе регулирует нейтрофилы и моноциты, положительно влияет на сердечно-сосудистую систему и др.

Главная проблема при ограничении назначения заместительной гормональной терапии тестостероном заключается в отсутствии четких знаний об онкологической безвредности данной терапии для мужчин старше 50 лет. Отсутствие убедительных рандомизированных исследований, показывающих как целесообразность назначения тестостерона, так и ее отсутствие, сдерживает клиницистов при его использовании и введении данной терапии в стандарты лечения. Сегодня нет единого представления о необходимых клинических признаках и лабораторных показателях, которые указывают на наличие гипогонадизма и необходимость его лечения.

В свете имеющихся данных терапия тестостероном может быть использована при лечении гипогонадизма и для улучшения качества жизни у мужчин с низким риском развития РПЖ.

Сегодня мы ищем пути профилактики РПЖ. Считается, что витамин E и селен уменьшают риск развития РПЖ. Когда же начали прицельно изучать этот вопрос в рандомизированных исследованиях, выяснилось, что эти вещества во многих случаях, наоборот, приводили к повышению риска заболевания.

Интересными и важными являются данные об эффективности финастерид в качестве средства профилактики РПЖ. Финастерид блокирует превращение тестостерона в дигидротестостерон, который, являясь основным эффекторным андрогеном, обладает наибольшей активностью. Было проведено масштабное рандомизированное исследование PCPT, в котором мужчины старше 50 лет с отсутствием изменений в предстательной железе, подозрительные в отношении РПЖ, получали финастерид или плацебо. По результатам этого исследования блокирование превращения тестостерона в дигидротестостерон снижает риск развития РПЖ на 25%.

Кроме того, что у нас появляется возможность провести профилактику развития РПЖ, финастерид показал выраженную эффективность в терапии аденомы предстательной железы, что дополнительно оправдывает применение этого препарата.

В нашей стране РПЖ на поздних стадиях диагностируется в 50% случаев. Поскольку (по зарубежным данным) скрининг РПЖ более эффективен, чем скрининг рака молочной железы или шейки матки, очень важной задачей является его внедрение на государственном уровне.

Онкологическая патология и сахарный диабет

В последние годы наблюдается значительный рост заболеваемости как сахарным диабетом (СД), так и онкологической патологией. Проблема сочетания этих двух важнейших причин смертности и инвалидизации населения вызывает серьезную озабоченность ученых и практических врачей.

Диабет как фактор онкологического риска

Необходимость изучения диабета как фактора онкологического риска является актуальной задачей. Лица, страдающие СД, в большей степени предрасположены к развитию ряда злокачественных новообразований, таких как рак печени, поджелудочной железы, колоректальный рак и рак тела матки (S.J. Janket et al., 2003). В отношении некоторых других локализаций — рака грудной железы (РГЖ), яичника, почки и бронхокарциномы — в опубликованных данных указывается на наличие умеренной положительной взаимосвязи с СД, но отрицаются какие-либо четкие закономерности. При раке предстательной железы (РПЖ) в многочисленных исследованиях обнаружены инверсные взаимоотношения с диабетом, а именно, риск развития РПЖ оказывается тем ниже, чем больше лет прошло с момента выявления диабета (C. Rodrigues, 2005). При СД происходит накопление продуктов углеводного обмена (например, метилглиоксаля), обладающих антипролиферативным действием, а также изменяется метаболизм стероидных гормонов (увеличивается соотношение эстрогены/андрогены), чем, возможно, определяется уменьшение риска РПЖ при продолжительном диабете. В то же время гиперинсулинемия сочетается с более агрессивным течением РПЖ. В исследовании R.M. Joentausta и соавт. (2016) показано, что у мужчин с СД выявляется РПЖ более высокой степени злокачественности при более низких уровнях простатического специфического антигена, чем у пациентов с нормальным уровнем гликемии.

Ряд авторов указывают, что нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) более распространена у онкологических больных, чем явный СД, и более опасна как фактор онкологического риска.

Одной из форм НТГ является гестационный диабет, имеющий самостоятельное значение как фактор повышенного онкологического риска (S.I. Dawson, 2004). Количественные закономерности между потенциальной опасностью развития злокачественных новообразований и вариантом нарушения углеводного обмена могут быть представлены формулой «НТГ ≥ СД 2 типа > гестационный диабет > СД 1 типа».

По наблюдениям многих исследователей, соотношение между количеством случаев обнаруженного ранее и впервые выявленного СД среди онкологических больных составляет примерно 4-5:1, что свидетельствует как о роли стресса, связанного с поступлением в онкологический стационар, так и об известной эндокринологом гиподиагностике диабета 2 типа (И.И. Дедов, 2003).

Ожирение и СД являются важными факторами риска развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Резистентность к инсулину, изменение уровней адипокинов, особенно лептина и адипонектина, окислительный стресс и воспаление могут играть определенную роль в возникновении этого заболевания. Рецептор γ , активирующий пролиферацию пероксисом, является ключевым регулятором дифференцировки адипоцитов, регулирует продукцию и секрецию инсулина и адипокина, способен модулировать процесс воспаления и сегодня рассматривается в качестве перспективной мишени для терапевтического воздействия у пациентов с ожирением и больных СД (S. Polvani et al., 2016).

Обобщены результаты масштабного исследования (V. Carstensen et al., 2016), в котором изучались закономерности развития и течения 9000 видов онкологических заболеваний у пациентов с СД 1 типа, данные о которых содержались в соответствующих общенациональных регистрах 5 стран: Австралии (2000-2008), Дании (1995-2014), Финляндии (1972-2012), Шотландии (1995-2012), Швеции (1987-2012). Для оценки соотношения рисков онкологической заболеваемости в целом и опухолей отдельных локализаций авторы изучили

связь между количеством случаев рака разных локализаций, учитывая возраст пациентов и период наблюдения. У лиц с СД 1 типа (средний возраст — 51,1 года) зафиксировано 9149 случаев рака. Относительный риск (ОР) увеличивался при раке желудка (ОР 1,23 и 1,78 у мужчин и женщин соответственно), печени (ОР 2 и 1,55), поджелудочной железы (ОР 1,53 и 1,25), эндометрия (ОР 1,42) и почечноклеточном раке (ОР 1,3 и 1,47). Снижение риска зафиксировано для опухолей предстательной и грудной железы (ОР 0,56 и 0,9 соответственно); доверительный интервал (ДИ) 95%.

В целом наличие СД 1 типа напрямую взаимосвязано с развитием ряда распространенных онкологических заболеваний, тяжесть которых зависит от длительности течения диабета.

Кроме гормонально-метаболических изменений (включая и стероидную составляющую) при СД наблюдается угнетение иммунологической реактивности и противоопухолевой резистентности, происходит существенное повреждение ДНК (как ядерной, так и митохондриальной). Диабет влияет на процессы опухолевого ангиогенеза и метастазирования. Все эти данные позволили прийти к выводу, что особенности течения онкологических заболеваний у пациентов с СД требуют тщательного изучения.

Многие авторы указывают на целесообразность поиска связи между риском развития злокачественных новообразований и полиморфизмом генов, ассоциированных с продукцией инсулина, чувствительностью к нему и переходом от НТГ к диабету (например, гены *PPAR γ* , гены субстратов рецепторов инсулина (*IRS*), рецепторов лептина, фактора некроза опухоли, *IL-6* и т.д.). Аллельный полиморфизм присущ и ряду генов, контролирующих процесс образования активных форм кислорода (АФК) и окислительного стресса (P. Mohanty et al., 2000). Как известно, глюкоза характеризуется двойственностью функций: способностью стимулировать секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы, с одной стороны, и токсическими эффектами, в том числе связанными с АФК, — с другой. Так, реактивная гипергликемия способна индуцировать образование АФК, накопление которых приводит к повреждению ДНК и митохондриального аппарата клеток (E. Ferrannini et al., 2005).

Эффективность противоопухолевого лечения при сопутствующем диабете

Для больных СД нет противопоказаний к специфическим онкологическим обследованиям. Исключение составляет позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), проведение которой запрещено при гипер- и гипогликемии. Вводимый при ПЭТ радиофармпрепарат содержит глюкозу и может спровоцировать критическое состояние у больных СД, вплоть до гипергликемической комы. Допустимая верхняя граница глюкозы крови для проведения ПЭТ составляет около 8 ммоль/л. При гипогликемии проведение ПЭТ бесполезно: в условиях глюкозного голодания радиофармпрепарат будет поглощаться не только опухолью, но и здоровыми тканями. Кроме того, сообщалось, что в случае гипергликемии ПЭТ может чаще давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Противоопухолевая эффективность многих методов онкологического лечения несколько снижается при сопутствующем диабете или сопровождается повышенным риском осложнений. Кроме того, диабет индуцирует дополнительную коморбидность, ассоциированную с нарушениями углеводного обмена, включая сердечно-сосудистые нарушения и патологию почек. В целом наличие СД может рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза, обеспечивающий дополнительное снижение выживаемости у онкологических больных.

Показано достоверное снижение эффективности лечения и 5-летней выживаемости при раке толстой кишки (J.A. Meyerhardt et al., 2003) и гепатоцеллюлярной карциноме (T.I. Huo et al., 2004); достоверно повышен риск смерти при раке тела матки (A.R. Folsom et al., 2004). В итальянском ретроспективном когортном исследовании с участием 715 мужчин с РПЖ при медиане наблюдения 11,6 года показано, что СД и другие нарушения обмена веществ неблагоприятно влияют на выживаемость пациентов с РПЖ, в том числе повышают риск смерти от любых причин (J. Polesel et al., 2016).

Гормональная терапия

Рецепторный фенотип новообразований у больных СД не всегда демонстрирует признаки гормонозависимости, а реакция на гормонотерапевтические средства менее благоприятна. Установлено, что метаболизм тамоксифена при СД существенно не меняется, но риск рецидивов РГЖ в данной ситуации более высок, чем у больных, получающих тамоксифен и не страдающих диабетом (E.Y. Song et al., 2000). На фоне СД усиливается нежелательное влияние тамоксифена на гиперпластические процессы в эндометрии (В.Ф. Семиглазов и др., 2014). Некоторые авторы указывают, что при РГЖ у женщин с диабетом и сохраненным менструальным циклом чаще, чем у пациенток без диабета, обнаруживаются новообразования, лишённые рецепторов прогестерона (опухоли с фенотипом ЭР+ПР-) (Л.М. Берштейн и др., 2005). По данным 5-летнего проспективного наблюдения, наличие инсулинорезистентности и гиперинсулинемия при РГЖ повышают риск рецидивов и смерти (P.J. Goodwin et al., 2002).

Лучевая терапия

Лучевая терапия — один из потенциальных модификаторов углеводного обмена, поэтому необходима дополнительная осторожность при лечении пациентов с СД этим методом. Наличие СД приводит к увеличению длительности катетеризации после завершения брахитерапии при РПЖ, способствует задержке мочи (J. Vucci et al., 2002).

Для определения прогностического значения СД у пациентов с первичной карциномой носоглотки, которые получили интенсивную лучевую терапию, был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 1489 пациентов. Отдельно анализировались больные с СД (5,4%), преддиабетическим состоянием (11,3%) и нормальными показателями гликемии (83,3%). Многофакторный анализ не установил, что СД является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с карциномой носоглотки, получивших лучевую терапию. Однако у таких пациентов следует провести коррекцию ассоциированной с гипергликемией гиперлипидемии — триглицериды и холестерин липопротеинов низкой плотности оказались независимыми прогностическими факторами (H. Peng et al., 2016).

Хирургическое лечение

В целом наличие СД любого типа у онкологических пациентов связано с большей частотой послеоперационных осложнений и удлинением периода реабилитации. В послеоперационном периоде у онкологических больных возможно развитие критических состояний, устранение которых может потребовать продолжительного времени. Как в остром периоде, так и при переходе таких состояний в хроническую фазу высока вероятность неблагоприятных исходов лечения, риск которых дополнительно возрастает при исходном наличии у пациента гипергликемии или ее развитии вследствие проводимого лечения.

Если ранее стресс-гипергликемии приписывалась определенная положительная роль (увеличение энергетического обеспечения жизненно важных органов), то современный подход требует обязательного достижения у пациента нормогликемии как необходимого условия для оптимизации результатов хирургического лечения рака.

Популяционное исследование, в котором изучалась связь между эффективностью контроля СД и результатами цистэктомии у пациентов с раком мочевого пузыря, показало, что больные с неконтролируемым СД более подвержены возникновению послеоперационных осложнений, чем при успешном его контроле (I. Faiena et al., 2016).

В исследовании R.M. Joentausta и соавт. (2016) показано, что наличие диабета у больных с РПЖ в краткосрочной перспективе не оказывает заметного влияния на показатели онкологической выживаемости. Риск рецидива РПЖ или смерти после простатэктомии не увеличивался на фоне противодиабетического лечения. Исключение составили лица, прекратившие использование противодиабетических препаратов в период наблюдения: у них обнаружено достоверное повышение риска смерти (ОР 4,67; 95% ДИ 1,69-12,91).

Предоперационное использование противодиабетических препаратов в этом исследовании не было ассоциировано с повышением риска рецидива РПЖ, но риск смерти от любых причин в целом был повышен среди лиц, принимающих противодиабетические препараты (ОР 1,81; 95% ДИ 1,03-3,19). Риск рецидива не был связан с количеством, длительностью или интенсивностью противодиабетического лечения, но риск смерти увеличивался в зависимости от продолжительности терапии СД. По сравнению с другими сахароснижающими препаратами, риск биохимического рецидива или смерти не был значительно повышен среди лиц, получающих метформин (ОР 1,48; 95% ДИ 0,66-3,33 и ОР 1,53; 95% ДИ 0,57-4,08 соответственно), без достоверной связи с дозой метформина или продолжительностью его приема (R.M. Joentausta et al., 2016).

Химиотерапия и кортикостероиды

Необходима ли модификация противоопухолевой химиотерапии (ХТ) у пациентов с сопутствующим диабетом? Обсуждение этого вопроса продолжается. В целом при отсутствии декомпенсации диабета и серьезных его осложнений не рекомендуется вносить изменения в стандартные режимы ХТ, поскольку снижение доз цитостатиков чревато снижением эффективности противоопухолевого лечения. В среднем оптимальное ограничение роста опухоли достигается при введении больному не менее 85% от запланированной дозы препарата. Однако химиопрепараты или их метаболиты, которые экскретируются через почки, могут усиливать уже существующую диабетическую нефропатию (например, производные платины), обладают кардиотоксичностью (антрациклины) или вызывают нейропатию (производные платины, таксаны, винкалалоиды), что диктует необходимость уменьшения доз. Если дозы цитостатиков своевременно не корректируются, развиваются обострения диабетических осложнений (L.C. Richardson, 2005). Некоторые осложнения, присущие ХТ и не свойственные диабету (лейко- или тромбоцитопения, диарея и т.д.), наблюдаются у больных СД в более серьезной форме.

Лечение онкологических заболеваний может стимулировать гипергликемию. Индуцирующим фактором в этом случае является самостоятельное или сочетанное с ХТ использование кортикостероидов, иногда приводящее к стероидному диабету. Последний требует инициации либо интенсификации инсулинотерапии.

Пациенты с СД нуждаются в тщательном контроле сопровождающей терапии кортикостероидами; необходимо учитывать тип стероида, способ его введения, длительность приема и суммарную дозу препарата. Так, часто в комбинации с ХТ применяются большие дозы дексаметазона (как основного средства профилактики тошноты и рвоты), который влияет на углеводный обмен. В пилотном исследовании Y. Jeong и соавт. (2016) оценивали частоту развития стероидного диабета после применения дексаметазона у онкологических пациентов, получавших ХТ. В это исследование в период с января 2012 по ноябрь 2013 г. был включен 101 пациент без СД в анамнезе. Устойчивость к инсулину исходно наблюдалась у 45% пациентов, у 17% развился стероид-индуцированный диабет на 3-й или 6-й месяц после начала применения ХТ

и дексаметазона как противорвотного средства. Многофакторный анализ показал связь стероидного диабета с кумулятивной дозой дексаметазона ($p=0,049$). Авторы исследования полагают, что стероидный диабет после длительной противорвотной терапии дексаметазоном развивается примерно у 20% онкологических пациентов, у которых ранее его не было. Особенно важно учитывать этот риск при лечении пациентов, которые получают высокие дозы дексаметазона (Y. Jeong et al., 2016).

Биологическая терапия

Известно, что при лечении трастузумабом больных РГЖ сочетание СД 2 типа с гиперлипидемией и курением является фактором риска кардиопатии. Антитела к VEGF (бевацизумаб) у некоторых больных СД способствуют развитию артериальной гипертензии и протеинурии, а также могут усиливать почечную недостаточность, связанную с диабетом (V. Voinge et al., 2005). Необходимо тщательное изучение особенностей воздействия на организм больных диабетом иммуноонкологических препаратов из класса ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1.

Терапия диабета и рак

Терапевтический подход, ориентированный на нормогликемию, должен применяться по отношению к онкологическим больным, страдающим СД, на всех этапах заболевания, начиная с амбулаторного периода и поступления в стационар. Важен тщательный контроль гликемии в предоперационном и послеоперационном периодах, во время хирургического вмешательства, при проведении химио-, лучевой, гормонотерапии и сопровождающей терапии кортикостероидами.

В целом наличие диабета у онкологических больных является неблагоприятным прогностическим фактором, такие пациенты требуют повышенного внимания и тщательного контроля гликемии. Определенный оптимизм внушают данные о возможном противоопухолевом эффекте лекарственных препаратов, применяющихся при диабете.

Установлено, что применение противодиабетических бигуанидов (метформина) оказывает профилактический либо противоопухолевый эффект, а также может усиливать реакцию опухоли на лучевую терапию при наличии нескольких опухолевых очагов. Так, изучалось влияние метформина на эффективность лучевой терапии при раке прямой кишки. В рамках исследования 543 пациента были распределены в три группы: пациенты с диабетом, принимающие метформин, больные, не принимающие метформин, и лица, не страдающие СД. Многофакторный анализ показал, что терапия метформином ассоциировалась с более выраженной реакцией опухоли на лучевую терапию у пациентов с СД (B. Oh et al., 2016).

Один из противоопухолевых механизмов метформина может быть связан с подавлением экспрессии и транскрипционной активности. Было показано, что

метформин ингибирует белок и матричную РНК ER- α , причем как в присутствии, так и при отсутствии эстрогена. В результате метформин в большей степени ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, чем тамоксифен. Исследовалось противоопухолевое воздействие метформина на клеточные линии гормон-рецептор-положительного и тамоксифен-резистентного РГЖ; непосредственной целью исследования было изучение влияния метформина на экспрессию эстрогеновых рецепторов α (ER- α) и пути передачи сигнала через них (J. Kim, J. Lee, S. Sang et al., 2016).

Метформин может рассматриваться в качестве эффективного терапевтического средства для лечения РГЖ, экспрессирующего ER- α . Особый интерес вызывает терапевтический потенциал метформина при тамоксифен-резистентном РГЖ.

Метформин, применяемый перорально, потенциально способен оказывать онкопрофилактическое действие. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании III фазы (T. Higurashi et al., 2016) изучалась роль метформина в химиопрофилактике метакронного колоректального рака, аденом или полипов кишечника. Пациенты были рандомизированы в группы 1:1 и получали метформин в дозе 250 мг или плацебо. Испытание показало, что введение низких доз метформина в течение одного года лицам без диабета было безопасным. Низкие дозы метформина снижали распространенность и количество метакронных аденом или полипов после полипэктомии. Таким образом, метформин может играть значимую роль в химиопрофилактике колоректального рака, в том числе среди лиц, не страдающих СД. Но для окончательных выводов необходимы крупные долгосрочные исследования (T. Higurashi et al., 2016).

Недавно получены данные о том, что метформин оказывает воздействие на клеточный профиль микро-РНК. Противоопухолевая активность метформина опосредуется через прямое регулирование микро-РНК; дополнительно этот препарат модулирует активность нескольких генов в метаболических или преонкогенетических сигнальных путях. Дальнейшее исследование по вопросу регулирования микро-РНК с помощью метформина способно привести к появлению новых терапевтических стратегий (J. Zhou, B. Xu, L. Li, 2016). Не наблюдалось тенденции к кумулятивному эффекту при использовании метформина (R.M. Joentausta et al., 2016). Сегодня во всем мире одновременно проводится множество исследований, посвященных изучению потенциала метформина при онкологических заболеваниях.

Список литературы находится в редакции.

Подготовили **Снежана Галустова** и **Катерина Котенко**

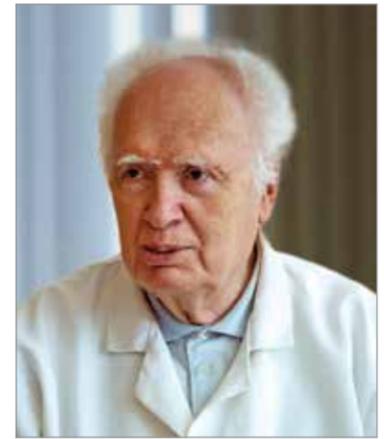
КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Сам по себе СД не всегда повышает риск развития онкологического заболевания, но значимость изучения взаимосвязи между диабетом и клиническими проявлениями онкологических заболеваний очевидна.
- Целесообразно рассматривать и изучать СД как фактор риска развития опухолей определенных локализаций и основание для повышенной онкологической настороженности.
- Учитывая проблему гиподиагностики СД и высокую частоту сообщений о выявлении СД одновременно с онкологическим заболеванием, необходимо тщательное обследование онкологических больных на предмет СД или преддиабетического состояния.
- Для онкологических больных с сопутствующим диабетом важны тщательный контроль гликемии на протяжении всех этапов онкологического лечения, подключение диабетолога к работе междисциплинарной команды специалистов, планирующих и осуществляющих лечение онкологического пациента.
- После завершения онкологического лечения диагностика гипергликемии должна проводиться не только у больных СД, но и у лиц без диабета – учитывая, что среди людей, переживших онкологическое заболевание, риск возникновения СД существенно превышает таковой в общей популяции.
- Очень важно дальнейшее изучение взаимосвязей диабета и рака на клеточном и молекулярном уровнях, поиск новых возможностей профилактического и терапевтического воздействия, а также путей оптимизации противоопухолевого лечения при сопутствующем СД и исследование антинеопластического потенциала противодиабетических препаратов.

Углубленное изучение и разработка этих вопросов тем более важны, если учитывать растущую заболеваемость диабетом и глобальные масштабы проблемы диабета: ожидается, что к 2025 году эпидемия СД охватит более 300 млн человек во всем мире.

Д.Ф. Глузман, д. мед. н., профессор; Л.М. Скляренко, д. мед. н.; Т.С. Ивановская, к. биол. н.; С.В. Коваль, к. биол. н.; М.П. Завелевич, к. биол. н.; Н.И. Украинская, А.С. Полищук, М.С. Швыдка, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Классификация ВОЗ В-клеточных опухолей лимфоидной ткани (пересмотр 2016 г.)



Д.Ф. Глузман

Классификация ВОЗ 2016 г. включает разделы, посвященные лимфоидным новообразованиям из зрелых В- и Т-клеток и клеток — естественных киллеров (ЕК-клеток), гистологическим вариантам лимфомы Ходжкина, опухолям, возникающим из гистиоцитов и дендритных клеток (табл. 1).

В новой редакции классификации ВОЗ опухолей лимфоидной ткани по сравнению с предыдущей (2008) уточнены диагностические критерии для выделения отдельных нозологических форм с учетом молекулярно-генетических признаков трансформированных клеток, что в наибольшей степени соответствует принципам таргетной терапии.

молекулярно-генетического анализа. Диагностические критерии ХЛЛ, являющегося наиболее частой формой лейкозов (30%), включают инфильтрацию костного мозга клональной популяцией В-клеток с абсолютным количеством лимфоцитов в периферической крови $>5 \times 10^9/\text{л}$. При отсутствии мономорфных лимфоцитов в крови и костном мозге ставится диагноз ЛМЛ.

Моноклональный В-лимфоцитоз

В последнее время внимание исследователей было сосредоточено на изучении так называемого моноклонального В-клеточного лимфоцитоза, определяющегося у пациентов при отсутствии гиперплазии лимфатических узлов и селезенки. МВЛ обнаруживается у 12% здоровых людей. В настоящее время известно, что МВЛ практически всегда предшествует развитию ХЛЛ. В новой классификации ВОЗ (2016) подчеркивается необходимость дифференциации МВЛ с количеством моноклональных В-лимфоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ от имеющего существенные отличия от ХЛЛ МВЛ с высоким содержанием подобных клеток. В соответствии с новой схемой распознается и несвязанный с ХЛЛ (не-ХЛЛ) тип МВЛ, который в некоторых случаях тесно связан с лимфомой маргинальной зоны селезенки.

Полагают, что МВЛ может быть использован в качестве биомаркера при изучении риска развития заболеваний под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды.

Фолликулярная лимфома, фолликулярное новообразование in situ, фолликулярная лимфома детского типа (ФЛДТ) и другие родственные лимфомы

В соответствии с новыми положениями, фолликулярная лимфома in situ переименована в **фолликулярное новообразование in situ**. ФНИС имеет меньшее число аномалий, связанных с амплификацией генов, и характеризуется низкой скоростью прогрессирования, чем отличается от частичного поражения лимфатического узла при ФЛ. При ФНИС клетки со спектром генетических аномалий, таких как $t(14;18)(q32; q21)$ и транслокации *IGH/BCL2*, циркулирующие в крови, могут оседать в зародышевых центрах фолликулов в качестве непролиферирующих центроцитов даже при отсутствии распознаваемой ФНИС. При использовании проточной цитофлуориметрии почти у половины больных с ФНИС в лимфатических узлах выявляются популяции лимфоцитов с характерным для ФЛ фенотипом. Особую ценность представляет изучение подобных клеток в тонкоигольных пунктатах при невозможности изучения архитектуры лимфатического узла в ходе гистологического исследования.

В классификации ВОЗ 2016 г. в качестве отдельной нозологической формы выделена **фолликулярная лимфома детского типа**. Данное наименование специально присвоено этим опухолям, чтобы отличать их от подобных новообразований, которые могут встречаться и у взрослых. ФЛДТ имеют нодулярный характер поражения с экспансией фолликулов с высокой пролиферативной активностью, в которых выявляются бластоподобные клетки центров фолликулов, а не классические центробласты или центроциты.

В ряде случаев у пациентов с лимфомами этого типа степени 1-2 или 3 не обнаруживается перестройка гена *BCL2*, но определяется некоторый уровень экспрессии белка *BCL2*. В клетках не определяется также перестройка генов *BCL6* и *MYC*. Как правило, при четко локализованной опухоли, помимо ее удаления оперативным путем, иная терапия не требуется. Из категории ФЛДТ должны быть исключены случаи с диффузным характером поражения (то есть с очагами ДВККЛ). Некоторые авторы не исключают возможность того, что ФЛДТ может представлять собой доброкачественный клональный пролиферативный процесс с низким злокачественным потенциалом.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома с перестройкой гена *IRF4*, встречающаяся преимущественно у детей и лиц молодого возраста, признана самостоятельной новой предварительной нозологической формой. Новообразования этого типа, выявляющиеся на ранних стадиях, чаще всего встречаются в Вальдейеровом кольце и/или лимфатических узлах шеи. По характеру роста лимфома напоминает ФЛ степени 3В или ДВККЛ. В составе опухоли обнаруживаются фракции клеток с высокой пролиферативной активностью, в которых наблюдается выраженная экспрессия генов *IRF4/MUM1* и *BCL6*. Более чем у 50% больных в неопластических клетках определяется экспрессия *BCL2* и антигена CD10, у немногих — CD5. Обычно лимфомы данного типа развиваются из клеток зародышевых центров фолликулов, что подтверждается данными изучения профиля экспрессии генов. Чаще всего обнаруживается перестройка гена *IG/IRF4*, иногда одновременно с перестройкой гена *BCL2*. В некоторых случаях выраженная экспрессия *IRF4/MUM1* отмечается при отсутствии перестройки *IRF4*. Считается, что данный тип новообразования является более агрессивным, чем ФЛДТ, однако результаты лечения больных вполне благоприятные. Данный тип лимфом, встречающихся преимущественно у лиц старшего возраста, отличается также от CD10⁻*IRF4/MUM1*⁺ ФЛ.

В новой классификации ВОЗ (2016) отдельно выделены ФЛ органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Подчеркивается специфическая природа **ФЛ двуденального типа**. Данная опухоль, обладающая признаками ФЛ низкой степени злокачественности, отличается от других ФЛ ЖКТ. Она имеет ряд признаков, сходных с ФНИС и напоминающих экстранодальную лимфому из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированную со слизистой оболочкой.

Подчеркивается также, что в клетках некоторых из ФЛ низкой степени злокачественности, выявляющихся в виде локализованных крупных образований в паховой области и имеющих признаки **ФЛ диффузного строения**, не наблюдаются перестройки гена *BCL2* и определяется делеция 1p36. Отмечается, что делеции 1p36 не являются специфическими для опухолей данного типа, так как могут встречаться и при других лимфомах, включая ФЛ обычного типа.

Лимфома из клеток мантии, лейкоцитарная мантийноклеточная лимфома (не из клеток лимфатического узла) и новообразование из клеток мантии

Лимфома из клеток мантии оценивается как агрессивная лимфома из малых В-лимфоцитов, возникающая из девственных (naïve) В-клеток. В настоящее время распознают два клинические индолентных варианта, что в известной степени свидетельствует о возможном наличии разных путей развития опухоли. Классическая ЛКМ состоит из клеток, не имеющих мутации *IGHV*, или из В-клеток с минимальными мутациями, в которых обычно экспрессируется *SOX11*. Типичным является вовлечение в процесс лимфатических узлов или наличие экстранодальных очагов поражения. Возникновение в клетках дополнительных молекулярных/цитогенетических аномалий может привести к появлению более агрессивных бластоидных или полиморфных ЛМК.

Другие ЛКМ, образующиеся из *SOX11*⁻ В-клеток с мутациями гена *IGHV*, ведущими к развитию **лейкемических ЛКМ** (не из клеток лимфатических узлов), обычно

Таблица 1. Новообразования из зрелых В-лимфоцитов, выделяемые в соответствии с пересмотренной классификацией ВОЗ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) / лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ)
Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВЛ)*
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
Лимфома маргинальной зоны селезенки
Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ)
В-клеточная лимфома / лейкоз селезенки неклассифицируемая
Диффузная лимфома красной пульпы селезенки из малых В-лимфоцитов
Волосатоклеточный лейкоз-вариант (ВКЛ-вариант)
Лимфома плазмочитарная лимфома (ЛПЛ)
Макроглобулинемия Вальденстрема
Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ), IgM*
Болезнь μ -тяжелых цепей
Болезнь γ -тяжелых цепей
Болезнь α -тяжелых цепей
МГНЗ, IgG/A*
Плазмноклеточная миелома
Солитарная плазмочитома кости
Внекостная плазмочитома
Болезни, связанные с отложением в тканях моноклонального иммуноглобулина*
Экстранодальная лимфома маргинальной зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистой оболочки (МАЛТ-лимфома)
Лимфома маргинальной зоны лимфатического узла
Лимфома маргинальной зоны лимфатического узла детского возраста
Фолликулярная лимфома (ФЛ)
Фолликулярное новообразование in situ (ФНИС)*
Фолликулярная лимфома двуденального типа*
Фолликулярная лимфома детского типа (ФЛДТ)*
В-крупноклеточная лимфома (ВККЛ) с перестройкой <i>IRF4</i>
Первичная лимфома кожи из клеток центров фолликулов
Лимфома из клеток мантии (ЛКМ)
Новообразование in situ из клеток мантии
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), неутонченная
Тип из В-клеток зародышевого центра*
Тип из активированных В-клеток*
В-крупноклеточная лимфома (ВККЛ), богатая Т-клетками/гистиоцитами
Первичная диффузная крупноклеточная лимфома ЦНС
Первичная ДВККЛ кожи, тип нижних конечностей
ВЭБ ⁺ ДВККЛ, неутонченная*
ВЭБ ⁺ язва слизистых/кожи*
ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением
Лимфоматоидный гранулематоз
Первичная В-крупноклеточная лимфома (ВККЛ) средостения (тимуса)
Внутрисосудистая ВККЛ
ALK ⁺ ВККЛ
Плазмобластная лимфома
Первичная лимфома экссудатов
HHV8 ⁺ ДВККЛ, неутонченная*
Лимфома Беркитта (ЛБ)
Беркиттоподобная лимфома с абберацией 11q*
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (ВЛВСЗ) с перестройкой генов <i>MYC</i> и <i>BCL2</i> и/или <i>BCL6</i> *
В-крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности (ВЛВСЗ), неутонченная*
В-клеточная лимфома неклассифицируемая с признаками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина

Примечание: Курсивом выделены предварительные нозологические формы.
*Изменения по сравнению с классификацией ВОЗ 2008 г.

Хронический лимфолейкоз и лимфома из малых лимфоцитов

Особое внимание в новой классификации уделено уточнению природы клеток при ХЛЛ и ЛМЛ, представленных в качестве единой нозологической формы. Основанием для этого послужила идентичность их цитоморфологических признаков и гистопатологических проявлений, иммунофенотипа и результатов

Таблица 2. Основные изменения в классификации ВОЗ (2016), касающиеся новообразований из зрелых В-лимфоцитов

Нозологические формы	Внесенные уточнения
Хронический лимфолейкоз / лимфома из малых лимфоцитов	<ul style="list-style-type: none"> Цитопении или связанные с заболеванием симптомы в настоящее время недостаточны для установления диагноза ХЛЛ при $<5 \times 10^9$/л клеток в периферической крови Крупные зародышевые центры с высокой пролиферативной активностью являются показателями неблагоприятного прогноза Установлены имеющие потенциальную клиническую значимость мутации генов, таких как <i>TP53</i>, <i>NOTCH1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>ATM</i> и <i>BIRC3</i>
Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз	<ul style="list-style-type: none"> Необходимо различать случаи МВЛ с невысоким и высоким количеством клеток При МВЛ существует эквивалент процесса в лимфатическом узле
Волосатоклеточный лейкоз	<ul style="list-style-type: none"> Мутации <i>BRAF V600E</i> в подавляющем большинстве случаев и мутации <i>MAP2K1</i> в большинстве случаев, где имеются <i>IGVH4-34</i> и отсутствует мутация <i>BRAF</i>
Лимфоплазматическая лимфома	<ul style="list-style-type: none"> Мутации <i>MYD88 L265P</i> в подавляющем большинстве случаев усиливают диагностические критерии, хотя и не являются специфическими для ЛПЛ МГНЗ с IgM более тесно связана с ЛПЛ и другими В-клеточными лимфомами, чем с множественной миеломой
Фолликулярная лимфома	<ul style="list-style-type: none"> Лучшее понимание спектра мутаций, но определяющими остаются клинические признаки
Фолликулярное новообразование in situ	<ul style="list-style-type: none"> Новое наименование фолликулярной лимфомы in situ отражает низкий риск прогрессирования в лимфому
Фолликулярная лимфома детского типа	<ul style="list-style-type: none"> Локализованная клональная пролиферация с благоприятным прогнозом; достаточным может быть консервативный подход к терапии Встречается у детей и молодых людей, редко у пожилых лиц
В-крупноклеточная лимфома с перестройкой <i>IRF4</i>	<ul style="list-style-type: none"> Новая предварительная нозологическая форма для отличия от ФЛДТ и других ДВККЛ Локализованный процесс, часто с вовлечением шейных лимфатических узлов и Вальдейерова кольца
Фолликулярная лимфома дуоденального типа	<ul style="list-style-type: none"> Локализованный процесс с низким риском диссеминации
Преимущественно диффузная лимфома с делецией <i>1p36</i>	<ul style="list-style-type: none"> Составляет некоторые случаи ФЛ, отсутствует перестройка <i>BCL2</i>, представлена в виде локализованной массы, часто в паховой области
Лимфома из клеток мантии	<ul style="list-style-type: none"> Распознают два подтипа с разными клинико-патологическими проявлениями и молекулярно-патогенетическими особенностями: первый – в основном с отсутствием мутаций / минимальными мутациями <i>IGHV</i> и обычно <i>SOX11⁺</i>, и второй – преимущественно с мутациями <i>IGHV</i> и обычно <i>SOX11⁺</i> (индолентная лейкомическая ЛКМ без поражения лимфатических узлов с вовлечением в процесс периферической крови, костного мозга, ± вовлечение селезенки, может становиться более агрессивной) Мутации, имеющие потенциальное клиническое значение, такие как <i>TP53</i>, <i>NOTCH1/2</i>, определяются в отдельных случаях Перестройки <i>CCND2</i> примерно в половине циклин <i>D1⁺</i> ЛКМ
Новообразование in situ из клеток мантии	<ul style="list-style-type: none"> Новое наименование для ЛКМ in situ, отражающее низкий клинический риск
Диффузная В-крупноклеточная лимфома, неутонченная	<ul style="list-style-type: none"> Для дифференциации типов ДВККЛ из В-клеток зародышевого центра (ВКЗЦ) и из активированных В-клеток (АВК) необходимо использовать алгоритм иммуногистохимического исследования Кокспреция <i>MYC</i> и <i>BCL2</i> является новым прогностическим маркером (лимфома с двойной экспрессией) Лучшее понимание спектра мутаций, клиническое значение которых предстоит определить
ВЭБ ⁺ диффузная В-крупноклеточная лимфома, неутонченная	<ul style="list-style-type: none"> Этот термин заменил ДВККЛ пожилых, так как опухоль может выявляться и у более молодых больных Не включает ВЭБ⁺ В-клеточные лимфомы, требующие уточненного диагноза
ВЭБ ⁺ язва слизистой/кожи	<ul style="list-style-type: none"> Новая распознаваемая нозологическая форма, ассоциированная с ятрогенной иммуносупрессией или иммуносупрессией, связанной с возрастом
Лимфома Беркитта	<ul style="list-style-type: none"> Мутации <i>TCF3</i> или <i>ID3</i> приблизительно в 70% случаев
Беркиттоподобная лимфома с абберацией <i>11q</i>	<ul style="list-style-type: none"> Новая предварительная нозологическая форма, напоминающая ЛБ, но без перестройки <i>MYC</i> и имеющих некоторые другие отличительные признаки
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с транслокациями <i>MYC</i> и <i>BCL2</i> и/или <i>BCL6</i>	<ul style="list-style-type: none"> Новая категория для всех double/triple-hit лимфом, которые не относятся к ФЛ или лимфобластным лимфомам
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неутонченная	<ul style="list-style-type: none"> Вместе с новой категорией double/triple-hit лимфом заменяет В-клеточную лимфому неклассифицируемую (категория классификации 2008 г.) с признаками, промежуточными между ДВККЛ и ЛБ Включает ВККЛ с бластоидными признаками и случаи с отсутствием транслокаций генов <i>MYC</i> и <i>BCL2</i> или <i>BCL6</i>, которые ранее относили к В-клеточной лимфоме, неклассифицируемой

характеризуются появлением патологических клеток в периферической крови, вовлечением в неопластический процесс костного мозга и селезенки. Клиническое течение в этих случаях индолентное, однако могут возникать вторичные аномалии, часто с вовлечением *TP53*, в результате чего заболевание может приобретать крайне агрессивный характер.

Для ЛКМ in situ в настоящее время используют термин «новообразование in situ из клеток мантии», что отражает более консервативный подход к лимфоидным новообразованиям с низкой скоростью прогрессирования. Эта форма характеризуется наличием циклин *D1⁺* клеток преимущественно во внутренних зонах мантии фолликулов. Часто обнаруживается случайно, иногда в сочетании с другими лимфомами, более редкими, чем ФНИС. ФНИС, несмотря на то что может быть диссеминированной, имеет низкий уровень прогрессирования. Ее следует отличать от истинной ЛКМ с проявлениями роста в мантийной зоне, которая, как и классическая ЛКМ с небольшой фракцией пролиферирующих клеток, может иметь индолентное течение.

В табл. 2 представлены основные положения, нашедшие отражение в новой классификации ВОЗ (2016 г.) новообразований из зрелых В-лимфоцитов.

Новейшие молекулярно-цитогенетические исследования, связанные с лимфоидными новообразованиями из малых В-клеток

Использование нового поколения методов секвенирования привело к успехам в понимании природы опухолей данного типа и улучшению качества их диагностики. Так, стало известно, что почти во всех случаях ВКЛ обнаруживаются мутации *BRAF V600E*, не определяемые при ВКЛ-варианте и других лимфоидных новообразованиях из малых В-лимфоцитов. При ВКЛ-варианте и в клетках большинства пациентов с ВКЛ совсем недавно были описаны мутации гена *MAP2K1*, кодирующего MEK1. Если еще в 2008 г. отмечалось отсутствие специфических аномалий хромосом или мутаций при ЛПЛ, то в настоящее время установлено, что почти в 90% случаев ЛПЛ или макроглобулинемии Вальденстрема в патологических клетках определяются мутации гена *MYD88 L265P*. Мутации также обнаруживаются в значительной части случаев при МГНЗ типа IgM (но не IgG или IgA) у ряда больных с другими лимфомами из малых В-лимфоцитов, в 30% ДВККЛ не из клеток зародышевых центров, более чем в половине ДВККЛ кожи и не определяются при плазмноклеточной миеломе. Исследователи пришли к выводу, что МГНЗ IgM более тесно связана с ЛПЛ и другими В-клеточными лимфомами, а МГНЗ IgA и IgG – с плазмноклеточной миеломой. Эти данные преимущественно основывались на том, что мутации гена *CXCR4* были обнаружены в клетках почти у 30% больных с ЛПЛ, у 20% пациентов с МГНЗ IgM и не определялись в случаях МГНЗ IgG или IgA.

Более сложная ситуация с ХЛЛ/ЛМЛ. При данной нозологической форме не выявлено мутаций, играющих решающую роль в верификации диагноза заболевания. В то же время установлено достаточно большое число мутаций, выявляемых у больных ХЛЛ/ЛМЛ с относительно низкой частотой. Некоторые из них, такие как мутации генов *TP53*, *NOTCH1*, *SF3B1* и *BIRC3*, представляют интерес в клиническом плане, указывая на неблагоприятный прогноз или будучи мишенями для таргетной терапии.

ЛКМ характеризуются наличием мутаций генов, из которых наиболее частыми являются мутации *ATM* (40–75%) и *CCND1* (35%). Другие мутации, имеющие прогностическое и потенциальное терапевтическое значение (такие как мутации *NOTCH1* и *NOTCH2*), встречаются менее чем в 15% случаев. Следует также отметить, что почти в половине ЛКМ, в которых не наблюдается экспрессия циклина *D1* и перестройка *CCND1*, выявляются транслокации *CCND2*, часто с транслокацией *Igk* или *Igλ*, что может быть использовано в диагностике.

Получены также новые данные, касающиеся мутаций, лежащих в основе возникновения и прогрессирования ФЛ. Часто наиболее ранними событиями, которые могут быть потенциальными мишенями для терапии, являются мутации в генах регуляторов/модификаторов хроматина, таких как *CREBBP* и *KMT2D (MLL2)*.

В целом пока еще предстоит установить, можно ли наряду с другими известными маркерами использовать анализ мутаций генов в диагностических, прогностических или терапевтических целях.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

В классификации 2008 г. распознавали молекулярные подгруппы ДВККЛ – подобную В-клеткам зародышевых центров (ВКЗЦ), подобную активированным

В-клеткам (АВК) и неклассифицируемую. Группы ВКЗЦ и АВК различаются по аномалиям хромосом, активации сигнальных путей и клиническим признакам.

ДВККЛ из ВКЗЦ и не-ВКЗЦ различаются на основе иммуногистохимического исследования с использованием антител к *CD10*, *BCL6* и *IRF/MUM*. Проводимое в последние годы изучение молекулярного профиля указанных лимфоидных новообразований позволяет надеяться на выработку более эффективной терапевтической стратегии и ее внедрение в клиническую практику.

В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании аббераций *MYC* при ВККЛ. Перестройки *MYC* отмечаются в 5–15% случаев ДВККЛ, неутонченной и часто ассоциируются с транслокациями *BCL6* при так называемых double-hit или triple-hit лимфомах (с двумя или тремя транслокациями), включенных в современную классификацию в новую категорию ВЛВСЗ с перестройкой генов *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*.

Экспрессия белка *MYC* при ДВККЛ определяется гораздо чаще (в 30–50% случаев ДВККЛ), чем транслокации *MYC*, и ассоциируется с сопутствующей экспрессией *BCL2* в 20–35% случаев. Такие опухоли без транслокаций *MYC/BCL2*, но с повышенной экспрессией *MYC* и *BCL2* называются double-expressor лимфомами (лимфомами с двойной экспрессией). В большинстве исследований для определения этих случаев должно быть не менее 40% экспрессирующих *MYC* клеток. Порог экспрессии *BCL2*, по данным доступной литературы, варьирует в значительных пределах, но рекомендуемый показатель – более 50% *BCL2*-положительных клеток.

В ряде исследований отмечается, что прогноз при лимфомах с двойной экспрессией хуже, чем при других ДВККЛ, неутонченных, но они не столь агрессивны, как ВЛВСЗ с перестройкой генов *MYC* и *BCL2* и/или *BCL2*. Эти данные свидетельствуют, что двойная экспрессия белков *MYC* и *BCL2* без изменений генов может быть важным прогностическим фактором при ДВККЛ, неутонченной, но не является отдельной категорией опухолей. Представляет также интерес экспрессия антигена *CD30* при ДВККЛ, так как он может быть потенциальной мишенью при использовании с терапевтической целью новых антител.

Недавно были идентифицированы как общие соматические мутации для всех подгрупп ДВККЛ, так и мутации, представленные преимущественно в одном из двух подтипов (ВКЗЦ или АВК). К числу первых, обнаруженных в обоих подтипах ДВККЛ, относятся инактивирующие мутации *TP53* и мутации в генах, участвующих в иммунном надзоре (*B2M*, *CD58*), изменения в эпигенетических регуляторах (*CREBBP/EP300*, *KMT2D/CMLL2/3*, *MEF2B*) и онкогенной активации *BCL6*.

В ВКЗЦ-ДВККЛ обнаруживаются частые изменения генов метилтрансферазы гистонов *EZH2*, транслокации *BCL2* и мутации генов *GNAI3*, регулирующих подвижность клеток, а АВК-ДВККЛ имеют мутации генов (*MYD88*, *CD79A*, *CARD11*, *TNFAIP3*), активирующих сигнальные пути В-клеточного рецептора, Toll-like рецептора и NF-κB. Клиническое значение этих мутаций пока еще остается окончательно невыясненным, но ожидается, что они могут играть важную роль в будущей таргетной терапии.

Предлагаемая модель молекулярного патогенеза при развитии и прогрессировании основных подтипов лимфомы из клеток мантии

В-клетки-предшественники, обычно с перестройкой *CCND1*, но иногда и без таковой, созревают в аномальные naïve В-клетки, которые зачастую могут первоначально колонизировать внутреннюю часть зоны мантии, представляя собой новообразование in situ из клеток мантии. Эти клетки уже имеют дополнительные молекулярные генетические аномалии, также как инактивирующие мутации *ATM*. Они могут прогрессировать в классическую ЛКМ, чаще всего *SOX11⁺*. Нет доказательств их транзита через зародышевый центр. Они генетически нестабильны, в них могут возникать дополнительные аномалии, связанные с дисрегуляцией клеточного цикла и повреждениями ДНК. Соответственно, происходит прогрессирование в бластоидную и полиморфную ЛКМ. Небольшая часть неопластических клеток мантии может подвергаться соматической гипермутации, в основном в зародышевых центрах, ведущей к *SOX11⁻* ЛКМ, которые являются более генетически стабильными на протяжении длительного периода времени. Эти клетки выявляются в периферической крови, костном мозге и иногда в селезенке. В таких ЛКМ, однако, могут возникать дополнительные молекулярно/цитогенетические аномалии, особенно аномалии *TP53*, ведущие к клиническому и морфологическому прогрессированию.

Продолжение на стр. 72.

Д.Ф. Глузман, д. мед. н., профессор; Л.М. Скляренко, д. мед. н.; Т.С. Ивановская, к. биол. н.; С.В. Коваль, к. биол. н.; М.П. Завелевич, к. биол. н., Н.И. Украинская, А.С. Полищук, М.С. Швыдка, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Классификация ВОЗ В-клеточных опухолей лимфоидной ткани (пересмотр 2016 года)

Продолжение. Начало на стр. 70.

ВЭБ⁺ В-крупноклеточные лимфомы и ВЭБ⁺ язва слизистой/кожи

В классификации 2008 г. ВЭБ⁺ ДВККЛ пожилых была включена в качестве предварительной нозологической формы. Эти опухоли встречаются преимущественно у иммунокомпетентных больных обычно >50 лет и имеют менее благоприятный прогноз, чем ВЭБ-отрицательные опухоли. Однако ВЭБ⁺ ДВККЛ все чаще выявляются у более молодых пациентов, имеют широкий спектр морфологических проявлений и лучшую выживаемость, чем считалось ранее. Новая информация привела к появлению в классификации 2016 г. термина «ВЭБ⁺ диффузная В-крупноклеточная лимфома, неутонченная». Это означает, что имеются другие, более специфические нозологические формы с неопластическими ВЭБ⁺ В-клетками, такие как лимфоматоидный гранулематоз. Кроме того, из ВЭБ⁺ ДВККЛ в качестве предварительной нозологической формы выделена новая категория – ВЭБ⁺ язва слизистой/кожи с ограниченным потенциалом к росту и реакцией на консервативную терапию. Эти поражения могут иметь место в пожилом возрасте или при ятрогенной иммуносупрессии.

Лимфома Беркитта

Последние исследования с использованием новых генераций методов секвенирования улучшили наше понимание патогенеза ЛБ. Мутации в гене фактора транскрипции *TCF3* или его негативного регулятора *ID3* наблюдаются почти в 70% случаев спорадической или связанной с иммунодефицитом ЛБ и у 40% пациентов с эндемической ЛБ. *TCF3* способствует выживаемости и пролиферации лимфоидных клеток путем активации сигнальных путей – В-клеточного рецептора/фосфатидилинозитол 3-киназы и модуляции

экспрессии циклина D3, ген которого также мутирован в 30% случаев ЛБ.

Противоречивым и до конца не разрешенным остается вопрос, существует ли на самом деле истинная ЛБ без транслокации гена *MYC*. В ряде последних исследований были идентифицированы подтипы лимфом, которые в значительной степени напоминают ЛБ морфологически и фенотипически, но лишены перестроек *MYC*. По сравнению с ЛБ, они имеют более сложный кариотип, низкий уровень экспрессии *MYC* и обладают цитологическим полиморфизмом, изредка фолликулярным характером роста. Клиническое течение представляется подобным ЛБ, но количество изученных случаев недостаточно велико, и необходимы дальнейшие исследования. Пока же в пересмотренной классификации ВОЗ 2016 г. эта новая предварительная нозологическая форма представлена, как Беркиттоподобная лимфома с аберрацией 11q.

В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности с транслокациями генов *MYC* и *BCL2* или *BCL6* и без таковых

В классификацию ВОЗ 2008 г. для обозначения опухолей с крайне агрессивным течением была включена категория «В-клеточная лимфома неклассифицируемая с признаками, промежуточными между ДВККЛ и ЛБ». Дальнейшие исследования подтвердили существование в этой категории опухолей мутаций, присущих ДВККЛ и ЛБ. Выделение этих случаев также необходимо для более точного определения проблемных в клиническом плане опухолей. Изучение этих промежуточных опухолей показало, что они и другие ВККЛ с перестройкой *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6* имеют признаки мутаций, промежуточных между ДВККЛ и ЛБ. Пока же критерии для выделения промежуточных между ДВККЛ и ЛБ лимфом используются лишь с ограниченной целью – для выделения этой диагностической категории.

Все ВККЛ с перестройкой генов *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6* должны быть включены в одну категорию, которая обозначается как ВЛВСЗ с перестройкой генов *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*, за исключением случаев, которые соответствуют критериям для фолликулярной или лимфобластной лимфомы. Морфологические признаки должны быть указаны в комментарии.

Подходы к диагностике В-клеточных лимфом высокой степени злокачественности

Лимфомы, потенциально соответствующие этой категории, морфологически могут напоминать В-лимфобластный лейкоз/лимфому, В-лимфобластный лейкоз и ДВККЛ, а также лимфомы, промежуточные между ДВККЛ и ЛБ. Различия между ними могут быть весьма субъективными.

Случаи лимфом, промежуточных между ДВККЛ и ЛБ, в которых отсутствует перестройка генов *MYC* и *BCL2* и/или *BCL6*, должны быть отнесены к категории лимфом высокой степени злокачественности, неутонченных. Ряд исследователей считают, что генетические исследования для выявления перестройки генов *MYC*, *BCL2* и *BCL6* должны проводиться у всех больных с ДВККЛ, другие же убеждены, что подобный анализ необходим только при фенотипе ВКЗЦ и/или при высокой степени морфологической анаплазии и в случаях, когда содержание *MYC*⁺ клеток превышает 40%.

Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. – Lyon: IARC Press, 2008. – 439 p.
2. Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Надгорная В.А. Диагностическая онкогематология. – К.: ДИА, 2011. – 256 с
3. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. – Blood 2016; 127 (20): 2375-2390.

АНОНС



I Международная конференция по тромбозам и гемостазу при раке

28-29 сентября 2017 года, г. Киев

На конференции будут обсуждаться следующие вопросы:

- современные исследования в области предупреждения тромбозов;
- направления в лечении венозных тромбозов, тромбозовидных осложнений у онкологических больных;
- тромбопрофилактика в течении периоперационного периода и у больных, получающих химиотерапию.

С докладами выступят ведущие отечественные и зарубежные специалисты, работающие в данной области.

К участию в конференции приглашаются врачи-онкологи, хирурги, анестезиологи, химиотерапевты, семейные врачи.

Контактное лицо: Иван Иванович Лесной

woodmanivan@yahoo.com



Реєструйтеся на сайті
www.chil.com.ua

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА 2017

X НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

У КОНГРЕСІ ПРИЙМУТЬ УЧАСТЬ МІЖНАРОДНІ ЕКСПЕРТИ
НА УЧАСНИКІВ ЧЕКАЮТЬ СЮРПРИЗИ ДО ЮВІЛЕЮ

30-31 БЕРЕЗНЯ 2017 • ПРЕЗИДЕНТ ГОТЕЛЬ

м. Київ, вул. Госпітальна, 12



Дивіться пряму інтернет-трансляцію обраних лекцій
на головній сторінці порталу www.chil.com.ua

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

Вниманию
специалистов

Базалицька С.В. Чоловіча неплідність в Україні: особливості пато- і морфогенезу: монографія / С.В. Базалицька. – Київ: Четверта хвиля, 2016. – 262 с.

У монографії висвітлюються пріоритетні наукові напрями дослідження чоловічої неплідності. Викладено результати аналізу етіологічних факторів і комплексного дослідження патогенетичних механізмів чоловічої неплідності, розкрито питання молекулярно-клітинних механізмів порушень сперматогенезу при різних формах захворювання, визначено закономірності патоморфозу чоловічої неплідності, індукованого довготривалим впливом малих доз іонізуючого опромінення, обґрунтовано зв'язок порушень сперматогенезу з екологічними факторами в Україні та канцерогенезом яєчка, а також представлено нові діагностичні методи, практичні рекомендації та лабораторно-діагностичний алгоритм, що дозволяють покращити ефективність діагностики і лікування захворювання.

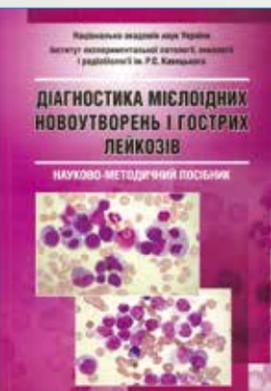
Монографія забезпечує науковою інформацією спеціалістів, які займаються питанням чоловічої неплідності, розрахована на урологів, андрологів, патологів, патофізіологів, лікарів-лаборантів, а також буде корисною для лікарів інших спеціальностей.



Медико-соціальна експертиза при онкологічних захворюваннях: навчальний посібник / І.М. Бондаренко [та ін.]; Дніпропетр. мед. акад. МОЗ України. – Дніпро: Ліра, 2016. – 424 с.: табл.

У книзі з урахуванням сучасних досягнень клінічної онкології висвітлено методичні підходи до визначення тривалості тимчасової непрацездатності і груп інвалідності в онкологічних хворих залежно від стадії захворювання, характеру, наслідків і ускладнень проведеного лікування та професії хворого; наведено сучасні класифікації злоякісних новоутворень, медичні форми, які використовуються в онкології, сучасні методи лікування онкологічних хворих та можливі їх результати і наслідки. Значну увагу приділено методичці визначення обмежень життєдіяльності хворих з онкологічною патологією.

Посібник рекомендовано для використання лікарями-експертами онкологічних МСЕК і ЛКК онкологічних закладів, лікарями ЛПЗ, лікарями-інтернами та студентами вищих медичних закладів.



Діагностика мієлоїдних новоутворень і гострих лейкозів: науково-методичний посібник / Д.Ф. Глузман [та ін.]; Ін-т експерим. патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. – Київ: ДІА, 2016. – 124 с.: іл., табл.

Науково-методичний посібник присвячений актуальним питанням сучасної діагностики мієлоїдних новоутворень і гострих лейкозів згідно з класифікаціями ВООЗ (2008; 2016) із застосуванням цитоморфологічних, цитохімічних методів, імунофенотипування і молекулярно-генетичного аналізу.

Модернізована класифікація ВООЗ на сьогодні включає такі нозологічні форми: вісім типів мієлопроліферативних новоутворень; п'ять типів мієлодиспластичних / мієлопроліферативних новоутворень, в тому числі новий підтип – рефрактерна анемія з кільцевими сидеробластами і тромбоцитозом; сім форм мієлодиспластичних синдромів з новими найменуваннями;



25 підтипів гострих мієлоїдних лейкозів; новоутворення із бластних плазмоцитоїдних дендритних клітин; гострі лейкози невизначеного походження; В- і Т-лімфобластні лейкози/лімфоми. Уточнене виділення окремих форм захворювання важливе в прогностичному плані і суттєво впливає на результати таргетної терапії. Представлено методи цитохімічного та імуноцитохімічного лабораторних досліджень клітин крові й кісткового мозку, а також протоколи з виявлення химерного гена BCR-ABL і мутацій в його кіназному домені, мутацій у генах JAK2, CALR, MPL. Дане видання має на меті ознайомлення широкого кола спеціалістів – гематологів, онкологів і лікарів-лаборантів з питаннями новітньої класифікації пухлин кровотворної і лімфоїдної тканин, впровадження сучасних методів діагностики в роботу онкогематологічних відділень обласних і міських лікарень МОЗ України.

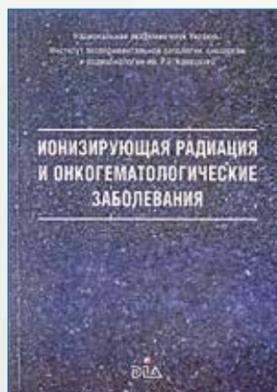


Довгий І.Л. Захворювання периферичної нервової системи: у 3 т. Т. 1 / І.Л. Довгий; за ред. Н.К. Свиридової. – Київ: Білоцерк. книжк. ф-ка, 2016. – 720 с.: табл., іл.

Діагностика захворювань периферичної нервової системи вимагає широкої клінічної ерудиції від лікарів, тісної взаємодії з лікарями різних спеціальностей і визначає лікувальну тактику та її успіхи. Основною для встановлення діагнозу у терапевтів і хірургів є огляд, пальпація, перкусія, аускультация. Проте спинний і головний мозок недоступні для обстеження за допомогою цих методів. Лікарі повинні володіти анатомо-фізіологічним зором.

У першому томі висвітлено коло питань, що стосуються анатомо-фізіологічних властивостей та класифікації периферичної нервової системи, патогенезу і етіології захворювань ПНС. Чільне місце відведено особливостям збору анамнезу, функціональним та інструментальним методам обстеження, диференційній діагностиці та визначенню клінічної картини захворювань ПНС. В одному з розділів книги розглядається питання діагностики пухлин хребта – плазмоцитоми, гемангіоми, остеокластоми, хордоми.

Підручник призначений для практикуючих лікарів різних спеціальностей, насамперед, сімейних лікарів, невропатологів, ортопедів, нейрохірургів, мануальних терапевтів, рефлексотерапевтів, фізіотерапевтів, реабілітологів, лікарів ЛФК, може слугувати додатковим навчальним посібником для студентів медичних вузів.

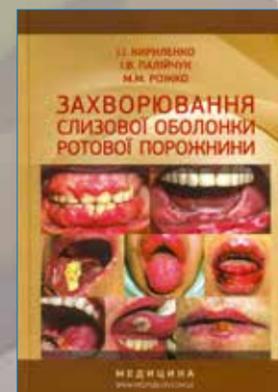


Ионизирующая радиация и онкогематологические заболевания / В.Ф. Чехун [и др.]; под ред. В.Ф. Чехуна, Д.Ф. Глузмана; Ин-т эксперим. патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого. – Киев: ДИА, 2016. – 284 с.: ил. В литературе, особенно последних десятилетий, приводятся результаты многочисленных исследований, убедительно подтверждающие непосредственную связь между воздействием ионизирующей радиации и возникновением опухолей и лейкозов. Вместе с тем в вопросе роли радиации в развитии гемобластозов остается много неясных и нерешенных проблем. Это касается наличия или отсутствия пороговой дозы, повышения заболеваемости теми или иными формами гемобластозов при интенсификации мутагенного действия радиации, отсутствия специфических признаков радиационных лейкозов.

Ионизирующая радиация и онкогематологические заболевания / В.Ф. Чехун [и др.]; под ред. В.Ф. Чехуна, Д.Ф. Глузмана; Ин-т эксперим. патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого. – Киев: ДИА, 2016. – 284 с.: ил. В литературе, особенно последних десятилетий, приводятся результаты многочисленных исследований, убедительно подтверждающие непосредственную связь между воздействием ионизирующей радиации и возникновением опухолей и лейкозов. Вместе с тем в вопросе роли радиации в развитии гемобластозов остается много неясных и нерешенных проблем. Это касается наличия или отсутствия пороговой дозы, повышения заболеваемости теми или иными формами гемобластозов при интенсификации мутагенного действия радиации, отсутствия специфических признаков радиационных лейкозов.

Библиотека онколога

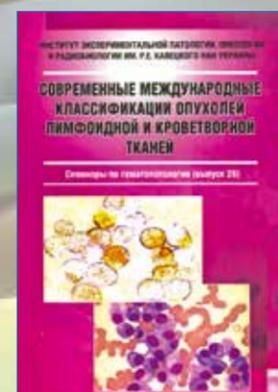
В книге рассматриваются вопросы, касающиеся опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей, возникновение которых обусловлено действием на организм внешнего и внутреннего облучения. Отдельные главы книги посвящены экспериментальным радиационным лейкозам; гемобластозам, связанным с различными аспектами применения ионизирующей радиации в медицине; лейкозам у переживших атомные взрывы в Хиросиме и Нагасаки и у участников испытаний ядерного оружия; онкогематологическим последствиям аварии на ЧАЭС. Создание электронной базы данных и использование архива препаратов (мазки крови и костного мозга обследованных на протяжении многих десятилетий больных) Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины может служить основой для проведения в будущем углубленных молекулярно-эпидемиологических исследований радиационно-ассоциированных гемобластозов. Рассчитано на врачей-онкологов, гематологов, радиобиологов, научных работников и студентов.



Кириленко І.І. Захворювання слизової оболонки ротової порожнини: навчальний посібник / І.І. Кириленко, І.В. Палійчук, М.М. Рожко. – Київ: ВСВ «Медицина», 2016. – 352 с.

У навчальному посібнику висвітлено загальні анатомо-фізіологічні особливості будови слизової оболонки ротової порожнини, подано стислу характеристику патоморфологічних процесів в епітелії слизової оболонки ротової порожнини в разі порушення нормального ороговіння епітелію, запальної інфільтрації та гіпертрофії, детально описано елементи ураження слизової оболонки ротової порожнини, алгоритм обстеження хворих, що включає в себе достатній комплекс необхідних і доступних методик. Детально розглянуто питання клініки з ілюстрацією різних патологічних проявів слизової оболонки ротової порожнини, захворювань губ, хвороб язика, передраку слизової оболонки ротової порожнини та червоної облямівки губ, прояви алергічних станів, дерматозів, зумовлених аутоімунними компонентами, а також змін слизової оболонки ротової порожнини на тлі екзогенних інтоксикацій та захворювань органів і систем організму, у тому числі при раку шлунка, лейкозах, лімфогранулематозі.

Для лікарів-інтернів, магістрів, аспірантів, клінічних ординаторів, лікарів-стоматологів, студентів.



Современные международные классификации опухолей лимфоидной и кроветворной тканей / Ин-т эксперим. патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины. – Киев, 2016. – 48 с. Представлены злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных тканей, вошедшие в Модернизированную классификацию ВОЗ (пересмотр 2016 года), в Международную классификацию болезней (ICD-102016,

Current version) и Международную классификацию болезней для онкологии (IARC/WHO Committee, ICD-O-3-2011). Приведены топографические и морфологические коды отдельных нозологических форм гемобластозов, уточненная современная диагностика которых основывается на учете клинических, морфологических иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярно-генетических признаков.

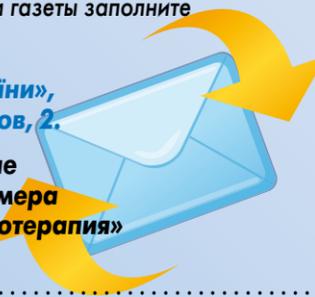
Представленные данные сыграют важную роль в формировании единой системы популяционных регистров гемобластозов, позволят сравнивать результаты диагностики и лечения больных в различных учреждениях, расширят возможности участия онкогематологов Украины в международном сотрудничестве.

Анкета читателя

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Онкология, гематология, химиотерапия»



Фамилия, имя, отчество

.....

Специальность, место работы

.....

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

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

Подпись _____

Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли Вам тематический номер

«Онкология, гематология, химиотерапия»?

Назовите три лучших материала номера

1.
2.
3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера

«Онкология, гематология, химиотерапия»?

На какую тему?

Является ли наше издание эффективным для повышения Вашей
врачебной квалификации?

Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»		МФО банку:	
	Платник:	ПАТ «УкрСиббанк»		3 5 1 0 0 5	
Місце проживання:	Отримувач:		Розрахунковий рахунок:		Касир:
Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5	ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»		2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0 3 5 1 0 0 5	
Призначення та період платежу:	Отримувач:		Розрахунковий рахунок:		Касир:
Платник:	ПАТ «УкрСиббанк»		2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0 3 5 1 0 0 5		Касир:
Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»		МФО банку:	
Платник:	ПАТ «УкрСиббанк»		Розрахунковий рахунок:		Касир:
Місце проживання:	Отримувач:		Розрахунковий рахунок:		Касир:
Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5	ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»		2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0 3 5 1 0 0 5	
Призначення та період платежу:	Отримувач:		Розрахунковий рахунок:		Касир:
Платник:	ПАТ «УкрСиббанк»		2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0 3 5 1 0 0 5		Касир:

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

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 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005,
код ЄДРПОУ 38419785

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Телефон відділу передплати: (044) 364-40-28.
E-mail: podpiska@health-ua.com



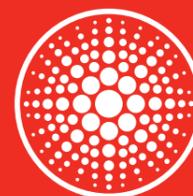
Світ зєкає на нього

Його світ не повинен залежати від дефіциту заліза.

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

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

Феринжект® ефективно відновить його рівень заліза та поверне до прогулянок з онуком якнайшвидше.¹⁻³



ФЕРИНЖЕКТ® 50 мг/мл
Заліза карбоксимальтоза

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Феринжект®. Діюча речовина: 1 мл розчину містить 180 мг заліза карбоксимальтози, що еквівалентно 50 мг заліза. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій та інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза (III). Код АТС В03АС01. **Показання.** Феринжект® застосовують при залізодефіцитних станах пацієнтам, яким не можуть бути призначені пероральні препарати заліза, або в разі неефективності таких препаратів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до заліза карбоксимальтозного комплексу, розчину заліза, карбоксимальтози або інших компонентів; серйозна гіперчутливість до інших препаратів парентерального заліза; анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза, наприклад мікроцитарна анемія; наявність ознак перенасичення організму залізом або порушення процесу утилізації заліза; тяжкі порушення гомеостазу (гемофілія), порушення еритропоезу, гіпоплазія кісткового мозку, пізня порфірія шкіри. **Застосування в період вагітності.** Препарат застосовують під час вагітності після оцінки співвідношення ризику/користі та у разі крайньої необхідності. Дефіцит заліза, що виникає у I триместрі вагітності, може лікуватися пероральними формами заліза. Застосування препарату Феринжект® повинно обмежуватись II та III триместром вагітності. **Фармакологічні властивості.** Феринжект® містить залізо у стабільному комплексі легкосасвоюваного заліза, завдяки чому кількість слабозв'язаного заліза (також відомого як нестійке та вільне залізо) дуже невелика. **Побічні реакції.** Часто ($\geq 1/1000$, $> 1/10$). З боку нервової системи: головний біль, запаморочення. З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія. З боку травного тракту: нудота. Реакції у місці введення: печіння у місці інфузії, біль, гематома, зміна кольору, екстравазація. **Лабораторні показники:** підвищення аланінамінотрансферази. З боку обміну речовин: гіпофосфатемія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія. **Р.п. МОЗ України:** № UA/13356/01/01 від 22.11.2013.

UA/XMP/0716/0150

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

Повідомити про небажане явище або подати скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

 Vifor Pharma

 Takeda

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

Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

CARIS MOLECULAR INTELLIGENCE
ENABLING PRECISION MEDICINE

Амакса Фарма представляє
найбільш комплексний
біомаркерний аналіз пухлин у світі:¹

» Клінічно значимі біомаркери виявлені в 95% випадків

» Клінічна база даних - більше 120 тисяч наукових публікацій

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

» Складені профілі більше 70 000 пухлин

СТАНДАРТНИЙ ПІДХІД

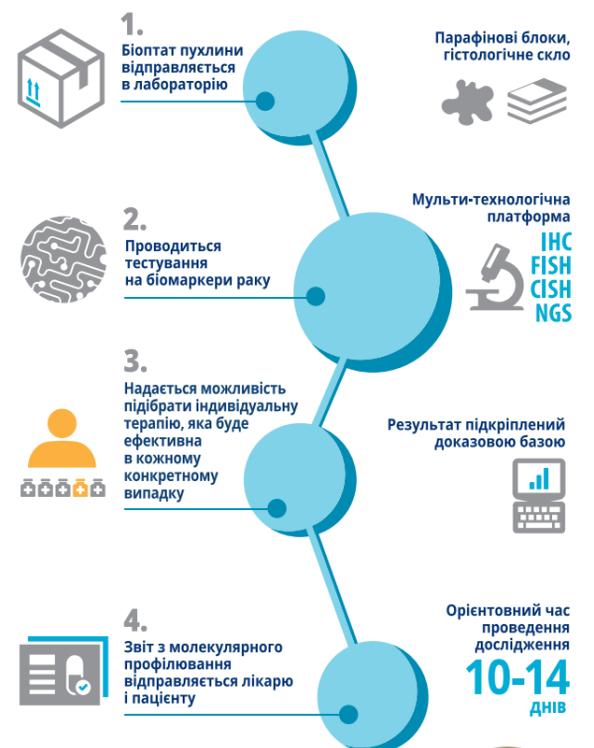


ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД

Персоналізоване лікування збільшує шанси



Молекулярне профілювання визначає біомаркери



ВИ УНІКАЛЬНІ. ЦЕ ВИМАГАЄ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ ДО ВАШОГО ЛІКУВАННЯ

CARIS
LIFE SCIENCES

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

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

АМАКСА ФАРМА - надійний партнер у лікуванні онкологічних захворювань



Доцетаксел Амакса® (Доцетаксел)

Лікування раку молочної залози, недрібноклітинного раку легенів, раку предміхурової залози, аденокарциноми шлунку, раку голови та шиї.³

Іринотекан Амакса® (Іринотекан)

Лікування пацієнтів з поширеним колоректальним раком. З метастатичним колоректальним раком, що супроводжується експресією рецептора епідермального фактору росту (РЕФР), які раніше не отримували хіміотерапію. Як терапія першої лінії пацієнтам із метастатичним колоректальним раком.⁴

Паклітаксел Амакса® (Паклітаксел)

Лікування раку яєчників, раку молочної залози, прогресуючого недрібноклітинного раку легенів, саркоми Капоші хворих на СНІД.⁵

Оксаліплатин Амакса® (Оксаліплатин)

Застосовується для ад'ювантної терапії III стадії (стадія С за класифікацією Дьюка) раку товстої кишки після повного видалення первинної пухлини, для лікування метастатичного колоректального раку.⁶

Гемцитабін Амакса® (Гемцитабін)

Лікування раку сечового міхура, раку підшлункової залози, недрібноклітинного раку легень, раку яєчників, молочної залози, раку жовчних проток.⁷

ЗОЛТА (Золедронова кислота)

Профілактика симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовпа, ускладнення після хірургічних втручань і променевої терапії або гіперкальціємія, обумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів із злоякісними пухлинами на пізніх стадіях. Лікування гіперкальціємії, обумовленої злоякісною пухлиною.⁸

2015 Caris Life Sciences 2015. Всі права захищені. TN9237 2015. ¹ Von Hoff et al., J Clin Oncol (suppl. abstr 4013). www.carislifesciences.com ² VCU Massey Cancer Center, Prince of Wales Hos (NCT02678754) ³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Доцетаксел Амакса® (Наказ МОЗ України від 04.02.2016 №65, Реєстр. Посв. №UA/14900/01/01 від 04.02.2016) ⁴ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Іринотекан Амакса® (Наказ МОЗ України від 09.02.2016 №77, Реєстр. Посв. №UA/14902/01/01 від 09.02.2016) ⁵ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Паклітаксел Амакса® (Наказ МОЗ України від 12.05.2016 №436, Реєстр. Посв. №UA/15145/01/01 від 12.05.2016) ⁶ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Оксаліплатин Амакса® (Наказ МОЗ України від 16.03.2016 №195, Реєстр. Посв. №UA/14965/01/01 від 16.03.2016) ⁷ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гемцитабін Амакса® (Наказ МОЗ України від 06.04.2016 №320, Реєстр. Посв. UA/15059/01/02 від 06.04.2016) ⁸ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЗОЛТА (Наказ МОЗ України від 21.06.2016 № 610, Реєстр. Посв. № UA/15207/01/01 від 21.06.2016). Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH