ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації – добробут держави

ISSN 2521-1137

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Здоров'я України Видавничий дім

№ 2 (48)
квітень 2017 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Онкологія

ИММУНОТЕРАПИЯ

Roche

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 №276

Подія

Съезд Украинской ассоциации цитопатологов: обсуждая развитие цитологической диагностики

Читайте на сторінці **10**

Доктор медицинских наук, профессор

Алексей Ковалев

Школа онколога. В фокусе внимания – меланома кожи

Читайте на сторінці **21**

Кандидат медицинских наук

Сергей Лялькин

Тромбоцитопения, индуцированная химиотерапией

Читайте на сторінці **67**

Доктор медичних наук, професор

Галина Фадєєнко

Харчові фактори ризику раку підшлункової залози

Читайте на сторінці **69**

Доктор медицинских наук, профессор

Алексей Дронов

Тотальная панкреатэктомия при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы

Читайте на сторінці **71**

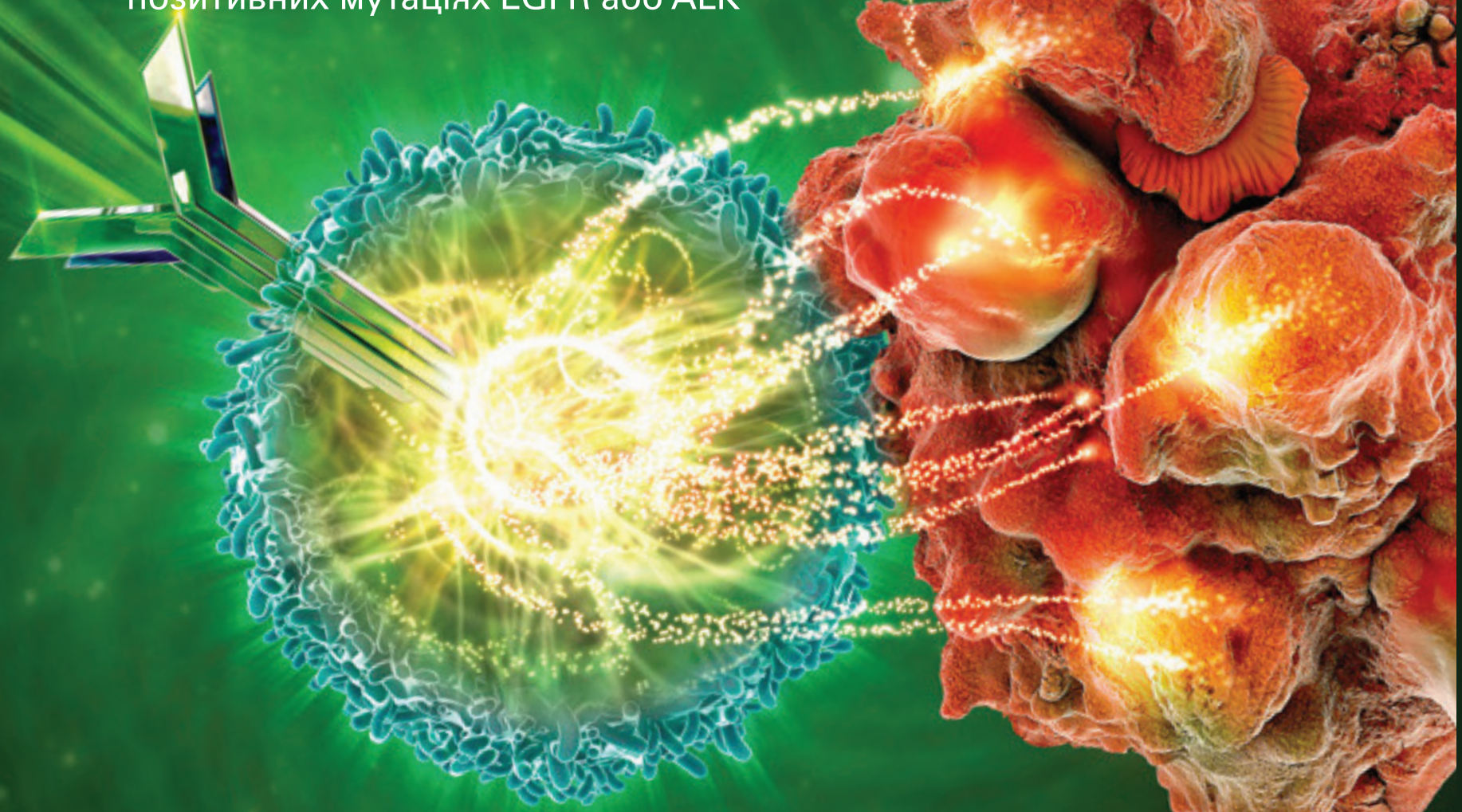
КІТРУДА®*
пембролізумаб

Вже доступний для пацієнтів України

СИЛА АНТИ PD-1

НОВИЙ РІВЕНЬ ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ[1,2]

- З нерезектабельною або метастатичною меланомою у дорослих[3]
- З локально прогресуючим або метастатичним недрібноклітинним раком легень у дорослих, у яких пухлини експресують PD-L1, та які раніше отримали, як мінімум, один курс хіміотерапії та/або планову терапію при позитивних мутаціях EGFR або ALK[3]



КІТРУДА® (пембролізумаб), концентрат для розчину для інфузій (100 мг у флаконі)
Протипоказання. Гіперчутливість до пембролізумаба або будь-якої допоміжної речовини.
Коротка характеристика профіля безпеки. Більшість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, що виникали під час лікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумаба, призначенні кортикостероїдів і/або підтримуючої терапії. Оцінка безпеки пембролізумаба проводилася в клінічних дослідженнях у 2 799 пацієнтів із меланомою на пізній стадії або недрібноклітинним раком легень. У цій популяції пацієнтів найпоширенішими побічними реакціями (>10 %) при введенні пембролізумаба були втома (24 %), висип (19 %), свербіння (18 %), діарея (12 %), нудота (11 %) і артралгія (10 %). Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості. Найсерйознішими побічними реакціями були імунозалежні реакції і тяжкі реакції, пов'язані з проведенням інфузії. Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією до застосування препарату КІТРУДА®.

Посилання:
1. Robert C, Schachter J, Long GV та інші дослідники для KEYNOTE-006. Пембролізумаб в порівнянні з іпілімумабом у пацієнтів з меланомою. N Eng J Med. 2015;372(26):2521-2532. 2. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, та інші. Пембролізумаб в порівнянні з доцетакселом для раніше лікованих, PD-L1-позитивних пацієнтів з метастатичним або локально прогресуючим недрібноклітинним раком легень (KEYNOTE-010): рандомізоване контрольоване дослідження. Lancet. 2016;387(10027):1540–1550. 3. Інструкція до застосування препарату Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/15484/01/01, наказ МОЗ №987 від 21.09.2016 року.

* – зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilwort, N.J., U.S.A.

ONCO-1215775-0000

Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних виданнях. Матеріал виготовлений: квітень 2017. Матеріал придатний до: квітень 2018.

ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М.Амосова 12, 3 поверх. Тел.: +38(044) 393-74-80; факс.: +38(044) 393-74-81
Якщо у Вас з'явилися питання стосовно препаратів компанії МСД, пишіть нам на адресу: medinfo@merck.com, або звертайтесь на http://medical-msd.com

Авторські права ©[2017] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.

MSD

КІТРУДА®:

СИЛА АНТИ PD-1

ПОДВІЙНА БЛОКАДА ВЗАЄМОДІЇ З ЛІГАНДАМИ PD-L1 ТА PD-L2

Імунна відповідь в нормі:

Коли Т-клітини функціонують належним чином, активований Т-лімфоцит може атакувати пухлинну клітину[1,2]

Ухилення від імунної відповіді та деактивація Т-клітин:

Деякі пухлини можуть ухилятися від знищення імунною системою, завдяки шляху PD-1. Ліганди PD-L1 та PD-L2, що знаходяться на поверхні пухлинної клітини, зв'язуються з рецептором PD-1 та інактивують Т-лімфоцит[1,2]

Реактивація Т-клітин з Кітруда®:

Кітруда® зв'язується з рецептором PD-1 та блокує його взаємодію з лігандами PD-L1 та PD-L2, що допомагає відновити імунну відповідь. Кітруда® повертає Т-клітинам природню силу для імунної атаки на пухлинну клітину [1-3]

PD-L1 – ліганд програмованої смерті 1;
PD-L2 – ліганд програмованої смерті 2

КІТРУДА® (пембролізумаб), концентрат для розчину для інфузій (100 мг у флаконі)
Показання: Монотерапія меланоми (нерезектабельної або метастатичної) у дорослих пацієнтів;
Лікування локально прогресуючого або метастатичного недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ) у дорослих, у яких пухлини експресують PD-L1, і які отримали раніше, як мінімум, один курс хіміотерапії та/або планову терапію при позитивних мутаціях EGFR або ALK перед початком лікування препаратом Кітруда®.
Протипоказання. Гіперчутливість до пембролізумаба або будь-якої допоміжної речовини.
Коротка характеристика профіля безпеки. Більшість побічних реакцій, пов'язаних з імунною системою, що виникали під час лікування пембролізумабом, були оборотними і зникали при припиненні застосування пембролізумаба, призначенні кортикостероїдів і/або підтримуючої терапії. Оцінка безпеки пембролізумаба проводилася в клінічних дослідженнях у 2 799 пацієнтів із меланомою на пізній стадії або недрібноклітинним раком легень. У цій популяції пацієнтів найпоширенішими побічними реакціями (>10 %) при введенні пембролізумаба були втома (24 %), висип (19 %), свербіння (18 %), діарея (12 %), нудота (11 %) і артралгія (10 %). Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості. Найсерйознішими побічними реакціями були імунозалежні реакції і тяжкі реакції, пов'язані з проведенням інфузії. Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією до застосування препарату КІТРУДА®.

ONCO-1215776-0000

Посилання:
1. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 експресія як предиктивний біомаркер в імунотерапії раку. Mol Cancer Ther. 2015;14(4):847–856. 2. Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, та інші. Роль ліганду програмованої смерті 2(PD-L2)в імунній супресії, що індукована пухлиною. Clin Dev Immunol. 2012;2012:656340. doi:10.1155/2012/656340. Epub 2012 Apr 29. 3. Інструкція до застосування препарату Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/15484/01/01, наказ МОЗ №987 від 21.09.2016 року.

* – зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilwort, N.J., U.S.A.

Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних виданнях. Матеріал виготовлений: квітень 2017. Матеріал придатний до: квітень 2018.
ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М. Амосова 12, 3 поверх.
Тел.: +38(044) 393-74-80; факс.: +38(044) 393-74-81
Якщо у Вас з'явилися питання стосовно препаратів компанії МСД, пишіть нам на адресу: medinfo@merck.com, або звертайтесь на http://medical-msd.com

Авторські права © [2017] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.

MSD

КІТРУДА®*
пембролізумаб

Інформація для професіоналів охорони здоров'я

ФТОРАФУР®

Tegafur 400 mg

Перевірено часом
Доведено життям

Інформація про лікарський засіб Фторафур®. Р. П. Фторафур® UA/3583/01/01 вІд 19.05.2015 до 19.05.2020.
Склад: діюча речовина: tegafurum; Одна капсула містить 400 мг тегафуру. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Аналоги пиримідину. Код АТХ L01B C03. **Показання.** Рак товстої і прямої кишки, шлунка, молочної залози, рак шийки матки, шкірні лімфоми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; термінальна стадія хвороби; гострі профузні кровотечі; тяжкі функціональні порушення печінки та/або нирок; лейкопенія (менше 3×10^9/л), тромбоцитопенія (менше 100×10^9/л) та анемія (рівень гемоглобіну менше 30 од.). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Гріндекс», Латвія. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Фторафур®.

1. Інструкція для медичного застосування Фторафур®.

Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозіумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Фторафур® і проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 04.2016.

Представництво «АС «Гріндекс»: Україна, 03150, м. Київ, вул. Тверська, 2, офіс 261
Телефон: +38 (044) 498-42-34, Факс: +38 (044) 498-42-30, E-mail: grindeks@ukr.net

Grindex
Здоров'я. Традиції. Якість

Ю.О. Тимовська, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Деескалація паліативної терапії у хворих на поширений рак органів голови та шиї: монохіміотерапія, щотижневий режим введення та пероральні форми цитостатиків

Щорічно у світі діагностують близько 550 тис. нових випадків раку органів голови та шиї – РОГШ [1]. Лікування цієї групи хворих ускладнює те, що проведення оперативного втручання можливе тільки на ранніх стадіях захворювання та за умови локалізації пухлин в місцях, доступних для виконання резекцій, а ефективність хіміопроменевої терапії у таких випадках не перевищує 40% [2]. Лише 30% хворих звертаються за медичною допомогою при I-II стадії захворювання, в 60% випадків діагноз встановлюють в III стадії, коли вже є метастази в регіонарних лімфатичних вузлах; у 10% хворих діагностують захворювання у IV стадії [3]. Показники 5-річної загальної виживаності хворих на РОГШ I-II стадії після проведеного лікування становлять 80%, а при поширених формах не перевищують 20-30% [1]. У 60% хворих на поширений РОГШ виникають локорегіонарні рецидиви та метастази впродовж перших 3 років після завершення лікування. Ефективність лікування рецидивних пухлин є незначною, тільки 25-30% хворих мають часткову регресію при застосуванні першої лінії терапії з медіаною періоду без прогресування 7-10 міс [3]. Ефективність наступних ліній терапії є ще нижчою: частота об'єктивної відповіді на другу лінію терапії становить 4-13%, медіана безрецидивної виживаності – 2,5 міс, медіана загальної виживаності – 4-6 міс [4].

Ю.О. Тимовська

Класичними терапевтичними опціями для лікування хворих на РОГШ є комбінації препаратів платини з інфузіями 5-фторурацилу, таксани, в деяких випадках – метотрексат, блеоміцин, гемцитабін [3]. Золотим стандартом терапії поширених форм РОГШ є комбінація цисплатину з 5-фторурацилом. Слід зауважити, що застосування цієї комбінації призводить до значної еметогенної та флеботоксичності, частота об'єктивної відповіді не перевищує 30-35%, медіана періоду без прогресування – 6 міс [5]. З появою на ринку хіміопрепаратів таксанів для лікування хворих на поширений РОГШ почали застосовувати «триплетну» схему – доцетаксел, цисплатин і 5-фторурацил [3, 5]. У разі її застосування частота об'єктивної відповіді становить 60% (жодна схема терапії не давала таких результатів), медіана безрецидивної виживаності – 9 міс. Незважаючи на істотні переваги, пов'язані з ефективністю доцетаксел-вмісного режиму, цій схемі властива значна токсичність: частота фебрильних нейтропеній становить 53%. Слід зазначити, що застосування класичних терапевтичних комбінацій завжди супроводжується значною кількістю побічних проявів різного ступеня вираженості. Еметогенна токсичність спостерігається у 70% хворих, мукозити – у 60%, флебіти при застосуванні інфузій 5-фторурацилу мають місце у 30% пацієнтів, а при застосуванні доцетакселу в комбінації з цисплатином та 5-фторурацилом у 30% хворих спостерігається сенсорна нейропатія.

Підвищити ефективність паліативної цитостатичної терапії намагалися шляхом додавання таргетних препаратів до класичних терапевтичних комбінацій. Результати проведених клінічних досліджень щодо застосування лапатинібу, ерлотинібу, еверолімусу, бевацизумабу не довели значних переваг щодо ефективності застосування цих препаратів у комбінації з цитостатиками для лікування хворих на поширений РОГШ [3]. Єдиним таргетним препаратом, схваленим Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) для лікування хворих на поширений РОГШ, є цетуксимаб. Цей препарат також включено в деякі клінічні протоколи та рекомендації з лікування поширеного РОГШ [6].

Сьогодні основною проблемою паліативної терапії таких пацієнтів є відносно низька ефективність та висока токсичність. У зв'язку з цим Американське товариство клінічної онкології (ASCO) визначило когорту пацієнтів з поширеними формами РОГШ як популяцію з незадоволеними потребами щодо ефективності паліативної терапії та якості життя.

З розвитком онкоімунології та застосуванням спочатку в рамках досліджень, а згодом у клінічній практиці препаратів – блокаторів ключових молекул – з'явилась перспектива істотного підвищення ефективності паліативної терапії у хворих на РОГШ [7, 8]. Онкоімунологічні препарати вважали терапією майбутнього. Результати клінічних досліджень були надто обнадійливими, але застосування цих препаратів у клінічній практиці зіткнулося з певними труднощами, такими як молекуло-біологічні особливості пухлин, нетипові для цитостатиків побічні прояви та висока вартість лікування. Для застосування онкоімунологічних препаратів необхідна експресія певних ключових молекул на пухлинних клітинах, таких як PD-L1, PD-L2 та ін. Однак не у всіх хворих пухлини експресують ці молекули, і в різних пухлин рівень експресії неоднаковий. Наприклад, тільки близько 50% пухлин хворих на РОГШ вважаються позитивними за експресією маркера PD-L1 (позитивною вважається експресія цієї ключової молекули не менше ніж на 25% пухлинних клітин). Крім того, для лікування значної частини хворих застосовувати онкоімунологічні препарати не можна через токсичні прояви терапії [9], які є нетиповими для класичної цитостатичної терапії. Лікування ускладнюється аутоімунними процесами, пульмонітами, полісерозитами, бронхоспастичними проявами та висипаннями на шкірі. Хворі потребують імуносупресивної терапії супроводу та часто припиняють протипухлинну терапію через неконтрольовану імунологічну токсичність. Крім цього, не можна не брати до уваги «фінансову токсичність», адже вартість онкоімунологічних препаратів є надто високою навіть для пацієнтів у розвинених країнах [10].

Через перелічені вище причини, незважаючи на розвиток протипухлинної терапії та певні успіхи, досягнуті завдяки впровадженню сучасних методів лікування, класичні терапевтичні опції дотепер відіграють ключову роль у лікуванні хворих на РОГШ. Враховуючи те, що в більшості випадків пацієнти цієї групи є невиліковними, основними завданнями паліативної терапії є полегшення клінічних симптомів і подовження життя хворих. Сучасною модифікацією класичної цитостатичної терапії хворих із поширеними пухлинами органів голови і шиї є застосування цитостатичних препаратів у монорежимі, часто з щотижневим введенням або пероральним застосуванням [3]. Це дає змогу контролювати клінічні прояви захворювання протягом певного часу та не призводить до погіршення загального стану хворого, зокрема не викликає токсичних проявів, таких як фебрильна нейтропенія, мукозити та блювання.

Основними варіантами модифікації класичних терапевтичних опцій є застосування щотижневого режиму введення препаратів і включення до схем терапії пероральних цитостатиків.

Щотижневе введення цитостатиків у монорежимі набуло популярності завдяки помірній токсичності та ефективності, яку можна порівняти з ефективністю комбінацій хіміопрепаратів у схемах поліхіміотерапії. При щотижневому введенні сумарна доза препарату на курс є вищою, ніж при традиційному введенні один раз на 3-4 тижні, таким чином досягається еквівалентна, а іноді й вища терапевтична ефективність. Завдяки меншому дозовому навантаженню на одне введення переносимість терапії є кращою порівняно з класичними режимами введення в межах 21-28-денних циклів. При щотижневому режимі найчастіше застосовують паклітаксел у монотерапії 80 мг/м^2 [3, 5]. Проводилися також дослідження щодо використання паклітакселу в щотижневому режимі для лікування хворих на поширений РОГШ, резистентний до терапії платиновмісними препаратами. Введення проводили по 80 мг/м^2 один раз на тиждень упродовж 6 тижнів із перервою тривалістю 15-21 день залежно від показників периферичної крові. Ефективність терапії – 45% випадків часткової регресії та 15% – стабілізації. Медіана безрецидивної виживаності – 6,5 міс. Токсичність терапії – побічні прояви: у 37% хворих – у вигляді лейкопенії 1-2 ступеня та 6% – периферичної нейропатії 1-2 ступеня [11].

У щотижневому режимі у лікуванні хворих на поширений РОГШ можна застосовувати не тільки паклітаксел, а й доцетаксел 40 мг/м^2, метотрексат 50 мг/м^2, гемцитабін 1000 мг/м^2 [12, 13].

На противагу щотижневому режиму введення цитостатиків у монорежимі у лікуванні хворих на поширений РОГШ можна використовувати пероральні форми цитостатиків у метрономному режимі або у щоденному застосуванні [14]. Термін «метрономний» походить від назви приладу метроном, який використовується для визначення темпу шляхом точного відліку тривалості музичного метру. Суть метрономної терапії полягає в регулярному надходженні хіміопрепарату до організму людини з підтриманням низької, але постійної його концентрації в крові. Для цього найбільше підходять пероральні форми цитостатиків.

Першою серед успішно застосованих пероральних форм хіміопрепарату у хворих на РОГШ була таблетована форма антиметаболіту, похідного фторпіримідинів. Ефективність ін'єкційної форми 5-фторурацилу у лікуванні таких хворих є давно доведеною. Інфузії 5-фторурацилу застосовують у монорежимі та у комбінації з препаратами платини [2]. Саме враховуючи переваги таблетованих форм, а також доведену ефективність ін'єкційних форм фторпіримідинів у лікуванні хворих на РОГШ, в 1980-1990-х рр. почали вивчення використання таблетованих форм з метою визначення ефективності та токсичності лікування хворих на поширений РОГШ [15, 16]. Одне з перших досліджень, де вивчали використання тегафуру у лікуванні хворих на рецидивуючий РОГШ, проведене в Японії Tanaka та співавт. [15]. Пацієнтам із рецидивуючим РОГШ, які до цього отримували паліативну медичну допомогу як терапію другої лінії, проводили курси лікування тегафуром. У 43% із них спостерігалася позитивна динаміка на фоні лікування, у 19% мала місце часткова регресія, в 19% – повна регресія, а в 5% – стабілізація пухлинного процесу.

Результатами, отриманими в клінічних дослідженнях, встановлено ефективність терапії **тегафуром,** капецитабіном та препаратом TS-1. До складу TS-1 входять 3 діючі речовини: **тегафур,** який після абсорбції трансформується у протипухлинний засіб 5-фторурацил (5-ФУ); гімерацил – інгібітор дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД), який запобігає деградації 5-ФУ в організмі, та отерацил – інгібітор оротатфосфорибозилтрансферази (ОФРТ), який зменшує активність 5-ФУ в нормальній слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту.

Продовження на стор. 6.

Ю.О. Тимовська, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Деескалація паліативної терапії у хворих на поширений рак органів голови та шиї: монохіміотерапія, щотижневий режим введення та пероральні форми цитостатиків

Продовження. Початок на стор. 5.

Згодом були проведені дослідження щодо визначення ефективності тегафуру як радіомодифікатора у лікуванні хворих на поширений рак гортані. Дослідники встановили зростання безрецидивної та загальної виживаності пацієнтів, яких лікували тегафуром, порівняно з тими хворими, які отримували лише променеву терапію [16].

Були проведені дослідження, в яких визначали ефективність застосування інших таблетованих форм фторпіримідинів, таких як капецитабін та TS-1 [17, 18] у лікуванні хворих на поширений рецидивуючий РОГШ. За результатами цих досліджень встановлено задовільну переносимість терапії та ефективність їх застосування, яку можна порівняти з ефективністю таксанів у монорежимі.

Слід зазначити, що таблетовані форми фторпіримідинів мають певні фармакологічні відмінності відповідно до інструкцій для медичного застосування лікарських засобів, що містять капецитабін і **тегафур** (табл.).

Зараз триває клінічне дослідження «Метрономна хіміотерапія тегафуром/урацилом хворих з плоскоклітинною карциномою голови і шиї» (III-IVB стадії) (ClinicalTrials.gov; Ідентифікатор: NCT00855881), предметом якого є дослідження ефективності тегафуру/урацилу як паліативної терапії у хворих на поширений рецидивуючий РОГШ. Набір пацієнтів для участі в цьому дослідженні розпочався у грудні 2008 р. В Mackay Memorial Hospital (Тайпей, Тайвань) хворим призначають платиновмісну хіміотерапію як першу лінію, за наявності позитивного ефекту їх переводять на монотерапію тегафуром/урацилом упродовж одного року. Первинним очікуваним результатом є збільшення показників 2-річної безрецидивної виживаності пацієнтів.

В Японії тегафур широко використовують у лікуванні хворих на РОГШ не лише в паліативному режимі, а й в ад'ювантному. Пацієнтам із РОГШ II стадії після оперативного втручання і/або променевої терапії призначають тегафур по 400 мг щодня впродовж одного року. У цьому разі відмічають зростання показників 3-річної безрецидивної виживаності хворих до 60% [19, 20].

Таблиця. **Основні відмінності таблетованої форми фторпіримідинів, які застосовують у паліативній терапії хворих на поширений рак органів голови та шиї**

Властивості	Капецитабін	Тегафур
Метаболізм	У тканині пухлини, а також у здорових тканинах організму	У печінці і локально у тканині пухлини
Механізм протипухлинної дії	Пригнічує синтез ДНК та РНК пухлинних клітин	Пригнічує синтез ДНК та РНК пухлинних клітин
Період напіввиведення	0,85-3,23 год	12 год
Біодоступність	100%	100%. Утричі перевищує біодоступність фторурацилу
Ліпофільність	Дані відсутні	Висока ліпофільність (у 250 разів перевищує ліпофільність фторурацилу)
Проникнення через ГЕБ	Дані відсутні	+
Стаціонар/амбулаторний прийом	Амбулаторний прийом	Амбулаторний прийом
Коридор безпеки	Властива кумуляція	Широкий
Виведення	Нирки – 95,4% ШКТ – 2,6%	Нирки – 99% ШКТ – 0,8%

Клінічний випадок

Хвора Л.Я., 79 років, ECOG – 1 (а/к7263/15). У 2013 р. отримувала лікування з приводу раку слизової правої щоки (ПГЗ № 16407-8: плоскоклітинний рак) стадія III T2N2M0. Пацієнтці проведено повний курс променевої терапії в дозі 60 Гр на ділянку первинної пухлини та шляхи регіонарного лімфовідтоку. Через 14 міс діагностований рецидив пухлини на слизовій правої щоки. Хвора була оглянута терапевтом, хірургом, хіміотерапевтом, і рішенням мультидисциплінарного консиліуму їй було рекомендовано проведення курсів ПХТ класичними терапевтичними опціями – карбоплатин та 5-фторурацил в/в крапельно з редукцією дози на 25%. Після 2 курсів терапії у хворої спостерігався стійкий мієлодепресивний синдром середнього ступеня тяжкості та синдром астенізації середнього ступеня тяжкості. Пацієнтка та її родичі категорично відмовилися від подальшого проведення курсів поліхіміотерапії. Після гемостимулючої, дезінтоксикаційної терапії та нормалізації показників периферичної крові її загальний стан покращився. Повторно постало питання про протипухлинну терапію. У зв'язку з тим, що хвора отримала повний курс променевої терапії, подальша радіотерапія була протипоказана. Від класичної ПХТ хвора відмовлялась. Було рекомендовано монотерапію тегафуром по 400 мг перорально тричі на день, 21-денними курсами, з наступною перервою 14 днів (враховуючи вік хворої). Після другого курсу терапії пухлина на слизовій правої щоки значно зменшилась, після 4 курсів терапії спостерігалася повна регресія. З побічних проявів – нудота легкого ступеня та астенічний синдром легкого ступеня. Тривалість курсів терапії було зменшено до 14 днів. Повна регресія пухлинного процесу спостерігалася впродовж 11 міс. Після цього встановлено прогресування пухлинного процесу у вигляді метастазів у підщелепні лімфатичні вузли. Пацієнтці було збільшено тривалість курсу монотерапії тегафуром до 28 днів (за відсутності інших пероральних терапевтичних опцій). Упродовж 3 курсів терапії відзначалася стабілізація пухлинного процесу. Потім метастатичні лімфатичні вузли почали збільшуватися. Слід зазначити, що на слизовій оболонці рецидиву пухлини не було. Хворій було рекомендовано етопозид по 50 мг щодня як варіант «терапії відчаю». Таблетована форма цього препарату в Україні не зареєстрована, його придбали в Німеччині (куди хвора переїхала для подальшого лікування). Тривалість відповіді на терапію етопозидом становила 4 міс. Після цього хвора померла від ерозивної кровотечі.

Рецидив раку слизової оболонки правої щоки до початку лікування

Рецидив раку слизової оболонки правої щоки після курсів ПХТ (карбоплатин + 5-фторурацил)

Часткова регресія пухлини слизової оболонки правої щоки після 2 курсів монотерапії тегафуром

Регресія пухлини слизової оболонки правої щоки через 1 рік після монотерапії тегафуром

Прогресування пухлинного процесу. Метастаз у регіонарному лімфатичному вузлі

Часткова регресія метастазу в регіонарному лімфатичному вузлі на фоні подовжених до 28 днів курсів монотерапії тегафуром

Прогресування пухлинного процесу. Ріст метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів

У нашій клінічній практиці ми використовуємо **тегафур** у монорежимі (1200 мг щодня з 1-го по 28-й дні циклу, з наступною перервою 14 днів) при лікуванні хворих літнього віку на поширений та/або рецидивуючий РОГШ. Це дає змогу уникнути погіршення загального стану пацієнтів, зменшити клінічні прояви основного захворювання та контролювати його прояви протягом певного часу.

Підбиваючи підсумки, зазначимо, що ера ескалації паліативної терапії невиліковних пацієнтів із поширеними формами раку відходить у минуле. Встановлено, що додавання препаратів у схеми із формуванням дуплексів і триплексів (таких як доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил) призводить тільки до підвищення токсичності і погіршення загального стану хворих. Монотерапія цитостатиками є хоч і не новою, але зручною й ефективною терапевтичною опцією в паліативному лікуванні. Застосування препаратів у монорежимі при щотижневому та пероральному введенні забезпечує ефективний контроль над захворюванням у третини хворих без погіршення їх загального стану та зниження показників безрецидивної виживаності.

Література

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2): 69-90.
2. Licitra L., Felip E. ESMO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol, 2009, vol. 20 Suppl 4 (pg. 121-122).
3. Vermorken J.B., Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer, Ann Oncol (2010) 21 (suppl_7): vii252-vii261.
4. Ritter M., corresponding author Teudt I.U., Meyer J.E. et al. Second-line treatment of recurrent HNSCC: tumor debulking in combination with high-dose-rate brachytherapy and a simultaneous cetuximab-paclitaxel protocol Radiat Oncol. 2016; 11: 6. P. 2-11.
5. Dimitrios A. Colevas Chemotherapy Options for Patients With Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck JCO VOLUME24 NUMBER17 JUNE10 2006 2644-2652.
6. Specenier P., Vermorken J.B. Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment Biologics. 2013; 7: 77-90.
7. Chervin C.S., Brockstein B. Current clinical immunotherapeutic approaches for head and neck cancer F1000Research 2016, 5, P. 1-8.
8. Economopoulou P., Perisanidis C., Evaggelos I. Giotakis and Psyrricorresponding A. The emerging role of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): anti-tumor immunity and clinical applications Ann Transl Med. 2016 May; 4(9): 173.
9. Naidoo J., Page D.B., Li B.T., Connell L.C., Schindler K., Lacouture M.E., Postow M.A., Wolchok J.D. Toxicities of the Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Antibodies Ann Oncol. 2015; 26(12): 2375-2391.
10. Yousuf Zafar S., MD, MHS1 and Amy P. Abernethy Financial Toxicity, Part I: A New Name for a Growing Problem Oncology (Williston Park). 2013 Feb; 27(2): 80-149.
11. Tahara M., Minami H., Hasegawa Y. et al. Weekly paclitaxel in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Sep; 68(3): 769-76.
12. Hitt R., Amador M.L., Quintela-Fandino M. Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 2006 Jan 1; 106(1): 106-11.
13. Woods R.L., Fox R.M. and Tattersal M.H. Methotrexate treatment of squamous-cell head and neck cancers: dose-response evaluation. Br Med J (Clin Res Ed). 1981 Feb 21; 282(6264): 600-602.
14. De Felice F.,. Musio D., Tombolini V. Head and neck cancer: metronomic chemotherapy BMC Cancer. 2015; 15: 677.
15. Tanaka J., Inuyama Y., Fujii M. et al. Clinical trials on UFT in the treatment of head and neck cancer. Auris Nasus Larynx. 12: S261-S266, 1985.
16. Takahashi H., Yao K., Sawaki S. et al. Investigation of UFT and radiation combination therapy of head and neck cancer-mainly in laryngeal cancer. Gan To Kagaku Ryoho 17: 2037-2042, 1990.
17. Martinez-Trufero J., Isla D., Adansa J.C. et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with squamous head and neck cancer with locoregional and/or metastatic relapse after previous platinum-based treatment: final results of Spanish Head and Neck Cancer Group, J Clin Oncol, 2009, vol. 27 15 Suppl 312s.
18. Park S., Lee S., Park J. et al. Phase II study of oral S-1 in pretreated patients with recurrent or metastatic head and neck cancer, J Clin Oncol, 2008, vol. 26 15 Suppl 692s.
19. Japan Society for Head and Neck Cancer (2013): Practice guideline in head and neck cancer (Japanese version), 13th edition: Kanehara.
20. Tsukuda M., Miyake H. (2000) Maintenance Chemotherapy With UFT for Head and Neck Carcinoma. ONCOLOGY14: 93-95.

РЕЗОЛЮЦІЯ УКРАЇНСЬКО-ПОЛЬСЬКОЇ НАРАДИ ЕКСПЕРТІВ

«Замісна терапія у пацієнтів з гемофілією. Досвід Польщі та України»

У ході експертної наради, яка відбулася 22 квітня 2017 р. у м. Львові, розглянуто актуальні питання діагностики та лікування ускладнень гемофілії, вибору препаратів фактора зсідання крові, профілактичного лікування дорослих пацієнтів із цим захворюванням.

У діагностиці та лікуванні гемофілії досі не вирішеними є питання: відсутності сучасного уніфікованого протоколу надання медичної допомоги хворим на гемофілію та затвердженої Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України уніфікованої методики розрахунку регіональної потреби в антигемофільних препаратах, дефіциту препаратів факторів зсідання крові та реагентів для спеціалізованих лабораторій, низької якості діагностики та відсутності моніторингу перебігу захворювання, недостатньої обізнаності вузькопрофільних спеціалістів із відповідною проблематикою, відсутності клінічного реєстру хворих на коагулопатії, недостатнього фінансування державних програм, спрямованих на поліпшення надання медичної допомоги хворим на гемофілію.

Сьогодні в Україні забезпеченість препаратами факторів зсідання крові становить в середньому 1,5 МО на одну людину на рік.

Ураження гемофілічною артропатією більше 4 суглобів реєструється у 100% хворих на тяжку форму гемофілії, що спричиняє тяжку інвалідизацію внаслідок відсутності профілактичного лікування.

У Польщі в 2016 р. завдяки реалізації Національної програми лікування гемофілії та пов'язаних із нею порушень зсідання крові 2012-2018 рр. забезпеченість факторами зсідання крові становила 6,37 МО на одну людину на рік.

Усі експерти – учасники наради підтримали подані пропозиції:

1. Основою сучасної діагностики та лікування пацієнтів із гемофілією має бути **розроблення відповідних нормативних документів** (клінічної настанови та клінічних протоколів, стандартів із діагностики, лікування, організації надання медичної допомоги хворим на гемофілію), яке повинні здійснити групи експертів, сформовані профільними та суміжними професійними організаціями. Такі документи мають ґрунтуватися на національних та міжнародних розробках та підлягають легітимізації. Одним із розділів стандартів лікування мають бути рекомендації з переходу/заміни фактору зсідання крові, в основу яких покладено результати проспективних досліджень (необхідність тестування інгібіторів до і після переходу на інший препарат, до і після інтенсивної терапії або хірургічного втручання). Необхідно також відмітити важливе значення вірусної безпеки факторів зсідання крові та врахування потенційних залишкових ризиків (наявність інфікованих донорів із серонегативним перебігом захворювання, можливість помилок при проведенні лабораторних аналізів, появу раніше невідомих патогенів, а також патогенів, стійких до процедур інактивації та видалення, таких як безоболонкові віруси, пріони).

2. У лікуванні хворих на гемофілію слід запровадити **мультидисциплінарний підхід**, що дозволить: поліпшити лабораторну та інструментальну діагностику, моніторинг перебігу гемофілії незалежно від призначеного лікування, налагодити постійний клінічний моніторинг стану пацієнта (під час візитів, шляхом телефонного опитування), призначати та проводити замісну гемостатичну терапію як на вимогу, так і у профілактичному режимі, створити експертну групу з питань проведення індукції імунологічної толерантності, здійснювати хірургічне лікування (планово або ургентно), надавати консультативну допомогу та забезпечити безпосередню участь вузькопрофільних спеціалістів у проведенні лікування залежно від індивідуальної потреби хворого (гематолога, ортопеда, терапевта, психолога, нарколога та ін.), вирішувати клінічні проблеми пацієнта із залученням мультидисциплінарного консиліуму.

3. Для запровадження у клінічну практику мультидисциплінарного підходу необхідно створити **регіональні центри з надання спеціалізованої медичної допомоги** хворим на гемофілію, що потребує ухвалення відповідних нормативних документів на законодавчому рівні.

4. Для поліпшення діагностики, моніторингу лабораторних показників (визначення рівня фактору зсідання, інгібіторів у крові хворого та подальшого їх моніторування, фармакокінетичних досліджень) слід створити **референтні лабораторії** та забезпечити їх необхідними витратними матеріалами.

5. **Імплементації підлягають індивідуалізовані клінічні протоколи профілактики**, у тому числі третинної та низькодозової, у дорослих з урахуванням віку, венозного доступу, фенотипу кровотеч, індивідуального фармакокінетичного профілю, доступності концентратів факторів зсідання крові, що дозволить оптимізувати фінансові ресурси та поліпшити якість життя пацієнтів із гемофілією.

6. Слід впровадити легітимне (відповідно до наказів МОЗ) **домашнє лікування** хворих на гемофілію з інформуванням, навчанням, тренінгами, організованими належним чином.

7. Для забезпечення плановості та належної якості надання медичної та соціальної допомоги конкретному пацієнту, моніторингу показників захворюваності та поширеності гемофілії, отримання даних про всі несприятливі події у хворих: виявлення інгібіторів, гепатитів, ВІЛ, зміну ортопедичного статусу, масивні кровотечі, хірургічне лікування тощо, можливості отримання постійних річних звітів з обстеження і лікування зареєстрованих хворих, включаючи дози та характеристику застосованих препаратів (плазмові, рекомбінантні тощо), оптимізації фінансових ресурсів необхідно створити **Національний реєстр хворих на спадкові коагулопатії** (в електронному вигляді). МОЗ має забезпечити легітимізацію реєстру на законодавчому рівні, а також видати наказ про створення реєстру пацієнтів зі спадковими коагулопатіями.

8. Потрібно **збільшити фінансування та створити умови для надання спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги** в лікувальних закладах МОЗ та НАМН України, у тому числі для проведення діагностики в складних випадках імунологічних ускладнень, поліпшення надання високоспеціалізованої хірургічної допомоги. Слід розглянути можливість виділення додаткових коштів для лікування дорослих хворих на гемофілію з урахуванням профілактичного та домашнього лікування.

Реалізація поданих пропозицій дозволить: істотно зменшити ризики ускладнень, у тому числі потребу в дороговартісному ортопедичному лікуванні, скоротити терміни непрацездатності хворих, зменшити кількість пацієнтів, які претендуватимуть на отримання соціальної допомоги через непрацездатність, а також швидше повернутися до виконання ними професійних, сімейних та соціальних функцій, зменшити витрати системи охорони здоров'я на лікування та профілактику гемофілії та поліпшити якість життя таких хворих.

У експертній нараді взяли участь:

1. Є. Віндіга, професор, завідувач відділу порушень гемостазу та внутрішньої медицини Інституту гематології та трансфузійної медицини, м. Варшава, Польща.
2. В. Млінарські, професор, завідувач кафедри педіатрії, онкології, гематології та діабетології, Медичний університет, м. Лодзь, Польща.
3. Я. Трелінські, професор кафедри порушень гемостазу, Медичний університет, м. Лодзь, Польща.
4. М. Летовська, професор, завідувач відділу трансфузійної медицини Інституту гематології та трансфузійної медицини, м. Варшава, Польща.
5. В.Л. Новак, заслужений діяч науки і техніки України, д. мед. н., професор, директор ДУ «Інституту патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», професор кафедри гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна.
6. С.В. Клименко, головний позаштатний гематолог МОЗ України, завідувач відділу медичної генетики ДУ «Національний центр радіаційної медицини НАМН України», д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.
7. О.В. Стасишин, к. мед. н., провідний науковий співробітник відділення загальної та гематологічної хірургії ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів, Україна.
8. А.С. Кались, лікар-хірург групи хірургічної допомоги хворим на гемофілію ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів, Україна.
9. І.Р. Гартовська, к. мед. н., завідувач відділенням гематології Київської обласної клінічної лікарні, доцент кафедри гематології та трансфузіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна.
10. Є.В. Авер'янов, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення хірургічної гематології та гемостазіології ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ, Україна.

За підтримки компанії Pfizer.

НОВИНИ

Прием гиполипидемических препаратов во время адъювантной гормонотерапии снижает риск рецидива рака молочной железы

В Journal of Clinical Oncology опубликованы результаты клинического исследования BIG 1-98, в рамках которого S. Borgquist и соавт. проанализировали влияние гиполипидемических препаратов на результаты лечения пациенток с раком молочной железы (РМЖ), получавших адъювантную гормонотерапию.

В исследование BIG 1-98 были включены в общей сложности 8010 пациенток в постменопаузе, перенесших хирургическое лечение по поводу раннего гормонозависимого инвазивного РМЖ. В течение 5 лет пациентки получали гормонотерапию тамоксифеном или летрозолом в монорежиме либо последовательно: тамоксифен с переходом на летрозол или летрозол с дальнейшей терапией тамоксифеном. У всех пациенток оценивался уровень холестерина и контролировался прием гиполипидемических препаратов на момент начала гормонотерапии, а затем каждые 6 мес на протяжении 5,5 лет.

Согласно полученным результатам, уровень холестерина снижался при терапии тамоксифеном, но восстанавливался до исходного уровня после ее завершения. Он не зависел от того, назначался тамоксифен в монорежиме или до/после терапии летрозолом. Прием летрозола в любом режиме не влиял на уровень холестерина.

Из 5944 включенных в анализ пациенток 789 получали гиполипидемические препараты во время проведения гормонотерапии. Из них 318 получали монотерапию летрозолом, 189 – тамоксифен/летрозол последовательно, 176 – летрозол/тамоксифен и 106 – монотерапию тамоксифеном.

По данным многофакторного анализа, в сравнении с пациентками, не получавшими гиполипидемических препаратов, назначение последних в значительной степени способствовало увеличению безрецидивной выживаемости (относительный риск – ОР – 0,79; p=0,01), а также увеличивало время до развития рецидива (ОР 0,76; p=0,02) и период до развития отдаленных метастазов (ОР 0,74; p=0,03).

В общей сложности 637 пациенток стали принимать гиполипидемические препараты до начала проведения гормонотерапии. По данным многофакторного анализа, у этой группы больных был выше показатель безрецидивной выживаемости (ОР 0,82; p=0,04). Преимущество во времени до развития рецидива, а также до развития отдаленных метастазов оказалось статистически незначимым.

На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что прием гиполипидемических препаратов во время адъювантной гормонотерапии снижает риск рецидива у больных ранним РМЖ.

Причиной подобной взаимосвязи авторы считают способность холестеринснижающей терапии ослаблять передачу сигнала через рецептор эстрогена за счет снижения уровней метаболита 27-гидроксихолестерина в эстрогенном холестерине. Таким образом, гиперхолестеринемия как таковая может противодействовать предполагаемому эффекту ингибиторов ароматазы. Авторы говорят о необходимости проведения проспективных рандомизированных исследований с целью подтверждения этих данных.

Borgquist S., Giobbie-Hurder A., Ahern T. et al. Cholesterol, cholesterol-lowering medication use, and breast cancer outcome in the BIG 1-98 study. 35, № 11 (April 2017) 1179-1188.

Подготовила ***Катерина Котенко***

АНОНС

Національна академія наук України
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
Благодійний фонд «Єдність проти раку»

Міжнародна наукова конференція

Стовбурові нормальні і пухлинні клітини: відкриття, діагностика і терапія

5-6 жовтня 2017 року, м. Київ

diagnosis
discovery STEM CELLS
therapy

Основні наукові напрями:

- Біологія нормальних і пухлинних стовбурових клітин
- Сигнальні шляхи, генетичні та епігенетичні пошкодження в стовбурових клітинах пухлин
- Пухлинні стовбурові клітини як фактор резистентності до терапії
- Стовбурова клітина і тканинна біоінженерія
- Роль стовбурових клітин у канцерогенезі, інвазії та метастазуванні злоякісних новоутворень
- Етичні аспекти дослідження стовбурових клітин

До участі запрошуються представники науково-дослідних установ та вищих навчальних закладів, фахівці у галузі репродуктивної та регенеративної медицини, біоінженерії, лікарі-онкологи.

Із усіх питань звертатися:
Ганусевич Ірина Іванівна, e-mail: iganus2000@yahoo.com
та за тел.: +38 (096) 513-71-35; (044) 259-71-21; (044) 259-01-83

ЗМІСТ

ОНКОЛОГІЯ

Деескалація паліативної терапії у хворих на поширений рак органів голови та шиї: монохіміотерапія, щотижневий режим введення та пероральні форми цитостатиків
Ю.О. Тимовська 5-6
Резолюція українсько-польської наради експертів «Замісна терапія у пацієнтів з гемофілією. Досвід Польщі та України» 7
Новое в терапии HER2-позитивного рака грудной железы
И. Смоланка, А. Ковалев, J. Gligorov и др. 12-13
Улучшение доступа к медикаментам. Онкология в центре внимания
Р. Джексон, А. Ковалев, С. Клименко и др. 14-16
Киевские дерматологические дни: акцент на меланоме
А.И. Литус, С.И. Коровин, А.А. Ковалев 19-20
Библиотека онколога 25
«Рош Украина» сегодня: тенденции, ценности, инновации
Д. Нешич 26-27
Атезолизумаб: новые возможности терапии рака мочевого пузыря 29-30
Мабтера® (ритуксимаб) у дітей з імунною тромбоцитопенією 31
Новая опция в профилактике колоректального рака и коррекции осложнений, связанных с химиотерапией 34-35
Онкодайджест 35
Современные подходы к терапии глиобластом 37-38
Атезолизумаб одобрен FDA по новому показанию при уротелиальной карциноме 39
Комбинация палбоциклиба и летрозола при распространенном раке молочной железы 40-42
Роль современных методов обследования в диагностике опухолевых заболеваний
Клинический случай полинеоплазии
И.В. Литвин, А.В. Хоменко, Н.Г. Звонарева и др. 44
Неоадъювантная терапия рака молочной железы на ранней стадии: клинические возможности пертузумаба 45-47
Сучасні підходи до лікування, індивідуалізована терапія хворих з метастатичним недрібноклітинним раком легені
Перший досвід застосування препарату Ксалкорі (кризотиніб) в Україні
І.В. Мацішевська, С.П. Шевня, А.С. Гонковська 48-50
Династат® (парекоксиб) у мультимодальній аналгезії при онкогінекологічних хірургічних втручаннях 53
Таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK: новый стандарт терапии меланомы с мутацией BRAF 55-56
Комбинация препаратов Тафинлар® и Мекинист® одобрена в ЕС для лечения BRAF V600-положительного прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого 57
Метаанализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на фоне терапии первой линии у пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF 59-60
Возможна ли медикаментозная профилактика аденом гипофиза? 61
Оценка практического использования противогрибковой профилактики у пациентов с впервые диагностированной острой миелоидной лейкемией: результаты регистрового исследования SEIFEM 2010-B 62-63
Рак поджелудочной железы
Обзор последних исследований 65
Тромбоцитопения, индуцированная химиотерапией
С.А. Лялькин 67-68
Тотальная панкреатэктомия при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы
А.И. Дронов, С.В. Земсков, Е.А. Крючина 71-73
Препарат церитиниб рассматривается FDA для применения в первой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого с ALK+ 77

ШКОЛА ОНКОЛОГА

В фокусе внимания – меланома кожи
А.А. Ковалев 21-24

ОНКОХІРУРГІЯ

Клінічний випадок оперативного лікування заочеревинної лімфангіоми у дорослого
В.С. Хоменко, В.Т. Поліщук, А.В. Сироткін та ін. 76

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Фармакоэкономические аспекты применения различных лекарственных форм препарата Мабтера® (ритуксимаб)
Н.В. Бездетко 32-33

ЦИТОЛОГІЯ

Съезд Украинской ассоциации цитопатологов: обсуждая развитие цитологической диагностики
Е.А. Колесник, Д.Ф. Глузман, Л.С. Болгова и др. 10-11

ПСИХООНКОЛОГІЯ

Интимная жизнь онкологических больных во время лечения
М.А. Суркис 51-52
Раннее выявление меланомы – дело каждого 52

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Молекулярные машины откроют новые возможности в онкологии? 17
Харчові фактори ризику раку підшлункової залози
Г.Д. Фадєєнко, О.Г. Курінна 69-70

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Ростислав Евгеньевич Кавецкий: свойства души 74-75

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
Д.Ф. Глузман, д. мед. н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Сексопатологія», директор Українського інституту сексології та андрології
Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Дитяча нефрологія», завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика
О.О. Ковальов, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Онкологія», завідувач кафедри онкології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, віце-президент НАМН України, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
О.О. Колесник, д. мед. н., директор Національного інституту раку
В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку
В.Г. 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. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України
Н.В. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
Е.О. Стаховський, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Урологія», завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку
І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Гастроентерологія», член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, президент НАМН України, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України
В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету
В.Ф. Чехун, д. мед. н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
А.А. Шудрак, д. мед. н., заступник головного лікаря з хірургічної частини Національного інституту раку

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Катерина Котенко**
ВИПУСКОВИЙ РЕДАКТОР **Наталія Шумак**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР **Ірина Іванченко**
ДИЗАЙНЕРИ **Олена Дудко**
Ірина Гарнатко
Наталія Дехтяр
Олександр Воробйов
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**
Інна Головко
МЕНЕДЖЕРИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Зоя Маймескул**
Мирослава Табачук
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Ганна Дребот**
Леся Іванченко
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

Свідоцтво КВ №14880-3851Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс: 37634
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція **521-86-98, 521-86-97**
Відділ маркетингу **521-86-91, 521-86-86**
Відділ передплати та розповсюдження **364-40-28**

Газету віддруковано в ДП «Преса України», просп. Перемоги, 50.

Підписано до друку 28.04.2017 р.
Замовлення № . Наклад **12 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

НОВОСТИ МИРА ИННОВАЦИЙ

Иммунотерапия: ставка ценою в жизнь

Пембролизумаб одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения взрослых и детей с рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина (ЛХ) или рецидивом заболевания после трех или более курсов терапии.

14 марта 2017 года в г. Кенилворте, штат Нью-Джерси, компания Merck, известная за пределами США и Канады как MSD, объявила о том, что FDA одобрило ингибитор PD-1 пембролизумаб (Китруда®) для лечения взрослых и детей с рефрактерной к лечению классической ЛХ в результате рецидива заболевания после трех и более предшествующих курсов терапии. В соответствии с ускоренной процедурой одобрения FDA, данное показание было основано на степени и длительности ответа опухоли на лечение. Дальнейшее утверждение этого показания зависит от окончательных результатов клинических испытаний. В случае рефрактерной или рецидивировавшей классической ЛХ пембролизумаб назначают взрослым в фиксированной дозе 200 мг, детям – в дозе 2 мг/кг (максимальная доза – 200 мг). Введение производится путем внутривенной инфузии каждые 3 недели до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или до 24 мес у пациентов, у которых заболевание не прогрессирует.

Одобрение препарата основано на результатах исследования KEYNOTE-087, которое включало 210 пациентов. Общий уровень ответа после применения пембролизумаба в дозе 200 мг каждые 3 недели составил 69% (95% доверительный интервал – ДИ – 62-75): 22% пациентов – с полной и 47% – с частичной ремиссией. Медиана периода наблюдения была 9,4 мес. Среди 145 пациентов, у которых был достигнут ответ, средняя продолжительность ответа составляет 11,1 мес (от 0 до 11,1 мес).

«Результаты исследования KEYNOTE-087 показали, что у большинства пациентов с рецидивом или рефрактерной к лечению классической ЛХ отмечался хороший ответ на лечение пембролизумабом, а в 22% была достигнута полная ремиссия, – подчеркнул доктор Р.М. Перлмуттер, президент научно-исследовательского подразделения Merck. – Нынешнее одобрение – первое для препарата Китруда® в лечении гематологических новообразований – укрепляет надежду на то, что иммунотерапия станет успешным методом лечения широкого спектра онкологических заболеваний».

«Пациенты с классической ЛХ, не отвечающие на стандартную терапию, имеют ограниченные возможности, и их лечение усложняется, – отметил К. Московиц, директор отдела онкогематологии Memorial Sloan Kettering Cancer Center. – Одобрение этого препарата является важным шагом вперед в лечении таких пациентов, которые, как правило, молоды и имеют особенно неблагоприятный прогноз, и дает нам возможность помочь им в борьбе с болезнью».

О препарате Китруда® (пембролизумаб)

Пембролизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором программированной смерти клеток-1 (PD-1) и блокирует его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2. Рецептор PD-1 – это негативный регулятор активности Т-клеток, принимающий участие в контроле Т-клеточного иммунного ответа. Пембролизумаб вводится путем внутривенной инфузии продолжительностью 30 мин каждые 3 недели согласно утвержденным показаниям. Препарат поставляется во флаконах по 100 мг.

Зарегистрированные показания препарата Китруда® в Украине

Меланома

Китруда® показана в виде монотерапии для лечения взрослых пациентов с меланомой (нерезектабельной или метастатической).

Немелкоклеточный рак легкого

Китруда® используется при лечении взрослых пациентов с локально прогрессировавшим или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, у которых опухоль экспрессирует PD-L1 и которые ранее получили как минимум один курс химиотерапии. Пациенты с EGFR- (рецептор эпидермального фактора роста) либо ALK- (киназа анапластической лимфомы) позитивными мутациями опухоли также должны получать плановую терапию таргетными препаратами перед началом лечения препаратом Китруда®.

www.merck.com

Перевела с англ. ***Мария Стафейчук***

Съезд Украинской ассоциации цитопатологов: обсуждая развитие цитологической диагностики

В г. Киеве 3-4 апреля состоялся первый съезд Украинской ассоциации цитопатологов «Актуальные вопросы современной цитологической диагностики в Украине». В работе съезда приняли участие ведущие специалисты нашей страны. Были рассмотрены актуальные вопросы цитологической диагностики опухолей внутренних органов, шейки матки, мочевого пузыря, щитовидной железы. Обсуждались пути совершенствования скрининга рака шейки матки (РШМ) за счет использования методов жидкостной цитологии, стандартизации и автоматизации процессов приготовления и анализа материалов, создания единой компьютерной базы пациенток, подлежащих обследованию, проведения активной просветительской работы через средства массовой информации.

Открывая съезд, **директор Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник** от имени руководства и всех сотрудников института поприветствовала присутствующих с началом работы форума. Она отметила, что это очень важное событие, поскольку ранняя диагностика злокачественных процессов – решающий момент, который влияет на эффективность терапии, прогноз и качество жизни пациента, именно результаты цитологического исследования являются основой для дальнейшей тактики лечения. Своевременная диагностика предраковых состояний и РШМ на ранних стадиях имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Вопрос о возможности выделить цитопатологию в отдельную специальность пока остается открытым, но уже сделан важный шаг: юридически утверждена общественная организация «Украинская ассоциация цитопатологов». В марте 2016 г. в Министерстве здравоохранения (МЗ) Украины инициировано специальное совещание, по результатам которого МЗ направило письмо на имя ректора Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Ю.В. Вороненко о необходимости подготовки специалистов-цитопатологов. В заключение Е.А. Колесник пожелала всем присутствующим творческого настроения и плодотворной работы.

Заведующий отделом иммуноцитохимии и онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Даниил Фишелевич Глузман выступил с докладом о пересмотренной классификации ВОЗ (2016) и цитологических аспектах диагностики новообразований из Т-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров, гистиоцитов и дендритных клеток. В классификации 2016 г. представлены новые данные о природе опухолей лимфоидной ткани, которые поражают лимфатические узлы, а также могут иметь экстранодальное и диссеминированное распространение.

В классификацию были включены новые нозологии, а именно: системная Т-клеточная лимфома детского возраста, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барр, мономорфная эпителиотропная Т-клеточная лимфома кишечника, вялотекущий Т-клеточный лимфопролиферативный процесс желудочно-кишечного тракта, анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK+), анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с имплантатом в молочной железе, болезнь Эрдгейма-Честера.

Основным методом диагностики указанных опухолей является гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов лимфатических узлов (ЛУ) или экстранодальных очагов поражения, дополнительно проводится изучение отпечатков и пунктатов ЛУ, данные сопоставляются с результатами патогистологического исследования. 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 и представлен целый ряд иммунофенотипических маркеров лимфом.

Заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической цитологии НИР, доктор медицинских наук, профессор Людмила Севастьяновна Болгова, говоря об актуальности исследования и повышения эффективности цитологической диагностики опухолей внутренних органов, подчеркнула, что при помощи методов

количественной оценки цитоморфологических признаков клеток и их составляющих можно с большей точностью проводить морфологическую диагностику.

Характер патологического процесса можно определить только благодаря морфологическим методам диагностики (цитологическому или гистологическому). При помощи тонких иголок, в отличие от толстых, можно получить достаточное количество клеточного материала для цитологического исследования без риска развития осложнений у пациентов с раком печени и поджелудочной железы (ПЖ). Анализ результатов цитологической диагностики опухолей внутренних органов за 2013 г. в НИР показал, что методом тонкоигольной пункции информативный материал из опухолей печени получен у 72%, а из опухолей ПЖ – у 91% пациентов. При цитологической диагностике опухолей ПЖ у 168 пациентов зафиксировано, что только у 9% из них проводилось гистологическое исследование. Это говорит о том, что морфологическая диагностика опухолей этого органа до начала лечения основывается исключительно на данных цитологического исследования.

Проведенные цитологические исследования с обработкой полученных данных позволили определить объективные признаки, которые характеризуют цитограммы пунктатов опухолей печени. Цитоморфологические признаки изучались по специально разработанной схеме цитоморфологических признаков для формализированной оценки качественного и количественного состава клеток, которая включает 67 признаков и их градаций, характеристик цитоплазматического, ядерного и ядрышкового структурных компонентов клеток.

Установлено, что цитологические препараты обладают высокой клеточностью. Опухолевые клетки почти в 77% случаев содержат частично или полностью лизированную цитоплазму. Только в 4% случаев встречались клетки с выраженными признаками атипии. Ядерно-цитоплазматическое соотношение составляет 1:2 или 1:3 в двух третях всех клеток.

Клетки гепатоцеллюлярного рака в 90% случаев содержали одно эксцентричное округлое ядро с неравномерной глыбчатой структурой хроматина. В большинстве ядер определяется одно, а в каждом 10-м случае – два больших ядрышка.

Фоновые компоненты цитограмм гепатоцеллюлярного рака характеризовались наличием эритроцитов (82%), лейкоцитов (61%), лимфоцитов (28%), соединительнотканных компонентов и жирокапельного детрита (67%), наличием гепатоцитов без признаков атипии (44%), сосудов и оксифильной субстанции (39%), некротических масс (22%), мелкозернистого детрита (17%), желчных пигментов (16%).

Высокое содержание переходных типов нуклеолонемных морфофункциональных ядрышек (98,3%) с преобладанием в них аргентофильных гранул больших (38%) и средних (33%) градаций и наличие компактного типа соответствуют высокой степени пролиферации и злокачественной трансформации клеток.

Таким образом, использование выявленных цитоморфологических и цитогенетических особенностей клеток гепатоцеллюлярного рака может способствовать повышению эффективности цитологической диагностики и своевременному началу специализированного лечения.

В следующем своем выступлении **профессор Л.С. Болгова** рассказала о современных возможностях диагностики рака мочевого пузыря (РМП). Она отметила, что цитологическое исследование осадка мочи является надежным морфологическим методом диагностики, и врачи клинических лабораторий и цитопатологи при окрашивании цитологических препаратов могут диагностировать это заболевание.

Вне зависимости от предполагаемого заболевания пациенту назначается общий анализ мочи. Следовательно, при четком представлении о микроскопических особенностях клеток РМП можно установить диагноз на любой стадии, независимо от степени дифференцировки и размеров опухоли. В то же время при описании цитоморфологических признаков раковых клеток не уделено достаточного внимания их размерным параметрам.

Экзофитный рост опухоли в мочевом пузыре способствует отторжению пораженных клеток и их попаданию в полость этого органа. Таким образом, диагностировать РМП можно задолго до клинических проявлений.

Выявлено 5 типов цитологических картин при РМП, в зависимости от структурных особенностей, размерных параметров, их тинкториальных проявлений и характера фоновых компонентов, наличие которых затрудняет проведение объективного цитологического исследования. Важно, что опухолевые клетки могут иметь разные размеры, но при этом сохранять признаки атипии.

Озвучивая проблему рецидива дисплазии эпителия шейки матки после хирургического лечения в Одесской области, **заведующий цитологической лабораторией «Цитомед» (г. Одесса) Семен Леонидович Цевелев** напомнил, что каждый день вследствие РШМ в Украине умирает 6 женщин, 99,7% случаев РШМ связаны с персистенцией онкогенных типов вируса папилломы человека высокого риска. При оценке результатов реализации Государственной программы «Репродуктивное здоровье нации» к 2015 г., вместо ожидаемого снижения заболеваемости РШМ, данный показатель стабильно увеличивался, что может свидетельствовать об улучшении диагностики этого заболевания. С.Л. Цевелев отметил, что учитывая высокий уровень заболеваемости РШМ в Украине, необходимо внедрить регулирующие документы относительно цитологического скрининга РШМ, как первичного, так и среди прооперированных женщин, это позволит оценивать адекватность проведенных манипуляций и предупреждать развитие рецидива предраковых изменений и РШМ.

Старший научный сотрудник отделения онкогинекологии НИР, доктор медицинских наук Наталия Павловна Цип, выступая с докладом «Особенности цитологической диагностики предраковых заболеваний и РШМ у беременных. Международный консенсус», акцентировала внимание на том, что беременных необходимо обследовать на наличие предраковых заболеваний и РШМ в обязательном порядке, поскольку это имеет большое медицинское и социальное значение; в отношении таких пациенток необходим междисциплинарный подход.

По данным Национального канцер-регистра за 2014 г., РШМ занимает 5-е место в структуре заболеваемости – 21,1 на 100 тыс. женского населения и 6-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований (9,3 на 100 тыс. населения). Из числа впервые заболевших не прожили 1 года 15% больных, это высокий показатель, поскольку РШМ относится к опухолям визуальной локализации.

В возрасте 30 лет – 54 года РШМ диагностируется у 13,4%, а в возрасте 18-29 лет – у 10,9% женщин, что обусловливает актуальность проблемы РШМ в Украине. В 22% случаев возраст впервые родивших женщин превышал 35 лет.

В связи с тем, что возраст первых родов у женщин во всем мире увеличивается, все чаще случаи РШМ выявляются во время беременности. В 2005 г. создано сообщество «Рак и беременность», а в 2014 г. усилиями Европейского общества гинекологических онкологов была создана международная сеть «Рак и беременность» (INCIP).

По данным последней консенсусной конференции INCIP (2014), частота РШМ у беременных составляет

от 1 на 1240 до 1 на 2200, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (ЦИН) – 0,6-3,23 на 1000 беременностей, абнормальные цитологические данные получают в 10-15 случаев на 1000 беременностей.

РШМ находится на 4-м месте среди злокачественных новообразований у беременных, наиболее частым морфологическим вариантом РШМ является плоскоклеточный ороговевающий рак – 52,7%, а точность диагноза при сочетании цитологического исследования и кольпоскопии у беременных составляет 87-98% (V. Kesic, 2016).

Основным симптомом РШМ являются влагалищные кровотечения, которые на разных этапах беременности могут быть приняты за угрозу выкидыша, предлежание или преждевременную отслойку плаценты либо осложнение послеродового периода, а клиническая картина РШМ остается без надлежащего внимания.

Тактика ведения беременных с РШМ обусловлена этапами развития плода. В I триместре выражен тератогенный эффект, и лечить пациенток с инвазивным РШМ без последствий для плода в этот период сложно. Во II и III триместре могут рассматриваться разные подходы к лечению: проведение лучевой терапии исключено, хирургическое лечение возможно в любой период беременности, а химиотерапия – во II и III триместре.

Согласно последним европейским рекомендациям за 2015 г., уровень спонтанного регрессирования гистологически подтвержденной ЦИН III после беременности составляет 69%, а кольпоскопическое исследование женщин требует высокого уровня навыков. Поэтому по рекомендациям 2-й консенсусной конференции, при РШМ IA1 стадии, диагностированном до 22-25-й недели беременности, предпочтительно проведение конизации. При РШМ IB стадии дальнейшая тактика зависит от поражения тазовых ЛУ: в случае их вовлечения в процесс беременность прерывают, если же ЛУ не поражены, применяется трахелэктомия или выжидательная тактика с родоразрешеним при достаточной зрелости плода и завершением лечения в послеродовой период.

Благодаря созданию регистра беременных со злокачественными заболеваниями, в Европе стала возможна оценка общего состояния здоровья детей, рожденных от женщин с РШМ. По предварительным выводам, рак у беременных не ухудшает общее развитие и когнитивную функцию, не влияет на функцию сердечно-сосудистой системы детей.

В докладе **доцента кафедры клинической лабораторной диагностики факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого Ольги Юлиановны Андрушевской** «Опыт преподавания цитологической диагностики на кафедре клинической лабораторной диагностики Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого» шла речь о становлении изучения цитологической диагностики в этом учебном заведении. Акцентировалось внимание на необходимости увеличения количества часов обучения для более широкого освещения цитоморфологии различных нозологических форм, что важно для врачей, занимающихся цитологической диагностикой предраковых, раковых заболеваний и сарком различного генеза.

Роль жидкостной цитологии в современной диагностике была раскрыта **А.И. Омельчук** в докладе «Современные технологии в цитологической диагностике – преимущества и особенности при использовании автоматического аппарата для жидкостной цитологии». Жидкостная цитология нового поколения, внедренная в 2010 г., позволила уменьшить количество ложноотрицательных результатов, а также использовать новейшие технологии для достижения высокого качества исследования с наименьшими затратами и наивысшей продуктивностью лабораторий, увеличить уровень безопасности для пациентов и персонала. Этот метод позволяет сохранить целостность первичного материала, и нет необходимости повторно получать материал для проведения исследования.

Другими преимуществами метода жидкостной цитологии являются уменьшение длительности цитологического исследования стекла: от загрузки материала до получения результатов при полной загрузке аппарата потребуется около часа, один образец подходит как для цитологического исследования, так и для определения папилломавируса, процесс полностью автоматизирован – начиная от забора образца до проведения исследований.

Аспирант отдела онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины Алена Станиславовна Полищук выступила с докладом «Цитоморфологические и иммуноцитохимические характеристики В-клеточных неходжкинских лимфом в свете новой классификации ВОЗ (2016)», в котором отметила, что цитологическое и иммунофенотипическое исследование лимфоидных клеток крови и костного мозга способствует установлению диагноза в случае невозможности проведения биопсии ЛУ или при экстранодальных очагах поражения. Эти исследования могут быть эффективно использованы при выявлении остаточной болезни и раннем рецидиве заболевания.

Заведующая цитологической лабораторией CSD Павлина Николаевна Боцюн представила клинический случай из практики. В 2016 г. пациент А., 48 лет, родом из Турции, попал на прием к хирургу с трофической язвой голени, которая беспокоила его в течение 6 мес и имела тенденцию к росту. Установлен первичный диагноз – «Базалиома кожи левой голени», взят соскоб пораженного участка для цитологического исследования. В итоге при проведении цитологического анализа были выявлены простейшие и поставлен диагноз «Лейшманиоз».

Доклад **сотрудника ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко» АМН Украины, кандидата биологических наук Анны Владимировны Зелинской** был посвящен фенотипическим особенностям популяции тиреоцитов в дооперационном прогнозировании радиойодрезистентных метастазов папиллярного рака щитовидной железы. У 4-20% пациентов возникают радиойодрефрактерные метастазы, которые теряют способность к накоплению йода, что приводит к сокращению выживаемости до 2-3 лет. Цитологическая диагностика может стать ценным инструментом при определении резистентных метастазов на более раннем этапе. Проведено комплексное исследование, целью которого являлось определение фенотипических особенностей резистентных опухолевых клеток.

Процедура голосования делегатов съезда

Радиойодрефрактерные клетки часто имеют увеличенный размер, неправильную форму, наблюдаются различные их субпопуляции и субклоны. Выявлены субпопуляции клеток, ранее не описанные в литературе, – светлые, RS-клетки, клетки с рефрактерной поверхностью, они светлее и больше по размеру по сравнению с остальными. Также были определены клетки с базофильными макулами – MC-клетки. В отличие от рефрактерных, в радиочувствительных метастазах эти клетки не встречались. Получены данные, что количество клеток с тиреоидной пероксидазой >85% является благоприятным прогностическим фактором для лечения радийодом, и наоборот – выявление цитокератина 17 в >10% клеток указывает на резистентность к радиотерапии.

А.В. Зелинская подчеркнула, что признаки фенотипической гетерогенности популяции тиреоцитов вместе с низкой экспрессией тиреоидной пероксидазы могут быть цитологическими факторами прогнозирования радиойодрезистентных папиллярных карцином щитовидной железы, возникших в послеоперационный период, и использоваться для определения соответствующей лечебной тактики.

С докладом «Сложности цитологической диагностики опухолей костей» выступила **врач лаборатории клинической цитологии НИР, кандидат медицинских наук Оксана Ивановна Алексеенко.** Она сообщила, что, по данным Национального канцеррегистра Украины за 2014 г., зарегистрировано 384 случая злокачественных новообразований костей и суставных хрящей. Первичные опухоли костей развиваются преимущественно у пациентов молодого возраста, а метастатические – после 40-50 лет. При анализе цитологических препаратов 104 больных с новообразованиями костей, которые обследовались и лечились в НИР в 2014 г., сделаны следующие выводы. Так, цитологическое исследование при заболеваниях костей позволило в большинстве случаев (85,6%) определить злокачественный или доброкачественный характер процесса с диагностической точностью 94,4%. Гистогенез и гистологический тип опухоли костей установлен у 70,2 и 61,5% пациентов, а точность цитологического метода составила 77,5 и 65% соответственно. Чаще всего диагностировали первичные поражения костей, а именно – хондросаркому, плазмоцитому и гигантоклеточную опухоль. Среди метастатических поражений чаще диагностировалась железистая карцинома.

Ввиду редкости возникновения опухолей костей и сложности дифференциальной диагностики, эффективность постановки диагноза, помимо опыта цитопатолога, также зависит от качества и количества материала, полученного при выполнении пункции.

Заведующая отделением цитологических исследований КП «Черниговское областное патологоанатомическое бюро» Людмила Степановна Лермонтова подчеркнула необходимость участия в скрининге РШМ женщин старше 65 лет. За 10 лет в отделении была сформирована база данных женщин Черниговской области, подлежащих скринингу РШМ и содержащая результаты гистологических исследований. Учитывая количество впервые выявленной патологии шейки матки у пациенток этой возрастной группы, включение в скрининг РШМ женщин старше 65 лет является целесообразным.

Заведующая централизованной цитологической лабораторией Винницкого областного клинического онкологического диспансера Алла Васильевна Демчук в докладе «Диагностика заболеваний шейки матки у женщин с выявленной при цитологическом скрининге тяжелой дисплазией эпителия шейки матки» отметила, что скрининг позволяет сформировать группу женщин с предраковой патологией шейки матки, которым необходимо активное наблюдение и лечение. При проведении цитологического скрининга (по Папаниколау в модификации НИР от 2002 г.) в структуре заболеваний шейки матки преобладает ЦИН II-III и CIS (35 и 17,6% соответственно). Цитологический метод имеет ограничения в дифференциальной диагностике тяжелой дисплазии и РШМ, поскольку отсутствует возможность оценить состояние базальной мембраны. Выводы по гистологическому исследованию основываются на степени атипичных изменений в клетках парабазального и базального слоев плоского эпителия, железистого эпителия с наличием нарушений стратификации.

Чаще преинвазивные неопластические процессы возникают у женщин 20-40 лет, а инвазивный рак – в старшем возрасте – 41-60 лет. Анализ показал, что разница в возрасте пациенток с преинвазивными и инвазивными процессами составляет около 10 лет, это может свидетельствовать о медленном распространении злокачественных клеток в строму органа и возможности своевременного выявления заболевания даже при проведении цитологического исследования с интервалом 3-5 лет.

Усовершенствовать скрининг можно за счет использования методов жидкостной цитологии, стандартизации и автоматизации процессов приготовления и анализа материалов, создания единой компьютерной базы пациенток, подлежащих обследованию, проведения активной просветительской работы через средства массовой информации.

На съезде были рассмотрены организационные вопросы, избрано правление Украинской ассоциации цитопатологов и состав специальных комиссий. Принято решение проводить съезды каждые 3 года, а между ними ежегодно организовывать научно-практические конференции и семинары.

По инициативе делегатов съезда принято обращение к ректору Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, профессору Ю.В. Вороненко с просьбой помочь в создании курса или кафедры для базовой и специализированной подготовки цитопатологов на базе НИР, где имелись бы все условия для приобретения необходимых знаний.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

Новое в терапии HER2-позитивного рака грудной железы

31 марта в г. Киеве состоялся научно-практический семинар с международным участием «Инновации в лечении агрессивных форм рака грудной железы», в котором приняли участие ведущие специалисты.

Использование неоадъювантной терапии (НеоАТ) при раке грудной железы (РГЖ) в Украине, современное состояние проблемы и перспективы на ближайшее будущее рассмотрел **главный внештатный специалист Министерства здравоохранения (МЗ) Украины по специальности «Онкохирургия», заведующий научно-исследовательским отделением опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Иван Смоланка.**

Он напомнил, что НеоАТ повышает вероятность органосохраняющих операций; также доказана прямая связь достижения полного патологического ответа (пПО) с отдаленными результатами – общей выживаемостью (ОВ) и выживаемостью без прогрессирования (ВБП). Отсутствие пПО на неоадъювантный режим позволяет выделить группу неблагоприятного прогноза на ранних этапах лечения. Благодаря этому пПО избран суррогатным маркером для оценки эффективности НеоАТ и прогнозирования отдаленных результатов лечения.

С целью определения взаимосвязи между пПО, ВБП и ОВ был проведен метаанализ 30 клинических исследований с участием 11 206 больных с разными подтипами РГЖ, получавших НеоАТ (Boughey et al., 2014). Было показано, что частота достижения пПО варьировала в зависимости от биологического подтипа и назначаемой терапии; применение таргетной НеоАТ трастузумабом достоверно улучшало ВБП и ОВ при HER2-позивном (HER2+) РГЖ. Достижение пПО у таких больных ассоциировалось с достоверным повышением ОВ.

В ряде исследований (MD Anderson, NOAH, GeparQuattro) показано, что добавление трастузумаба к НеоАТ достоверно повышает частоту достижения пПО у пациентов с ранним HER2+ РГЖ. Так, результаты исследования NOAH демонстрируют преимущества применения трастузумаба в неоадъювантной и адъювантной терапии у пациенток с местнораспространенным и воспалительным HER2+ РГЖ. Значительно увеличивало бессобытийную выживаемость у таких больных включение трастузумаба в режимы химиотерапии, содержащие антрациклины и таксаны. Профессор И. Смоланка отметил, что применение трастузумаба в неоадъювантном режиме хорошо переносится пациентами, уровень кардиотоксичности в этом исследовании низкий (L. Gianni et al., 2013).

Новые возможности для пациенток открываются с появлением трастузумаба для подкожного введения. В исследовании III фазы HannaH проведено сравнение фармакокинетических параметров, безопасности и эффективности лекарственных форм для внутривенного и подкожного введения у больных cHER2+ РГЖ. Сопоставимые параметры по всем показателям были подтверждены для обеих форм, в том числе у пациенток с повышенной массой тела. Подкожное введение трастузумаба характеризуется большим удобством.

Неоадъювантная гормонотерапия может применяться при гормон-рецептор-положительном РГЖ, обладает низкой токсичностью и повышает вероятность проведения органосохраняющих операций. Так, в исследовании II фазы применение неоадъювантной гормонотерапии (летрозол, анастрозол или экземестан) приводило к изменению исходных хирургических рекомендаций у 56% больных, причем в 51% случаев вместо мастэктомии удалось провести органосохраняющее вмешательство (Ellis, 2011).

В исследовании с участием 768 больных показано, что отсутствие лучевой терапии – единственный независимый прогностический фактор высокого риска развития локорегионарного рецидива у пациенток, перенесших мастэктомию при T 1-2N0 TH РГЖ (B. Abdulkarim et al., 2011).

Ингибиторы факторов роста, внутриклеточных молекул и иммунотерапия являются перспективными направлениями в лечении РГЖ, их ожидает бурное развитие. В настоящее время в мире проводятся многочисленные исследования (большинство из которых находятся во II фазе), рассматривающие назначение при РГЖ различных таргетных препаратов в неоадъювантном и адъювантном режимах в комбинации с гормонотерапией.

Следующим шагом в лечении РГЖ, по мнению докладчика, станут методы воздействия на иммунную систему, в том числе создание искусственного иммунного ответа на опухолевую клетку.

Доклад «Неоадъювантное лечение рака молочной железы – новое перспективное направление или ложное терапевтическое решение?» представил **главный эксперт МЗ Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, профессор Алексей Ковалев.**

Он отметил, что оптимальная продолжительность НеоАТ сегодня не определена, в разных исследованиях она колеблется от 8 до 36 нед. Для достижения регрессирования опухоли требуется не менее 4 курсов химиотерапии (ХТ) и не менее 3-4 мес гормонотерапии. У одних больных ответ достигается быстро, другим требуется продолжительное лечение, что заранее предсказать невозможно. Выделяют такие варианты патоморфологического ответа:

– полное исчезновение опухоли в грудной железе и лимфатических узлах (пПО);
– остаточный рак *in situ*;
– остаточный инвазивный рак с измененной стромой;
– изменения морфологии незначительны или вообще отсутствуют.

В целом долгосрочный прогноз после НеоАТ зависит от достижения пПО, размеров остаточной опухоли, наличия сосудистой инвазии, апикальных метастазов в лимфатических узлах, степени дифференцировки опухоли. Выполнение подмышечной лимфодиссекции после НеоАТ обязательно, исследование сторожевого лимфатического узла можно выполнять только при большом опыте хирурга и стандартизации процедуры. Наличие микрометастазов в лимфатических узлах – сильный предиктор рецидива. Реальный размер остаточной опухоли определить очень трудно, поэтому важно маркировать границы опухоли при первоначальном обследовании, до начала НеоАТ.

Гормонотерапия может применяться в неоадъювантном режиме при люминальном подтипе А у женщин в период постменопаузы при среднем или высоком уровне экспрессии рецепторов эстрогена; уровень достижения пПО невысок (до 8%).

Эффективность двойной блокады была показана в известном исследовании CLEOPATRA, в котором комбинация трастузумаба, пертузумаба и доцетаксела использовалась в первой линии терапии метастатического HER2+ РГЖ. При медиане наблюдения 19,3 мес подтверждено преимущество двойной блокады в отношении ВБП, а также ОВ в течение трех и более лет наблюдения. Наилучший ответ на пертузумаб достигался в подгруппе пациенток, опухоль которых инфильтрована иммунными клетками: при увеличении на каждые 10% инфильтрации стромы лимфоцитами на 11% снижался риск смерти. Повышение инфильтрации опухоли (более 20%) повышало 3-летнюю ОВ на фоне терапии пертузумабом в среднем до 78%.

И. Смоланка, А. Ковалев в президиуме конференции

Высокая эффективность двойной блокады стала обоснованием для ее исследования в неоадъювантном режиме. В исследовании NEOSPHERE наивысшая частота пПО среди всех исследуемых групп была достигнута у больных, получавших трастузумаб, пертузумаб и доцетаксел (n=107), она составила 45,8% (или 39,3% при оценке ответа не только в молочной железе, но и в лимфатических узлах). В других группах, получавших, соответственно, трастузумаб и доцетаксел (n=107), трастузумаб и пертузумаб (n=107), пертузумаб и доцетаксел (n=96) этот показатель был примерно в 2 раза ниже.

Докладчик подчеркнул, что изменение биологических характеристик опухоли после НеоАТ напрямую влияет на долгосрочный прогноз. Иммуногистохимическое исследование обязательно проводится до начала НеоАТ и повторно при получении операционного материала, позволяя учесть последствия клональной эволюции и определить молекулярные прогностические факторы. Для оценки эффективности дооперационной гормонотерапии даже был предложен прогностический индекс (PEPI Score), оценивающий необходимость назначения ХТ в адъювантном режиме и учитывающий степень уменьшения размеров опухоли до операции (до 2 см), отсутствие поражения лимфатических узлов, наличие рецепторов эстрогена в опухоли после гормонотерапии и уровень Ki67. Баллы от 0 до 4 по этой шкале дают возможность прогнозировать вероятность рецидива в течение 3 лет (от 3 до 48% соответственно). Исследование Royal Marsden показало, что маркер Ki67 в резидуальной опухоли имеет большее прогностическое значение, чем до начала терапии – высокий уровень его экспрессии связан с плохими долгосрочными результатами.

Все большее значение приобретает исследование циркулирующих опухолевых клеток. Проведение неоадъювантной ХТ гормоночувствительной опухоли переводит ее в разряд химиорезистентной, в это время в крови пациента возрастает пул циркулирующих опухолевых клеток, позитивно окрашиваемых на ABC-транспортеры (канонический механизм химиорезистентности).

В настоящее время показатель «полный патоморфологический ответ на неоадъювантную терапию» рассматривают более углубленно, включая в него такое понятие, как liquid pCR. Известно, что отсутствие опухолевых клеток в области первичного очага еще не свидетельствует о том, что опухолевые клетки отсутствуют в костном мозге в виде «дремлющих» метастазов.

Проведение НеоАТ позволяет снизить категорию T по классификации ypTNM (которая используется в этом случае) увеличить количество органосохраняющих операций. Достижение пПО/liquid pCR позволяет увеличить выживаемость больных после органосохраняющего лечения; дальнейшие исследования покажут, позволит ли такой результат полностью отказаться от хирургического вмешательства.

Возможностям применения комбинированной терапии трастузумабом и пертузумабом в неоадъювантном режиме посвятил свое выступление известный европейский эксперт, **член Французского общества рака (SFC), представитель отделения медицинской онкологии Университетской больницы Tenon (г. Париж, Франция), доктор Joseph Gligorov**. По мнению ученого, НеоАТ трастузумабом и пертузумабом при HER2+ РГЖ может рассматриваться как новый стандарт лечения. Он напомнил, что целями НеоАТ является уменьшение размера опухоли, чтобы сделать возможным хирургическое вмешательство либо минимизировать его объем (органосохраняющая операция), а также возможность получения новых научных данных (исследование эффективности новых молекул).

Более 15 лет трастузумаб используется в клинической практике и является стандартом лечения HER2+ РГЖ. Большинство экспертов настаивают: все пациенты с HER2+ метастатическим РГЖ должны получать анти-HER2-препараты во всех линиях, начиная с первой (за исключением наличия прямых противопоказаний). Это заключение базируется на результатах основных исследований трастузумаба; также показана значимость раннего назначения анти-HER2-терапии в лечении ранних стадий РГЖ (Perez et al., 2011). Несмотря на эффективность терапии трастузумабом, у многих пациентов заболевание со временем прогрессирует, что обосновывает необходимость новых методов лечения. Одним из механизмов, ответственных за развитие резистентности к трастузумабу, является гетеродимеризация HER2 с другими рецепторами HER, которые могут избыточно запускать сигналы пролиферации клеток. Пертузумаб в комбинации с трастузумабом и доцетакселом был одобрен в первой линии терапии пациентов с HER2+ метастатическим РГЖ и в настоящее время используется в качестве стандарта при этом показании. Для применения в условиях НеоАТ пертузумаб был одобрен FDA в 2013 г.

Исследование NeoSphere показало, что применение в неоадъювантном режиме комбинации трастузумаба и пертузумаба в сочетании с ХТ (доцетаксел) способствовало увеличению на 17,8% частоты пПО в молочной железе и регионарных лимфатических узлах по сравнению с таковым в группе, получавшей трастузумаб и ХТ

(39,3 в сравнении с 21,5%, p=0,0063). В этом исследовании у пациентов провели 4 цикла терапии (12 нед) в неоадъювантном режиме с последующей операцией и адъювантной терапией трастузумабом в сочетании с ХТ (L. Glanni et al., 2012). Вторичные определяемые показатели включали клинический ответ на лечение, время до клинического ответа, оценку безопасности лечения, ВБП, безрецидивную выживаемость, частоту органосохраняющих операций и оценку биомаркеров.

Возникает вопрос о риске побочных явлений – насколько страдает безопасность лечения при применении двойной блокады? В исследовании TRYPHAENA комбинация трастузумаба и пертузумаба применялась в неоадъювантном режиме при впервые диагностированном HER2+ местнораспространенном, воспалительном или раннем РГЖ (Schneeweiss et al., 2013). Пациенты, включенные в исследование, были разделены на три группы (A, B, C), получавшие разные режимы с включением пертузумаба (все 3 группы были экспериментальными). После завершения НеоАТ пациентам выполняли операции и продолжали терапию трастузумабом до завершения 1 года лечения. Первичной конечной точкой исследования была безопасность для сердечно-сосудистой системы. Все уровни симптоматической систолической дисфункции левого желудочка (LVSD) были низкими во всех трех группах исследования (5,6; 4 и 2,6% в группах A, B и C соответственно). Ни в одной из исследуемых групп не наблюдалось каких-либо новых побочных эффектов как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и других систем. Авторы исследования утверждают, что двойная блокада не приводит к существенному повышению токсичности лечения.

Представляют интерес результаты сетевого метаанализа эффективности НеоАТ для HER2-+ РГЖ (Nagayama et al., 2014). Метаанализ включал данные 2247 пациентов в 7 различных группах, оценивались анти-HER2-препараты трастузумаб, лапатиниб и пертузумаб. Сетевой метаанализ не выявил статистически значимой разницы между двумя вариантами таргетной терапии. Тем не менее преждевременное завершение лечения из-за неблагоприятных событий чаще происходило в группе лапатиниба. У пациентов, получавших двойную блокаду HER2, статистически значимо повышалась частота достижения пПО по сравнению с другими группами лечения (ХТ + трастузумаб + пертузумаб по сравнению с ХТ + трастузумаб, ОР 2,29, 95% ДИ 1,02-5,02, p= 0,02). Этот анализ также показал, что из всех вариантов лечения двойная блокада обеспечивала наивысшую вероятность достижения пПО. Как отметил J. Gligorov, метаанализ убедительно показывает, что объединение двух анти-HER2-препаратов с ХТ является наиболее эффективным методом НеоАТ для HER2+ РГЖ.

В завершение докладчик подчеркнул: в том случае, когда рассматривается вопрос о проведении НеоАТ больным с HER2+ РГЖ, назначение анти-HER2-терапии имеет ключевое значение. Как в адъювантном, так и в неоадъювантном режиме трастузумаб является основой блокады рецепторов HER2. Добавление пертузумаба к трастузумабу является наилучшей и единственной утвержденной стратегией оптимизации НеоАТ и обеспечивает максимальную вероятность достижения пПО. Механизмы действия этих препаратов дополняют друг друга.

Неоадъювантная терапия: взгляд хирурга и химиотерапевта

Большой интерес присутствующих вызвало обсуждение спорных вопросов НеоАТ, которые с точки зрения хирурга и химиотерапевта рассмотрели, соответственно, **заведующий хирургическим отделением Киевского городского клинического онкологического центра Николай Федорович Аникусько** и **заведующая отделением химиотерапии № 2 Харьковского областного центра онкологии Наталья Отченаш**.

Н.А.: Неоадъювантная полихимиотерапия является стандартом лечения пациенток с отечно-инфильтративными, воспалительными формами, РГЖ, стадий N2 и N3. В остальных случаях она опциональна, т.е. представляет собой дополнительную возможность модифицировать лечение. С развитием и совершенствованием хирургических операций значение НеоАТ приобретает больший вес, поскольку органосохраняющее лечение по сравнению с радикальной мастэктомией обеспечивает хороший косметический эффект и влияет на психологическое состояние пациентки. Сегодня НеоАТ дает возможность индивидуализировать подход к хирургическому лечению, позволяя перевести неоперабельную опухоль в операбельную, выполнить органосохраняющую операцию вместо мастэктомии, улучшить косметический результат лечения; кроме того, активно обсуждается возможность отказаться от хирургического вмешательства у некоторых пациенток, у которых достигнут пПО на НеоАТ. НеоАТ также позволяет уменьшить объем аксиллярной лимфодиссекции за счет уменьшения вовлечения в патологический процесс лимфатических узлов, а также уменьшить объем регионарной лучевой терапии за счет уменьшения объема первичной опухоли и поражения аксиллярных лимфатических узлов. Эта опция важна для пациенток, стремящихся сохранить молочную железу, и для тех, кому важно отсрочить время проведения операции. Существуют также дополнительные преимущества. У женщин с предполагаемым наследственным раком появляется дополнительное время на генетическое исследование и консультирование, что обеспечивает выбор надлежащей хирургической тактики. НеоАТ также позволяет избежать инициации адъювантной терапии у пациенток с послеоперационными осложнениями радикальной мастэктомии с одновременной реконструкцией.

Н.О.: Проведение НеоАТ еще на начальном этапе лечения позволяет определить эффективность предложенного режима в каждом конкретном случае и, исходя из ответа, подобрать адъювантную схему лечения. Достижение пПО на НеоАТ обеспечивает значительное улучшение общих результатов лечения. Как следствие, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) идентифицирует пПО как конечную точку и суррогатный показатель эффективности новых лекарственных средств в случае их изучения в неоадъювантном режиме при РГЖ; этот же показатель используется во время процедуры ускоренного одобрения.

Н.А.: При каких подтипах рака пПО будет ассоциироваться с долгосрочными результатами лечения? Кроме того, важно четко обозначить, в каких случаях проведение НеоАТ нецелесообразно.

Н.О.: Метаанализ 12 рандомизированных исследований CTNeoBC показал, что наилучшими кандидатами на НеоАТ являются больные с агрессивными подтипами РГЖ, у которых наблюдается максимальное улучшение отдаленных результатов лечения при достижении пПО. Что касается объема терапии, неоадъювантное лечение должно проводиться до достижения пПО, а при его отсутствии должно быть эквивалентным объему адъювантной терапии по количеству курсов (и не более).

С точки зрения химиотерапевта, НеоАТ обеспечивает эрадикацию микрометастазов и позволяет определить чувствительность к химиотерапии *in vivo,* и это немаловажно. В то же время ее проведение сопряжено с рядом недостатков. Так, НеоАТ задерживает начало локорегионарного лечения, ее назначение основывается только на клиническом стадировании. Также возможна ранняя индукция резистентности опухоли к последующему лечению; приблизительно в 3% случаев существует риск прогрессирования заболевания на фоне неоадъювантного режима. Кроме того, важно учитывать психологические последствия, связанные с ожиданием операции.

Проведение НеоАТ нецелесообразно при стадии T1N0M0, а также у пациенток, эмоционально настроенных на хирургическое лечение. У больных с люминальным А и люминальным В HER2-отрицательным РГЖ показатели пПО на НеоАТ крайне низкие, а исход заболевания не связан с достижением пПО. При первично операбельных мультицентрических и мультифокальных опухолях целесообразность НеоАТ сомнительна, так как в значительном количестве случаев все равно не позволит выполнить органосохраняющую операцию. Не проводится НеоАТ при наличии критериев высокого риска прогрессирования на фоне ее проведения, таких как принадлежность к негроидной расе, поздние стадии опухоли, высокая степень злокачественности, высокий уровень Ki67.

Н.А.: Если говорить об оценке эффективности НеоАТ: относить ли инструментальную оценку опухоли к объективной оценке ответа? Считать ли объективной оценкой заключение радиолога «отмечается уменьшение размера опухоли» или «позитивная динамика»? Современные данные позволяют утверждать, что с клинической точки зрения только полный ответ по критериям RECIST свидетельствует о хорошем ответе на НеоАТ высокой вероятности достижения пПО. Это приемлемый способ оценки в ходе и при окончании лечения. Опухоль, не отвечающая на НеоАТ, может ответить на другие активные режимы терапии без перекрестной устойчивости, при их применении в нео- или адъювантном режиме.

Н.О.: Существует 3 вида реакции опухолевых клонов на НеоАТ: полная и частичная элиминация опухолевых клонов, отсутствие реакции (резистентность) и появление новых клонов (прогрессия). При неполном ответе на НеоАТ необходимо обязательно изучить биологические характеристики резидуальной опухоли и сравнить их с результатами первичного исследования. По данным A. Matsumoto (2015) и S. Shiino (2016), от 10 до 40% рецидивных и резидуальных опухолей дискордантны по основным характеристикам. Опухоль гетерогенна, под воздействием терапии более чувствительные клоны погибают, более агрессивные начинают доминировать, и для выбора дальнейшего лечения важно знать, как изменилась опухоль.

Н.А.: Вспомним постулаты родоначальника органосохраняющего лечения, итальянского онкохирурга Умберто Веронези: в онкологии постоянно присутствует риск избыточного лечения. Важно от устаревшей концепции максимально переносимого лечения рака переходить к назначению минимального, но эффективного. НеоАТ должна использоваться в тех случаях, когда она способна повлиять на отдаленные результаты лечения и когда последующая органосохраняющая операция актуальна и может быть проведена с высокой вероятностью. Для пациента жизненно важно проводить эскалацию лечения когда это важно, и деэскалацию, если агрессивная терапия не имеет смысла. В настоящее время предпринимаются попытки внедрения «селективной» эскалации терапии с изучением биомаркеров, способных предсказать ответ.

Фармакоэкономические аспекты использования таргетной терапии с двойной блокадой HER2 в условиях украинского фармацевтического рынка охарактеризовала **профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Наталья Бездетко.** Она отметила, что, учитывая только стоимость препаратов, добавление пертузумаба к НеоАТ при HER2+ РГЖ существенно увеличивает затраты на лечение пациента. Насколько это целесообразно? Для определения этого был проведен клинико-экономический анализ, при котором использовались доступные доказательные данные и официальная информация о стоимости препаратов на украинском рынке. Врачу следует помнить, что цена препарата не равняется стоимости результата лечения, – ключевым является эффективность лекарственного средства. При фармакоэкономической оценке определяются затраты на достижение конкретного результата. Принимая пПО в качестве критерия эффективности НеоАТ, важно понимать, что его частота существенно отличается при использовании комбинации трастузумаба с доцетакселом и режима с добавлением пертузумаба и составляет соответственно 21,4 и 39,3% (исходя из результатов исследования NEOSPHERE). Следовательно двойная блокада экономически выгоднее, причем разница в затратах на лечение одного пациента оказывается ощутимой.

Кроме того, пПО ассоциирован с достоверным повышением бессобытийной выживаемости и ОВ, что подтверждено данными метаанализа. При достижении пПО благодаря НеоАТ вероятность рецидива составляет 15%; при отсутствии пПО она повышается до 24%. Увеличение затрат на НеоАТ за счет добавления пертузумаба приводит к достоверной экономии средств на этапе рецидива заболевания, а именно – рецидивирующий РГЖ в наибольшей степени влияет на общую стоимость лечения.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ввела критерий предельно допустимых затрат на здравоохранение (порог готовности платить). В соответствии с рекомендациями ВОЗ, затраты на 1 дополнительный год жизни с учетом ее качества не должны превышать утроенной величины валового внутреннего продукта государства на душу населения. Двойная блокада трастузумабом, пертузумабом с добавлением доцетаксела по эффективности затрат находится ниже порога готовности платить, рассчитанного для Украины. НеоАТ с применением пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела у больных HER2+ РГЖ по сравнению со схемой, включающей только трастузумаб и доцетаксел, увеличивает ожидаемую продолжительность жизни на 1 год, а при поправке на качество – на 1,1 (QALY). Профессор Н. Бездетко подчеркнула: во всех странах, где изучался этот вопрос, включая страны постсоветского пространства, добавление пертузумаба к трастузумабу и доцетакселу при НеоАТ признано экономически целесообразным. По словам профессора Н. Бездетко, данные представленных исследований свидетельствуют о том, что двойная блокада позволяет избежать рецидива заболевания тем пациенткам, у которых заболевание будет прогрессировать, если они получат НеоАТ только трастузумабом и доцетакселом.

Подготовила ***Катерина Котенко***
Фото автора

Улучшение доступа к медикаментам. Онкология в центре внимания

24 марта в г. Киеве при поддержке компании «Такеда» впервые состоялся Международный форум «Улучшение доступа к медикаментам. Онкология в центре внимания». Целью форума стало объединение усилий экспертов в области онкологии и гематологии, организаторов здравоохранения, представителей общественных организаций, фармацевтической отрасли для определения целей развития онкологической помощи в Украине, а также создания единой платформы для дальнейших совместных усилий.

Объединяя усилия в поиске новых решений

Участников форума приветствовала **Генеральный директор ООО «Такеда Украина» Наталия Заго.** Она подчеркнула, что доступ к современным методам обследования и инновационного лечения имеет жизненно важное значение для онкологических больных во всем мире. С развитием современных методов терапии проблема доступа к медикаментам приобретает все большую актуальность, и работа над ее решением – часть социальной ответственности компании. Совместное обсуждение направлений и принципов дальнейшего развития онкологической помощи – значимый шаг в решении актуальных проблем.

Роберт Джексон (Robert Jackson, Global Medical Head, Takeda Pharmaceutical Inc, г. Чикаго, США) рассмотрел понятие доступа к медикаментам сквозь призму опыта зарубежных стран.

Он отметил, что на доступ населения к современному лечению влияет целый ряд факторов: воля государственной власти, возможности системы здравоохранения, система логистики, а также стоимость препаратов и медицинских услуг. Поддержка государства предусматривает установление и контроль цен на медикаменты, медицинские услуги и т.д., государственное финансирование в рамках соответствующих государственных программ, определение приоритетов в здравоохранении, обеспечение высшего и последипломного образования и поддержку образовательных программ, обеспечение эффективного использования существующих ресурсов, а также поддержку сектора государственных учреждений здравоохранения.

При рассмотрении вопросов доступа к лечению важно оценить существующие в стране проблемы, барьеры, создать карту имеющейся инфраструктуры и возможностей, оценить целесообразность и эффективность действующих программ и инициатив. Необходимо на государственном уровне с привлечением ведущих специалистов оценить приоритеты и возможности отрасли, определить возможности партнерства по отдельным направлениям развития, роли всех участников партнерства, а также ожидаемые результаты.

Во всем мире основные барьеры доступа к лечению существуют на нескольких уровнях. На уровне, связанном с осведомленностью общества, часто отмечается недостаток знаний о раке, возможностях его диагностики и лечения. На уровне инфраструктуры могут наблюдаться проблемы в виде недостаточного количества медицинских учреждений и трудностей, связанных с их функционированием, наличием и исправностью необходимого оборудования и т.д. Многие страны не располагают достаточным количеством квалифицированных онкологов и радиологов, что также является значимым барьером для получения специализированной онкологической помощи. На уровне доступа к медикаментам существуют препятствия, связанные с возможностью пациента получать то или иное лечение, наличием и стоимостью препаратов. Отдельной проблемой является доступ пациента в учреждения здравоохранения для получения терапии или сопутствующих процедур. И наконец, на уровне достоверности данных могут присутствовать многочисленные барьеры, связанные с оценкой уровня заболеваемости и показателей лечения, а также формированием и надлежащим соблюдением протоколов и стандартов лечения.

Р. Джексон рассмотрел четыре основные «опоры» современной онкологии. К ним относятся:

1) первичная профилактика и осведомленность общества, где усилия могут быть сфокусированы на обучении специалистов здравоохранения, информировании населения, снижении страха перед заболеванием, устранении мифов, а также популяризации здорового образа жизни;
2) скрининг и ранняя диагностика, что предполагает внедрение и совершенствование скрининговых программ, решение проблем с доступом населения к обследованиям, совершенствование ранней диагностики, сбор статистических данных и планирование новых инициатив;
3) диагностика и лечение с обеспечением постановки диагноза, соблюдением стандартов и принципов доказательной медицины при обеспечении адекватного лечения и доступа к нему, консультирование и поддержка семьи пациента;
4) паллиативная помощь, обеспечивающая пациенту достойное окончание жизни, поддержку и консультирование его семьи, контроль боли.

В каждой конкретной стране существуют свои наработки и проблемы в каждой из этих областей онкологической помощи. Этот опыт (как положительный, так и отрицательный) может и должен быть обобщен и использован для дальнейшего развития локальной онкологической службы.

Обсуждение проходило при активном участии аудитории

Поддержка компанией «Такеда» онкологических инициатив в разных странах мира осуществляется путем создания альянсов (Cancer Alliance) с участием государственных и частных госпиталей, общественных организаций, министерства здравоохранения, фармацевтических компаний-партнеров – с тем, чтобы максимально использовать существующие возможности, объединить ресурсы и устранить основные преграды в доступе к медикаментам и диагностике. Активность таких альянсов является комплексной и направлена на решение актуальных проблем во всех сферах – от первичной профилактики до паллиативной помощи. В глобальном масштабе будущее развития онкологии – в объединении усилий всех участников процесса и максимально четкой координации их взаимодействий.

По окончании форума мы обратились за комментариями к **Роберту Джексону**. В кратком интервью он рассказал о своих впечатлениях о текущем событии.

? Компания «Такеда» уже имеет опыт проведения форумов, посвященных проблеме доступа к медикаментам. Расскажите об этом опыте.

– Действительно, нынешний форум – часть глобальной социальной активности компании «Такеда». Подобные мероприятия ранее уже проводились в трех странах, система здравоохранения которых нуждается в реформировании: в Бразилии, Кении, а также на Филиппинах. Украина стала четвертой страной, на которую распространилась эта инициатива; мы учли прошлый опыт при планировании данного мероприятия.

Основная цель форума – объединить усилия, чтобы выявить и обсудить все возможности, которые существуют в настоящий момент для улучшения качества оказания онкологической помощи, с тем, чтобы впоследствии максимально их использовать. Именно с этой целью мы приглашаем организаторов здравоохранения и практических врачей, представителей государственной власти, общественных организаций, делимся собственным опытом.

? В чем отличие между программой и результатами форума в нашей стране и в других странах, где он проводился?

– В целом могу сказать, что в каждой стране есть свои особенности и отличия систем здравоохранения, свои уникальные особенности и специфические проблемы и различия в менталитете. Но общих черт все же намного больше. Во всех этих странах существуют похожие сложности с доступом пациентов к лечению, с информированием населения о проблеме онкологических заболеваний и ее осознанием. И во всех этих странах система здравоохранения в целом и онкологической помощи в частности остро нуждается в преобразовании и совершенствовании.

Приятно отметить высокий уровень заинтересованности украинских специалистов в работе форума, их вовлеченность в дискуссии и высокую активность. Хотелось бы выразить глубокую признательность всем спикерам и участникам панельных дискуссий за продуктивную работу.

? Можно ли ожидать, что подобный форум будет проводиться в Украине и в будущем?

– Почему нет? Опыт показывает, что это полезная практика для совместного поиска конструктивных решений. Обсуждение возможностей, которыми украинское здравоохранение обладает в настоящее время, внесение предложений, рассмотрение ключевых проблем и возможностей их решения – все это способствует продуктивной работе по улучшению украинского здравоохранения. Для компании «Такеда» быть причастной к такому процессу – это честь и большая ответственность.

Доступ к лечению: взгляд украинских специалистов

В работе форума приняли участие ведущие украинские специалисты и организаторы здравоохранения. Все они смогли высказать свое мнение в докладах или в рамках панельных дискуссий, ведь формат мероприятия предполагал активный обмен мнениями.

Главный эксперт Министерства здравоохранения Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Алексей Ковалев подчеркнул, что в Украине проблема онкологических заболеваний должна обсуждаться на государственном уровне при определении путей социального развития украинского общества. Онкологию необходимо признать одним из неоспоримых приоритетов здравоохранения, ведь сегодня в Украине зарегистрировано около 1 млн человек с онкологическим заболеванием.

Государственные целевые программы в онкологии в Украине финансировались с 2002 по 2016 г. За этот период реализовано две полноценные программы. Профессор А. Ковалев подчеркнул: несмотря на высокие показатели заболеваемости и смертности населения от онкологических заболеваний, а также имеющиеся возможности повлиять на эти процессы, в украинской онкологической службе существует много проблем. Государственная программа «Онкология» в настоящее время отсутствует – подготовлен лишь проект новой программы, который все еще ожидает принятия. Важно увеличить участие государственной власти в организации противораковой борьбы, ведь инвестирование в борьбу с онкологическими заболеваниями является одновременно инвестированием в экономическое и социальное благополучие государства.

Приоритетом новой государственной программы «Онкология» должно стать профилактическое направление, что особенно важно в условиях ограниченного

государственного финансирования. Главная цель данной программы должна заключаться в уменьшении потерь общества от рака путем снижения онкологической заболеваемости и смертности на основе осуществления мероприятий по профилактике, ранней диагностике, комплексному лечению и реабилитации онкологических больных. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения, посвященных определению государственных приоритетов в онкологии, указано, что внедрение высокотехнологичных методов противоопухолевой терапии без стимулирования государственных программ, направленных на раннее выявление онкологических заболеваний, является экономически нецелесообразным. Около 20% смертей от рака связаны с курением, поэтому без активных действий со стороны государства, направленных на профилактику рака и популяризацию здорового образа жизни, повлиять на этот процесс невозможно. Усилия, направленные на обучение населения, также постепенно дают результаты – например, за последние годы увеличилась доля опухолей молочной железы, выявленных на ранних стадиях.

Для улучшения доступа к лечению в условиях недостаточного финансирования, ограниченных доходов населения и высокой стоимости инновационных лекарственных средств желательно стимулировать развитие украинской фармацевтической индустрии (прежде всего за счет налаживания производства химиопрепаратов, особенно тех, которые наиболее востребованы в онкологической практике). Актуальным является развитие и популяризация персонифицированного подхода к лечению, который позволяет избежать эмпирических ошибок при назначении лекарственных средств и максимально повысить эффективность терапии.

Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Гематология», заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Сергей Клименко сообщил, что недостаточное финансирование медицинской отрасли в нашей стране является прямым следствием и отражением общего уровня экономического развития Украины. Государственные расходы на здравоохранение населения Украины недостаточны, но, подобно другим странам Европы, они составляют значительную часть (7,1%) от ВВП нашей страны. Помимо ограниченных объемов финансирования, имеются недостатки в распределении средств.

В Украине существуют проблемы с обеспечением онкологической службы должным кадровым потенциалом, имеется дефицит квалифицированных медсестер, отмечается тенденция к появлению дефицита врачей-специалистов; значительной проблемой стала миграция за границу медицинских и научных кадров.

Актуальной задачей текущего времени является улучшение образования врачей на преддипломном и последипломном уровнях. Основная цель преподавания онкологии на преддипломном этапе – формирование онкологической настороженности. Предложено повысить проходной балл для поступления в медицинские высшие учебные заведения, обязательно учитывать знание выпускниками английского языка, а также создание и развитие университетских клиник в качестве практических баз для обучения. Задача последипломного обучения гораздо объемнее и должна учитывать специфику профессиональной деятельности и специализации врача. К сожалению, сегодня система последипломного образования не является оптимальной.

Одна из важнейших задач – четкое разграничение функций среди врачей различных звеньев оказания медицинской помощи. Кроме того, важно обеспечить регулярное обновление государственных стандартов лечения, а также учет обновленных стандартов при планировании государственных закупок – ведь развитие онкологии продолжается стремительными темпами.

Директор Национального института рака (НИР), доктор медицинских наук Елена Колесник напомнила, что НИР является ведущим онкологическим учреждением в Украине. При активном участии специалистов института разрабатываются государственные стандарты диагностики и лечения различных онкологических заболеваний, которые призваны унифицировать качество оказания онкологической помощи независимо от региона проживания. В 2016 г. в НИР за государственный счет обеспечивалось лечение только 7,8% пациентов; из них покрыто 100% потребности в лекарственных средствах для проведения общей анестезии, закупке дезинфекционных средств и реактивов для лабораторных исследований. Почти полностью обеспечена закупка препаратов для детской онкологии (95%) и онкогематологии (70%), антибиотиков (90%), антикоагулянтов (90%), для терапии сопровождения при лечении химиопрепаратами (70%). Не предусмотрено государственное финансирование инновационных лекарственных средств, препаратов для паллиативного лечения и дорогостоящих расходных материалов для хирургии. С целью снижения государственных расходов в Украине введена новая прозрачная система публичных закупок, которая позволяет проводить открытые тендеры, экономить затраты и тем самым расширять объем закупок.

Национальный канцер-регистр является основным инструментом для расчета потребности в обеспечении лекарствами украинских пациентов. Важна оптимизация работы региональных канцер-регистров и введение дополнительных данных для получения информации об обеспечении пациента лекарствами на разных линиях терапии. Необходимо провести автоматизацию всех процессов для объективного расчета обеспечения медикаментами.

Чрезвычайно актуально регулярное обновление государственных протоколов и стандартов терапии, поскольку онкология быстро развивается, появляются новые препараты и методы лечения. Зарубежные рекомендации обновляются ежегодно, а в соответствии с изменением стандартов меняются потребности в финансовом обеспечении терапевтического процесса.

Е. Колесник подчеркнула: в реализации противораковой борьбы необходимо задействовать не только онкологов, но и врачей других специальностей на всех уровнях оказания медицинской помощи, однако функции различных специалистов на различных звеньях этой цепи должны быть четко разграничены – с тем, чтобы радикальное онкологическое лечение пациент получал только в специализированном онкологическом учреждении. Врач первичного звена должен уметь заподозрить онкологическое заболевание и правильно направить пациента, уговорить его своевременно обратиться к соответствующему специалисту. Хирурги общей практики участвуют в помощи онкологическим больным при ургентных состояниях, паллиативном лечении.

Улучшение финансового обеспечения онкологических учреждений предусматривает развитие многоканального финансирования, максимальное его расширение за счет использования внебюджетных источников, участия в многоцентровых исследованиях II-III фаз по изучению эффективности инновационных лекарственных средств и привлечения инвестиций международных (частных и правительственных) программ для развития научной деятельности.

В рамках дискуссии специалисты сошлись во мнении о значимости контроля качества оказания медицинской помощи. Важна организация выездных комиссий в региональные онкологические центры и другие учреждения здравоохранения при участии специалистов НИР и повышение авторитета института как ведущего научно-методического и руководящего учреждения в области онкологии.

Руководитель научно-исследовательского отделения химиотерапии гемобластозов НИР, доктор медицинских наук, профессор Ирина Крячок отметила, что квалификация практического врача должна опираться на приверженность к стандартам диагностики и лечения, независимо от онкологического учреждения, в котором врач работает. Пациент имеет право получить полноценные

Дискуссия. А. Ковалев, Е. Колесник, И. Крячок, С. Клименко, Д. Семенюта

рекомендации и современное лечение в любом регионе нашей страны – именно это предусматривается государственными стандартами. По данным НИР, онкологические больные, которые лечатся в медицинских учреждениях общего профиля, имеют на 20% худшие результаты лечения, по сравнению с теми, кто лечится в специализированных онкологических учреждениях. Проблемы доступа к диагностике, лечению и информации в первую очередь касаются отдаленных географических регионов, сельской местности. Подобная ситуация характерна для всех стран мира – так, одним из известных аспектов определения возможности оптимального лечения является расстояние от места жительства до лечебного учреждения.

Отдельную проблему составляет организация подготовки и повышения квалификации врачей по новейшим направлениям, появляющимся вследствие научного и технического прогресса (в частности, молекулярных патологов, радиологов для работы на линейных ускорителях и т.д.).
Важно обучать медицинских сотрудников на преддипломном и последипломном этапах принципам надлежащего общения с пациентами, внедрять четкие алгоритмы реагирования врачей на наиболее распространенные вопросы пациентов. Врач должен в полной мере осознавать свою социальную ответственность.

Профессор И. Крячок отметила, что значимую роль в развитии онкологической службы Украины играют фармацевтические компании, которые способствуют проведению образовательных мероприятий для врачей, обеспечивая обмен опытом и быстрый доступ к современным научным знаниям. Перспективное направление представляют собой программы поддержки пациентов – ведь ключевой проблемой в помощи онкологическим больным является недостаток финансирования.

Роль информации в помощи онкологическому пациенту

Проблемы доступа пациентов к информации и диагностическим процедурам обсуждались в одной из панельных дискуссий форума. В ней приняли участие **профессор Алексей Ковалев, исполнительный директор общественной организации «Центр «Равное право на жизнь» Татьяна Леман, председатель правления Ассоциации помощи пациентам и инвалидам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями Валентина Юрчишина, директор по медицинским и регуляторным вопросам компании «Такеда Украина», доктор медицинских наук Александр Марков.** В роли модератора дискуссии выступила **главный редактор тематического издания «Онкология» Издательского дома «Здоровье Украины» Катерина Котенко.**

Профессор **А. Ковалев** подчеркнул, что материально незащищенные слои украинского населения, живущие в ситуации хронического стресса, характеризуются повышенным риском развития онкологических заболеваний и затрудненным доступом к лечению. Также существуют региональные проблемы доступа к диагностике, информации и медицинским процедурам. В то же время не в каждом регионе Украины снижен уровень оказания онкологической помощи, а провинция в современном мире определяется больше ментальным, чем географическим критерием.

Продолжение на стр. 16.

Улучшение доступа к медикаментам. Онкология в центре внимания

Продолжение. Начало на стр. 14.

А. Марков, А. Ковалев, Т. Леман, В. Юрчишина, К. Котенко обсуждают роль информации в помощи пациенту

Профилактические мероприятия имеют значительные возможности для влияния на уровень онкологической заболеваемости; в условиях Украины наибольшим потенциалом в повышении эффективности лечения обладает онкологический скрининг и поощрение населения к профилактическим осмотрам.

Перспективно развитие частно-государственного партнерства в организации онкологического скрининга, который был бы бесплатным для населения, а также партнерство государства и общественных организаций, работающих в сфере онкологии.

Говоря о роли прессы в информировании общества, профессор А. Ковалев подчеркнул, что онкология – одна из наиболее наукоемких и стремительно развивающихся областей медицины, и освещение ее достижений требует от медицинского журналиста постоянного профессионального совершенствования.

Кроме того, необходимы инновационные решения в области исследований и управления медицинской информацией. Потенциал персонифицированного лечения в онкологии ежегодно растет, и он должен использоваться как можно шире.

Общественная организация служит важным посредником между обществом, пациентом и врачом. **Т. Леман** сообщила, что информационно-профилактическая работа организации направлена как на здоровое население, так и на людей, которые уже столкнулись с онкологическими заболеваниями. Начиная с 2010 г. «Центр «Равное право на жизнь» реализует информационно-просветительский проект «Жизнь бесценна» по профилактике онкологических заболеваний пяти нозологий, включающий серию лекций, составленных онкологами, и документально-просветительский фильм. Проект реализуется среди коллективов школ и предприятий; прочитано 58 лекций, охвативших аудиторию 1264 женщин и 766 мужчин. С 2012 г. общественная организация обеспечивает психологическую помощь онкологическим пациентам г. Харькова и их родственникам, организует индивидуальные консультации и коллективные занятия. Привлечение к образовательным программам современных каналов информирования, таких как телевидение, интернет, средства мобильной связи, позволяет в короткий срок охватить максимальную аудиторию. Наиболее действенными каналами информирования пациентов о программах ранней диагностики являются целевая рассылка СМС-сообщений, реклама в транспорте, по радио. Так осуществляется информирование женщин в рамках локальной программы скрининга молочной железы. Т. Леман подчеркнула – при информировании важно шире использовать интернет, учитывая, что спектр его возможностей и инструментов информирования постоянно расширяется. К сожалению, использование всех указанных выше каналов информирования требует вложения финансовых средств, что затрудняет масштабное их использование.

Взаимодействие с прессой позволяет общественной организации вести диалог с обществом и представляет собой значимую часть ее активности. Важно расширение деятельности общественных организаций, их сотрудничество с государственной властью, представителями бизнеса, фармацевтическими компаниями, медицинским сообществом, поиск спонсорских средств. Ведь, по опыту Центра «Равное право на жизнь», люди активно откликаются на возможность профилактического обследования, но лишь в том случае, если участие в нем бесплатно.

В. Юрчишина подчеркнула значимость адекватной информационной и психологической поддержки пациентов онкологических учреждений. Ассоциация на базе отделения онкогематологии НИР проводит ежедневную информационную деятельность среди пациентов благодаря работе штатного психолога, а также в рамках мероприятий, приуроченных к Международному дню борьбы с раком и другим датам. Штатный психолог ассоциации выявляет волнующие пациентов вопросы, а также готовит ответы на них путем консультаций с ведущими специалистами. Кроме того, такую возможность дает проведение не менее трех раз в месяц «Дня пациента», в ходе которого организовываются встречи пациентов и их родственников с врачами разных специальностей, юристами, диетологами, реабилитологами, психологами, а также пациентами, которые успешно завершили лечение.

Большое внимание ассоциация уделяет информированию населения о раннем выявлении лимфопролиферативных заболеваний. Для этого широко привлекаются СМИ с подготовкой сюжетов на ведущих телеканалах страны, созданием информационных роликов; в лечебных учреждениях г. Киева и регионов распространяются печатные материалы информационного характера. В. Юрчишина внесла предложение о создании на телевидении программы «Онкология», которая дала бы возможность освещать наиболее значимые вопросы и отвечать на письма телезрителей.

Лечение онкологических пациентов требует существенных финансовых затрат, которые зачастую непосильны для бюджета семьи. Важным путем улучшения доступа украинских пациентов к современному лечению является их привлечение к клиническим исследованиям, поиск спонсорских средств.

Пациент, находящийся в стационаре, должен быть максимально информирован о своем заболевании, методах лечения и реабилитации, возможных осложнениях и особенностях образа жизни (питании, допустимых физических нагрузках и т.д.) во время терапии. Важным инструментом распространения знаний среди онкологических больных и здорового населения является публикация соответствующих изданий и социальная реклама. Ассоциация разрабатывает и публикует информационные брошюры с алгоритмами действий для пациентов и членов их семей, создает «дневники пациента», ведь при общении с врачом пациент часто теряется и забывает задать волнующие его вопросы, рассказать о симптомах.

Общение продолжилось и за пределами аудитории

Говоря о возможных путях улучшения существующей ситуации, В. Юрчишина отметила, что общественные организации могут проводить информационную работу среди медсестер с целью повышения их квалификации, обучения грамотному подходу к больным и обмена опытом с привлечением к информированию производителей инновационных препаратов. Ассоциация инициировала занятия с медсестрами на тему «Деонтологический подход в работе медицинской сестры».

Опыт ассоциации показывает, что в регионах онкологическая настороженность большинства врачей первичного звена остается на низком уровне, а ведь именно они обязаны правильно сориентировать больного, направить к профильному специалисту, чтобы своевременно и адекватно диагностировать онкологическое заболевание. Врач первичного звена должен знать алгоритм дальнейших действий при подозрении на онкологическое заболевание у пациента и незамедлительно действовать в соответствии с ним. Желательно, чтобы региональные гематологические отделения теснее сотрудничали с общественными организациями – это позволит шире привлекать их к информационной деятельности. Общественная организация старается привлекать ведущих специалистов – гематологов, онкологов и других врачей – к информационно-просветительской работе.

К. Котенко отметила, что хотя значимость средств массовой информации в информировании общества об онкологических заболеваниях очевидна и не вызывает сомнения, в этой сфере существует много проблем. В погоне за «сенсацией» большинство украинских СМИ обходят вниманием по-настоящему актуальные проблемы здравоохранения, во многих случаях информация подается некомпетентно, подрывая тем самым доверие врачей к СМИ, а общества – к профессионализму врачей. В итоге недобросовестная работа СМИ вместо столь актуальной помощи в решении уже существующих проблем порождает новые. На государственном уровне очевидна проблема дефицита этики и отсутствие реальной ответственности за искажение информации.

В связи с этим очень важно обучение профессиональных медицинских журналистов и формирование среди представителей СМИ глубокого осознания социальной ответственности, поддержание профессиональной этики, но быстрая реализация этих задач проблематична. На уровне всего государства необходимо внедрение мероприятий, направленных на улучшение качества и достоверности информации, представленной в СМИ. Усилия средств массовой информации могут и должны быть направлены на формирование положительного отношения общества к профилактическим осмотрам, понимания личной ответственности каждого за свое здоровье. Вместо избыточной критики СМИ должны работать над усилением доверия к медицине в целом – ведь отсутствие такого доверия может стоить людям жизни.

А. Марков сообщил, что в декабре 2016 г. компания «Такеда» инициировала программу, направленную на повышение доступности диагностических процедур для пациентов с лимфомой Ходжкина. Программа поддержки пациентов предполагает бесплатное проведение позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) и иммуногистохимических исследований для 100 пациентов на всей территории Украины. На момент проведения форума в программу было включено 30 больных, и набор пациентов в программу только растет, поскольку она позволяет получить бесплатно высокоспециализированные диагностические процедуры для постановки правильного диагноза. Практика показывает, что обеспечение специальными методами диагностики, которые требуют использования самого современного оборудования и технологий, является актуальной помощью.

Деятельность международной фармацевтической компании «Такеда» многогранна, включает научные разработки и развитие, создание инновационных лекарств, образование, благотворительность. Помимо программы поддержки пациентов, компания «Такеда» в Украине поддерживает проведение обучения украинских специалистов в ведущих европейских лабораториях, обеспечивает проведение локальных семинаров с участием патоморфологов, а также участвует в организации международных конференций, посвященных улучшению диагностики и лечения лимфом.

Участники панельной дискуссии сошлись во мнении, что поддержка организации образовательных программ для населения, обеспечение целенаправленной и постоянно действующей социальной рекламы, в том числе профилактического направления, очень важны для эффективной борьбы с онкологическими заболеваниями. Они могут стать одними из ключевых точек продуктивного взаимодействия органов государственной власти, социально ответственного бизнеса, врачей и общественных организаций. Все участники форума подчеркнули значимую роль представителей фармацевтического бизнеса как в улучшении доступа к диагностике и лечению, так и в поддержке образовательных программ для врачей, обеспечении участия иностранных экспертов в конференциях на территории Украины. Помимо тем, представленных в этом обзоре, большое внимание в программе форума уделялось обсуждению клинических исследований (эта тема рассмотрена в отдельной публикации).

В целом все участники отметили актуальность форума, его инновационный характер и высокий уровень проведения. Представители компании «Такеда» поблагодарили всех участников за небезразличие к проблемам онкологии и активное содействие поиску решений.

Подготовила ***Катерина Котенко***
Фото ***Романа Мельника***

UA/ADC/0517/0019

При поддержке ООО «Такеда Украина»

Молекулярные машины откроют новые возможности в онкологии?

В 2016 г. трое ученых – Жан-Пьер Соваж, Джеймс Фрейзер Стоддарт и Бернард Лукас Феринга – получили Нобелевскую премию в области химии за проектирование и синтез молекулярных машин. Молекулярные машины – это отдельные подвижные молекулы, которые могут выполнять конкретную задачу с вводом энергии.

Мировая общественность узнала о биологических молекулярных машинах еще в середине XX века. К ним относятся такие моторные белки, как миозин, отвечающий за сокращение мышц; кинезин, перемещающий груз внутри клеток от ядра вдоль микротрубочек, а также динеин, который приводит в движение реснички и жгутики. Создание искусственных молекулярных машин, способных в циклическом режиме выполнять определенную полезную работу в зависимости от ситуации, стало фундаментальным открытием в истории химии и дало толчок к новому этапу в развитии медицины.

Первые попытки синтезировать части машин на молекулярном уровне были предприняты еще в 1950-х гг., но без существенных результатов. Чтобы машина могла выполнить задачу, она должна состоять из нескольких частей, способных перемещаться относительно друг друга. Этому требованию соответствовали два сомкнутых молекулярных кольца. Для функционирования любой известной нам машины необходимы два модуля: силовой, который превращает выделенную энергию в механическое движение, и функциональный, способный придать движению нужное направление.

Химики пытались создать молекулярные цепи, в которых кольцевые молекулы были бы связаны друг с другом. Обычно молекулы удерживаются вместе сильными ковалентными связями, в которых атомы делят между собой электроны по принципу «донор – акцептор». Цель состояла в том, чтобы вместо этого создать механические связи, где молекулы блокировались бы без взаимодействия атомов друг с другом. В 1950-1960-х гг. несколько исследовательских групп синтезировали первые молекулярные цепочки, но выход реакции был небольшим, а методы синтеза – настолько сложными, что применять их в широком масштабе было бы чересчур затратно. После многих лет неудач в этой области исследований наступило затишье, и только в 1983 г. произошел научный прорыв. Используя обычный ион меди, французская исследовательская группа во главе с **профессором Страсбургского университета, членом-корреспондентом Французской академии наук Жан-Пьером Соважем** синтезировала катенан (лат. chain, catena) – две молекулы, образующие цепь с помощью некоего подобия электростатической связи (рис. 1).

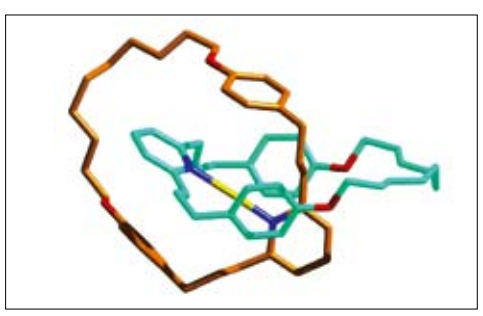


Рис. 1. Катенан. Графическое изображение структуры

Этому открытию способствовал накопленный ученым опыт в области фотохимии – в разработке молекулярных комплексов, способных захватывать энергию, содержащуюся в солнечных лучах, и использовать ее для возбуждения химических реакций. В процессе исследований было замечено, что модель одного из этих фотохимически активных комплексов имеет сходство с молекулярной цепью: две молекулы переплетались вокруг центрального иона меди. Используя фотохимический комплекс в качестве модели, исследовательская группа построила одну кольцевую и одну серповидную молекулу так, что они оказались притянуты к иону меди без обмена электронами. Ион меди служил своего рода когезионной силой, удерживающей молекулы вместе. На следующем этапе молекула серповидной формы была соединена с третьей молекулой, в результате чего образовалось новое кольцо, ставшее первым звеном в цепи. Далее ион меди удалялся из цепи и молекулы оставались соединенными друг с другом без этого центра притяжения.

Значимым элементом для оценки эффективности реакции является процент исходных молекул, образующих молекулу-мишень. Благодаря иону меди Ж.-П. Соваж смог увеличить выход реакции до 42%, чего не удавалось достичь в ходе предыдущих попыток создания молекулярных цепей. Молекулярные цепочки стали чем-то большим, чем просто любопытным явлением, спровоцировав бурное развитие топологической химии, в которой исследователи, зачастую используя металлические ионы, блокируют молекулы во все более сложных структурах – от длинных цепей до сложных узлов.

В 1994 г. удалось создать катенан, в котором одно кольцо контролируемым образом делало один оборот вокруг другого при добавлении энергии. Это был первый шаг к созданию небиологической молекулярной машины. Вторую ее составляющую изобрел **шотландский химик сэр Джеймс Фрейзер Стоддарт, профессор Северо-Западного университета, член Национальной академии наук США и Лондонского королевского общества**. Исследовательская группа под его руководством занималась синтезом и исследованием ротаксанов (рис. 2). Эти молекулярные структуры представляют собой цепочку, на которую надето кольцо небольшого диаметра. Для того чтобы кольцо не могло слететь с цепочки, на ее концах располагаются специальные большие группы атомов – стопоры.

Трансляционная изомерия ротаксанов заключалась в том, что кольцо могло перемещаться вдоль цепи, находясь в одном из нескольких устойчивых положений. В 1994 г. Д. Стоддарт и Ж.-П. Соваж независимо показали, что этой изомерией можно управлять. Для этого было достаточно поместить положительно заряженное кольцо на цепочку, содержавшую два возможных центра связывания. Добавляя окислители или восстановители, ученые увеличивали «желание» кольца оказаться на одном из этих центров связывания. В результате на ротаксанах Д. Стоддарта кольца «прыгали» то в одном, то в другом направлении (наподобие поршня), а кольца катенанов

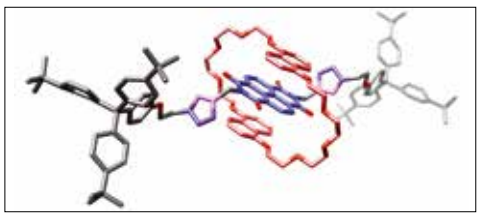


Рис. 2. Ротаксан. Графическое изображение структуры

Ж.-П. Соважа начали вращаться относительно друг друга. Так в мире химии появились первые молекулярные машины.

Ротаксаны использовались для создания молекулярных машин, включая лифт, который может подниматься на 0,7 нм над поверхностью, и искусственную мышцу, способную сокращаться и растягиваться. Объединенными усилиями химиков и инженеров был разработан компьютерный чип на основе ротаксана с памятью 20 кБ.

Создание двигателей, которые постоянно вращались бы в одном направлении, стало следующей важной задачей молекулярного «машиностроения». Множество попыток в этом направлении было предпринято в 1990-х годах. Главное открытие сделал **голландский ученый Бернард Лукас Феринга, профессор Университета Гронингена, член Нидерландской королевской академии наук, Европейской академии и Американской академии искусств и наук.**

В 1999 г. Б. Феринга создал первый молекулярный двигатель, который вращался в одном и том же направлении. Минус такого вращения – неконтролируемость: нельзя заранее сказать, в какую сторону повернется молекула относительно конкретной связи в следующий момент. Но Б. Феринга отказался от идеи вращения вокруг одинарной связи и использовал вместо нее двойную, в норме не допускающую вращения вокруг себя. Она устроена так, что при попытке повернуть вокруг нее один из фрагментов молекулы связь непременно разорвется. Тем не менее этот оборот возможен при внешнем воздействии, например при облучении ультрафиолетом.

Феринга использовал молекулы, в которых на разных концах двойной связи находились довольно объемные, мешающие друг другу, группы атомов – лопасти. Метильная группа была прикреплена к каждой лопасти ротора. При воздействии на молекулу ультрафиолетовых лучей одна лопасть ротора подпрыгивала на 180° вокруг центральной двойной связи и возвращалась в изначальное положение. При следующем световом импульсе лопасть ротора подпрыгивала еще на 180°. И так продолжалось по кругу в том же направлении. В 2014 г. молекулярный двигатель вращался со скоростью 12 млн оборотов в секунду.

Новаторские открытия, совершенные Ж-П. Соважем, Ф. Стоддартом и Б. Феринго в процессе создания молекулярного механизма, привели к изобретению полноприводного нанокара (рис. 3). Молекулярное шасси удерживало вместе четыре двигателя, которые функционировали, как колеса. Под действием света или изменения pH «колеса» крутятся, и молекулярная машина движется вперед по поверхности.

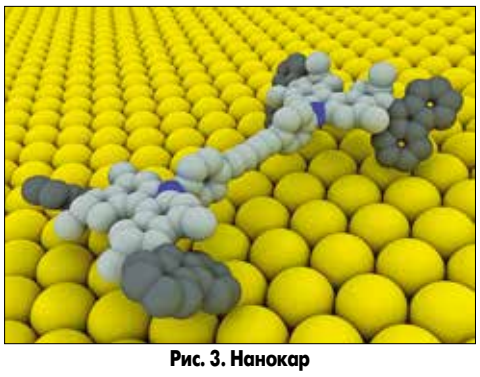


Рис. 3. Нанокар

Также эти исследования дали толчок к изобретению набора химических структур, которые используются исследователями во всем мире для создания все более совершенных молекулярных механизмов. Одним из самых ярких примеров является молекулярный робот, который может связывать аминокислоты. Он был построен в 2013 г. на основе ротаксана. Другие исследователи соединяют молекулярные моторы с длинными полимерами для образования сложной сети.

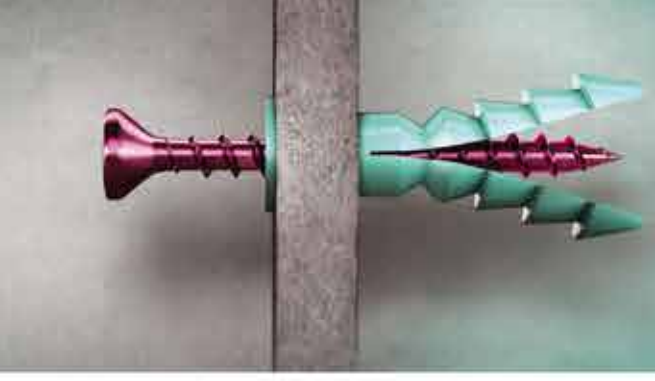
Таким образом, исследования в области химии, приведшие к созданию молекулярных машин, открывают новые возможности для развития многих отраслей, и прежде всего медицины. В частности, уже опубликованы исследования, подтверждающие способность молекулярных машин успешно выявлять опухолевые клетки. Нано-машины, запрограммированные распознавать специфические микроРНК в клетках опухоли молочной железы, при контакте с ними флюоресцировали. Однако для активации молекулярной машины нужен триггер в виде специфической для определенной болезни молекулы, а значит, машины не могут диагностировать раковые клетки в целом. Этот метод весьма перспективен для ранней диагностики заболеваний.

В основе многих современных методов лечения онкобольных или пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями лежат моноклональные антитела, которые связывают и дезактивируют целевые белки за пределами клетки. Но моноклональные антитела эффективны только против конкретных белков и не способны проникать внутрь клетки.

Ученые рассчитывают, что с помощью доработанных молекулярных машин можно будет осуществлять доставку лекарства в человеческом теле непосредственно в опухолевые клетки или в определенную область ткани, вводя их, подобно нанороботам, в кровеносное русло под контролем лечащего врача. Предполагается использовать способность молекулярных машин внедряться в очень маленькие объекты. Таким образом, молекулярная машина размером в несколько нанометров сможет проникать в живую клетку, не повреждая ее, и на атомно-молекулярном уровне совершать четко запрограммированные действия. При усовершенствовании этот метод должен значительно уменьшить отрицательное воздействие химиотерапии на здоровые клетки человеческого организма. Благодаря уникальным свойствам молекулярных машин открываются не менее фантастические перспективы: молекулярная хирургия, целевая доставка препаратов, целевая коррекция биохимических функций и т.д.

По материалам: www.nobelprize.org; www.time.com; www.chemistryworld.com; www.specialtypharmacytimes.com; www.sciencedaily.com; www.eurekalert.org; www.sciencemag.org; www.newscientist.com

Подготовила ***Катерина Коваль***



ЗЕЛБОРАФ + КОТЕЛЛИК:

первая и единственная* комбинация таргетных препаратов для лечения нерезектабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF-V600[1, 2, 3]

медиана ВБП - 13,8 мес.[2]

медиана ОВ - 28,5 мес.[2]

61% пациентов

были живы через 2 года после начала терапии[2]

KOTELLIK (COTELLIC®)
Склад: діюча речовина: cobimetinib; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить кобіметинібу 20 мг у формі кобіметинібу геміфумарату 22,20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Кобіметиніб є зворотним, селективним, алостеричним, пероральним інгібітором, який блокує шлях, опосередкований мітогенактивованою протеїнкіназою (MAPK), вибірково впливаючи на мітоген-активовану кіназу, регульовану позаклітинними сигналами МЕК 1 і МЕК 2, що призводить до пригнічення фосфорилювання кінази, регульованої позаклітинними сигналами ERK 1 і ERK 2. Таким чином, кобіметиніб блокує проліферацію клітин, індуковану шляхом, опосередкованим MAPK, через пригнічення сигнального вузла МЕК1/2. **Показання.** Препарат Котеллік показаний для застосування у комбінації з вемурафенібом для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою з мутацією BRAF V600. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до кобіметинібу або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Невідомо чи екскретується кобіметиніб у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення терапії препаратом Котеллік слід приймати, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки. **Жінки репродуктивного віку** Жінкам дітородного віку слід порадити застосовувати два ефективні методи контрацепції, наприклад, презервативи або інші бар'єрні методи (із сперміцидом, при наявності) під час лікування препаратом Котеллік і протягом щонайменше трьох місяців після припинення лікування. **Вагітність** Немає даних щодо застосування препарату Котеллік вагітним жінкам. Дослідження на тваринах продемонстрували ембріолетальність і вроджені вади великих судин і черепа. Препарат Котеллік не слід застосовувати під час вагітності, якщо це не є вкрай необхідним, лише після ретельної оцінки користі для матері і ризику для плода. **Годування груддю.** Невідомо чи екскретується кобіметиніб у грудне молоко людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення годування груддю або припинення терапії препаратом Котеллік слід приймати, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки. **Фертильність** Немає даних щодо впливу кобіметинібу на фертильність людини. У тварин дослідження фертильності не проводились, однак спостерігався небажаний вплив на репродуктивні органи самиць. Клінічне значення цього впливу невідоме. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Котеллік у комбінації з вемурафенібом слід розпочинати і проводити під наглядом кваліфікованого лікаря, досвідченого у сфері призначення протипухлинних лікарських засобів. Перед початком цього лікування у пацієнтів слід підтвердити позитивний статус мутацій BRAF V600 меланоми за допомогою валідованого тесту. **Дози.** Рекомендована доза препарату Котеллік становить 60 мг (3 таблетки по 20 мг) один раз на добу. Препарат Котеллік приймають протягом 28-денного курсу (від 22-го дня до 28-го дня – перерва у лікуванні). Кожен наступний курс лікування препаратом Котеллік слід розпочинати протягом 7 днів після перерви у лікуванні. **Побічні реакції.** У дослідженні GO28141, найбільш поширеними побічними реакціями (>20%), які спостерігалися з більшою частотою в групі застосування препарату Котеллік у комбінації з вемурафенібом, були діарея, висипання, нудота, підвищення температури, реакція фоточутливості, підвищення рівня АЛТ, АСТ, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові і блювання. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

UA.COT.16.002

Дата останнього перегляду: 21.06.2016р.

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата КОТЕЛЛИК (COTELLIC®) приведена в инструкции по применению медицинского (утверждена приказом МЗ Украины № 610 от 21.06.2016). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по применению медицинского иммунобиологического препарата.
Сертификат о государственной регистрации МЗ Украины № UA/15199/01/01.
Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

* - первый зарегистрированный в Украине
1 - инструкция по медицинскому применению препарата Котелик утверждена приказом МЗ Украины № 610 от 21.06.2016
2 - Paolo A Ascieerto et al "Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated effi cacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial" Lancet Oncol 2016; 17: 1248–60
3 - www.drlz.com.ua

ВБП - выживаемость без прогрессии
ОВ - общая выживаемость

ТОВ «Рош Україна»
Київ, 04070 Україна, вул. Сагайдачного, 33 3-4 поверх,
тел.: +38 (044) 354 30 40, факс: +38 (044) 354 30 41
www.roche.ua
ukraine.medinfo@roche.com

КОТЕЛЛІК
кобіметиніб

Киевские дерматологические дни: акцент на меланоме

7-8 апреля в г. Киеве состоялась ведущая профессиональная конференция дерматовенерологов «XII Киевские дерматологические дни: весенний симпозиум». Особым событием конференции стал семинар Национального института рака (НИР) «Злокачественные новообразования кожи. Современные взгляды на диагностику и лечение», на котором обсуждались самые последние научные данные в области диагностики и лечения злокачественных новообразований кожи с акцентом на меланому.

Многие годы «Киевские дерматологические дни» являются мощной платформой для профессионального развития украинских дерматовенерологов, и их объединение с онкологами далеко не случайно.Как отметил на правах организатора **доктор медицинских наук, профессор Александр Иванович Литус** в официальном обращении к коллегам, проблема злокачественных новообразований кожи является камнем преткновения для значительной части специалистов.Поэтому объединение усилий дерматологов и онкологов в решении этой проблемы очень важно и является значимым шагом на пути преодоления текущих проблем.

Семинар начался с обсуждения эпидемиологических аспектов меланомы кожи. **Заместитель директора по научной работе и заведующий научно-исследовательским отделением опухолей кожи и мягких тканей НИР, доктор медицинских наук Сергей Игоревич Коровин** напомнил, что заболеваемость меланомой увеличивается, особенно в течение последних 30 лет. Меланома развивается преимущественно у представителей европеоидной расы, поэтому заболеваемость значительно варьирует в разных странах. Рост заболеваемости меланомой – прямой результат социального прогресса в сочетании с модой на загорелую кожу (УФ-излучение признано ведущим фактором риска развития меланомы). Заболеваемость меланомой повышается у лиц старше 50 лет и увеличивается с возрастом. Первое место по частоте выявления меланомы кожи среди европейских стран занимает Швейцария, Украина находится на 33-м. Средний ежегодный прирост заболеваемости в Украине составляет 5,4%, однако в период с 1997 по 2002 г. для меланомы кожи наблюдался наибольший ежегодный прирост среди всех других видов рака, который достигал 7,3%; по распространенности новых случаев заболевания лидировали южные регионы нашей страны и Крым. Со временем информирование населения о проблеме и более аккуратное отношение к пребыванию на солнце привели к снижению темпов прироста заболеваемости, также наблюдается некоторое улучшение ранней диагностики.

По данным за 2000-2008 гг., в Украине на первой стадии выявлялись только 41,8% случаев меланомы. Около 26% больных впервые обращались за медицинской помощью на поздних стадиях развития меланомы (при наличии регионарных или отдаленных метастазов). В 2009 г. на государственном уровне было принято решение о проведении Всеукраинской недели диагностики рака кожи. Выявление меланомы на ранних стадиях – ключевой фактор, способствующий снижению смертности от данного заболевания. В результате за последние годы эффективность лечения пациентов с меланомой кожи достоверно улучшилась, показатель летальности (case fatality ratio – CFR) пациентов снизился с 41,8 в 2009 до 34,0 в 2013 г.

Меланома на ранних стадиях успешно поддается хирургическому лечению, основную проблему составляют распространенные и неоперабельные опухоли. Кроме того, несмотря на успехи в лечении локализованных форм, согласно данным статистики, около 20% всех первичных меланом будут прогрессировать после хирургического лечения.На поздних этапах опухоль метастазирует, поражая костную ткань, лимфатические узлы, а также внутренние органы – наиболее часто – печень, легкое, головной мозг.

Говоря о возможностях лечения метастатической меланомы кожи, С.И. Коровин напомнил: терапия метастатической меланомы является одной из самых сложных проблем онкологии, до недавнего времени варианты лечения таких больных были ограниченны. Метаанализ результатов 42 исследований II фазы, проводившихся в 1975-2000 гг., показал, что для больных с IV стадией меланомы кожи медиана общей выживаемости (ОВ) не превышала 6,2 мес, а выживаемость в течение года была 25,5% (включая больных с метастазами в головном мозге). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 1,7 мес.

Начиная с 1971 г. в лечении распространенной меланомы кожи использовался дакарбазин, в 1990-х гг. добавилась терапия цитокинами. В 2011 г. произошел прорыв в лечении меланомы, появилась таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ (BRAF и MEK), а также иммунотерапия (ингибиторы рецепторов CTLA-4 и PD-1). Все это привело к существенному улучшению выживаемости больных: в настоящее время в исследованиях III фазы показатель ОВ в течение года у пациентов с метастатической меланомой, получающих инновационную терапию, составляет 56-74%.

Главный эксперт МЗ Украины по специальности «Онкология», заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, профессор Алексей Алексеевич Ковалев обсудил современные принципы терапии диссеминированной меланомы кожи. Он рассказал об истории развития подходов к лечению меланомы кожи, напомнив, что это заболевание известно человечеству с глубокой древности. Понимание биологических свойств меланомы было достигнуто лишь в конце 60-х годов XX века, но настоящий прорыв в лечении этого заболевания произошел уже в XXI веке, став прямым следствием развития молекулярной биологии.

Профессор А.А. Ковалев напомнил, что меланома крайне редко выявляется у детей, подавляющее большинство больных меланомой – это взрослые в возрасте 35-45 лет. В странах Европы меланома в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Меланома может быть классифицирована в зависимости от анатомической локализации, клинической стадии TNM, толщины опухоли по Бреслоу, морфологического подтипа, наличия специфических биологических тканевых, а также молекулярных онкогенных маркеров. Хорошо известна молекулярная гетерогенность опухолей, и меланома не является исключением. На основании морфологической классификации невозможно получить информацию для выбора лечения пациентов с диссеминированной меланомой, кроме того, морфологические характеристики не могут предсказать ответ на системное лечение этого онкологического заболевания.

Сегодня изучена роль в развитии меланомы нарушений в генах семейств RAS, RAF (гены *ARAF*, *BRAF*, *CRAF*), MEK (1 и 2), а также ERK. В 90% случаев при меланоме наблюдается активация и фосфорилирование сигнального пути MAPK-ERK в результате онкогенных мутаций. Мутации генов *BRAF, MEK1* и *MEK2* хорошо изучены и сегодня являются мишенями для терапевтического воздействия.

Мутация гена *BRAF* наблюдается приблизительно в 50% случаев меланомы и исходно считалась фактором неблагоприятного прогноза. При проведении традиционной химиотерапии ОВ больных распространенной меланомой кожи с мутацией *BRAF* значительно ниже, чем у больных, меланома которых не имеет данной мутации. Появление таргетной терапии вемурафенибом изменило прогноз для таких пациентов, позволив достичь быстрого и выраженного ответа на лечение. В то же время ее применение сопровождается значительным риском кожных осложнений, среди которых фотосенсибилизация, сыпь, гиперкератоз, бородавчатый кератоз, папиллярные поражения, кератоакантомы, плоскоклеточные карциномы.

У 50% больных в процессе терапии вемурафенибом обнаруживаются новые мутации в сигнальном пути MAPK, что приводит к его парадоксальной активации. В результате развивается резистентность к вемурафенибу – и заболевание прогрессирует.

Кроме того, последствия самостоятельного BRAF-ингибирования до конца не изучены – потенциально терапия может оказывать влияние на множественные инициированные, но не пролиферирующие клетки (пул которых резко увеличен в старости).

Хотя BRAF кажется наиболее очевидной мишенью для лечения меланомы, большинство онкогенных эффектов опосредованы через киназу MEK, эффекторную протеинкиназу сигнального пути MAPK.

Не следует забывать о том, что меланома – это иммуноопосредованное заболевание. Одной из причин развития меланомы является иммунодефицит, кроме того, развитие опухоли сопровождается дополнительным подавлением иммунной системы. Одним из распространенных механизмов, использующихся меланомой для подавления иммунной системы, является блокирование активности Т-лимфоцита путем связывания рецептора PD-1 с лигандом PDL-1 на поверхности опухолевой клетки. Если при распространенной меланоме с мутацией *BRAF* повышение эффективности лечения связано с внедрением комбинированной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами, то в лечении больных меланомой с «диким» типом гена *BRAF* будущее принадлежит иммунотерапии, а точнее – ингибиторам иммунных контрольных точек. Завершая свое выступление, профессор А.А. Ковалев подчеркнул, что в последние годы в лечении меланомы происходит стремительный прогресс и мы становимся свидетелями тому, как уходит в прошлое химиотерапия дакарбазином ввиду крайне низкой эффективности, высокой токсичности и наличия действенных альтернатив.

Продолжение на стр. 20.

Киевские дерматологические дни: акцент на меланоме

Продолжение. Начало на стр. 19.

Об особенностях тестирования *BRAF*-мутации в рутинной клинической практике рассказала **врач-патологоанатом высшей категории патоморфологической лаборатории CSD, член Европейского общества патологов Елена Александровна Кошик**. Она отметила, что определение BRAF-статуса у пациентов с меланомой кожи является важным этапом обследования для выбора последующей терапии.Молекулярно-биологические исследования меланом выявили связь развития этих опухолей с мутациями ряда генов (меланома кожи – *BRAF*, *NRAS*, *KIT*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *NF1*, *PTEN*, *Notch2*, *IDH1*; увеальная меланома – *GNAQ/GNA11*), а также изменениями экспрессии и активности их белков. Продукты перечисленных генов входят в клеточную систему передачи сигналов (митогенных, апоптогенных, регулирующих дифференцировку), отвечая за уровень пролиферации, жизнеспособность, выбор программы дифференцировки клетки, ее миграционную активность. Среди общего спектра мутаций наиболее распространены аномалии гена *BRAF* (около 50%), из них 85% приходится на мутацию *BRAF* V600E, еще 10% – *BRAF* V600K, 1% – *BRAF* V600D и 4% – на другие, малораспространенные варианты.*BRAF*-мутации особенно распространены в опухолях, возникающих на участках кожи, которые не подвергаются регулярному УФ-облучению.

Для выполнения анализа на наличие *BRAF*-мутации необходимо достаточное количество опухолевого генетического материала (ДНК) и его сохранность. Поэтому, с одной стороны, важно, чтобы в гистологической лаборатории соблюдались все правила обработки материала, а с другой – обеспечивалось высокое качество оборудования и реактивов, использующихся в лаборатории.

Е.А. Кошик отметила, что альтернативным материалом для первичной диагностики на предмет обнаружения мутаций является современный метод (которому в последнее время уделяется большое внимание на ведущих мировых онкологических форумах) – определение циркулирующей опухолевой ДНК. Этот метод позволяет получить актуальный материал о мутациях в опухоли с учетом ее гетерогенности, он перспективен для определения эффективности терапии по изменению концентрации мутантной опухолевой ДНК в плазме крови, а также позволяет выявить мутации, резистентные к применяемой терапии еще до появления клинической прогрессии, определить прогноз заболевания.

Определение циркулирующей опухолевой ДНК у больных с меланомой, получающих BRAF-ингибитор, может быстро выявить развитие вторичных мутаций и свидетельствовать о необходимости перехода на иммунотерапию. Кроме того, после резекции опухоли при клинически ранних стадиях рака наличие в кровотоке циркулирующей опухолевой ДНК свидетельствует о минимальной остаточной болезни.

При определении статуса BRAF в опухолевой ткани методом ПЦР в реальном времени материалом служат парафиновые блоки, выделение ДНК производится готовыми наборами реактивов, определяются 3 различных мутации гена *BRAF* (V600E, K, D), тест чувствителен даже при 1% опухолевых клеток.

Старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения опухолей кожи и мягких тканей НИР, кандидат медицинских наук Мария Николаевна Кукушкина посвятила свое выступление рассмотрению современных возможностей таргетной терапии меланомы кожи. По ее словам, утверждение вемурафениба в 2011 г. стало первым существенным улучшением в терапии больных с распространенной меланомой. В начальном исследовании под воздействием вемурафениба уменьшение размера опухоли отмечалось у 81% больных. В ключевом исследовании III фазы BRIM-3 у пациентов с ранее не леченной меланомой IIIc и IV стадии и подтвержденной мутацией *BRAF* V600 вемурафениб продемонстрировал объективный ответ в 57% случаев (по сравнению с 8,6% на фоне химиотерапии дакарбазином), причем в 5,6% случаев наблюдалась полная регрессия опухоли. Похожие результаты были получены впоследствии при лечении другими BRAF-ингибиторами.

Для вемурафениба характерен очень быстрый ответ на лечение, причем как со стороны первичного новообразования, так и метастатических очагов, включая метастазы в головном мозге и костной ткани. Преобладает ответ на лечение в виде частичной регрессии. В то же время лечебный эффект в большинстве случаев частичный, гетерогенный и преходящий, медиана продолжительности ответа составляет 6-8 мес.

Ингибиторы MEK-мутации вызывают регрессию опухоли у 40% больных, но неэффективны после прогрессирования на фоне лечения BRAF-ингибиторами.

В силу того что причиной потери эффективности вемурафениба является мутация протеинкиназы, Международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы coBRIM посвящено оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии кобиметинибом и вемурафенибом.В общей сложности 495 пациентов с неоперабельной локальнораспространенной или метастатической меланомой и мутацией *BRAF* V600 были рандомизированы в группы, получавшие соответственно вемурафениб 1 раз в сутки в утвержденной дозировке в сочетании с кобиметинибом либо плацебо на протяжении 3 недель, после чего в течение недели получали кобиметиниб или плацебо. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности или отзыва информированного согласия.

Результаты исследования coBRIM показали, что сочетанная терапия BRAF- и MEK-ингибитором позволяет увеличить ответ на лечение: частота объективных ответов в группе кобиметиниба и вемурафениба составила 70% (по сравнению с 50% в группе монотерапии). Пациенты, получавшие кобиметиниб и вемурафениб, также лучше отвечали на лечение по сравнению с теми, кто получал монотерапию вемурафенибом.

Медиана ВБП при достижении полного ответа на комбинированную терапию в исследовании coBRIM составила 19,8 мес, при достижении частичного ответа – 13,3 мес. Интересно, что по сравнению с первоначальным наблюдением частота полного ответа в группе комбинированной терапии увеличилась с 10 до 15%, поскольку у некоторых пациентов, ранее частично ответивших на лечение, после применения комбинации препаратов на протяжении более 1 года был достигнут полный ответ. Через 2 года лечения живы 48,3% пациентов, получавших кобиметиниб и вемурафениб, и 38% пациентов, получавших монотерапию. Медиана ОВ составила 22,3 мес на фоне комбинированной терапии и 17,4 мес на фоне монотерапии вемурафенибом (A. Paolo, 2016).

Трехлетняя выживаемость на фоне комбинированной терапии достигает 38%. Предикторами максимального ответа на лечение комбинацией BRAF- и MEK-ингибиторов являются стадия M1a-б, уровень лактатдегидрогеназы, не превышающий верхнюю границу нормы или равный ей, а также достижение полной регрессии опухоли. Анализ подгрупп показал, что 3-летняя выживаемость у пациентов при наличии одного из этих факторов прогноза превышает 60%.

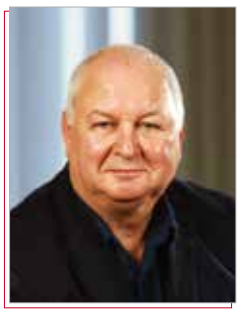
В исследовании BRIM7 для оценки ответа на комбинированное лечение BRAF- и MEK-ингибитором использовалась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с применением фтордезоксиглюкозы. Было показано, что на фоне комбинированной терапии пациенты, ранее не получавшие лечения, демонстрируют впечатляющий ранний ответ – при проведении ПЭТ частота полных метаболических ответов в этом исследовании достигла 14%. Эти данные положили начало обсуждению, может ли проведение ПЭТ заменить клиническую оценку на14-йдень от начала терапии.

В настоящее время в рекомендациях NCCN комбинированная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами является стандартом первой линии терапии метастатической или нерезектабельной меланомы с мутацией *BRAF* V600 и по сравнению с другими методами лечения отмечается как предпочтительная, если нужно достичь быстрого ответа на лечение.

В завершение М.Н. Кукушкина обсудила с коллегами конкретные клинические примеры, демонстрирующие возможности таргетной терапии.

Достижения в области молекулярной онкологии позволили разработать новые методы борьбы с меланомой, обладающие высокой клинической эффективностью. В настоящее время в распоряжении украинских врачей появилась дополнительная опция в лечении больных с метастатической меланомой – комбинация кобиметиниба (Котеллик®) и вемурафениба (Зелбораф®), которая позволяет повысить частоту достижения ответа на терапию и ее эффективность, особенно у определенных категорий пациентов. И все же основным методом снижения смертности от меланомы была и остается ранняя диагностика.

Подготовила ***Катерина Котенко***
Фото автора



Новую рубрику «Школа онколога» ведет 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 представлены задачи современной клинической онкологии, возможные варианты ответов и комментарии к ним. Задачи составлены с учетом международных клинических рекомендаций (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. Второй выпуск рубрики «Школа онколога» посвящен меланоме коже.

«Болезнь не может приспосабливаться 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 – меланома кожи

Меланома (μέλας – «черный» + -ομα – «опухоль») наряду с базальноклеточным и плоскоклеточным раком относится к основным злокачественным заболеваниям кожи.

Диффузные метастазы меланомы в коже и костях относительно недавно были обнаружены у перуанских мумий доколумбовой эпохи. Таким образом, официально зарегистрированная история этого заболевания превысила 2500 лет.

В V веке до н.э. Гиппократ называл меланому «черным раком» и «смертельной опухолью с черной жидкостью в организме».

Термин «меланоз» впервые применил Рене Лаэннек в 1812 г., он же описал при этом заболевании черные метастазы в легких.

Авторство термина «меланома» принадлежит знаменитому анатому и морфологу XIX века Жану Батисту Крювелье (1858 г.).

Первую хирургическую операцию по поводу «ракового грибовидного нароста» выполнил английский хирург Джон Хантер в 1787 г. Только в 60-х годах XX века при морфологическом исследовании удаленной опухоли, хранившейся в Британском хирургическом музее, оказалось, что Хантер удалил метастатическую меланому.

Идея систематических операций по удалению меланомы принадлежит Оливеру Пембертону (1840 г.). Несколько позже Джеймс Прингл, основываясь на концепции лимфогенного метастазирования, предложил современный онкохирургический подход – удаление меланомы en block.

В XX веке была доказана связь меланомы с ультрафиолетом (Генри Ланкастер) и обнаружена семейная предрасположенность к меланоме (Роджер Тюркингтон).

Тридцать-сорок лет назад меланома была редким заболеванием. Сегодня среднегодовой темп прироста этой опухоли составляет 5%. За вторую половину XX века заболеваемость меланомой выросла на 600%.

Ежегодно меланому кожи выявляют примерно у 77 000 больных. Средний возраст заболевших составляет 60 лет. До полового созревания у детей меланома развивается крайне редко.

В Европе женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины. В целом наиболее высокая заболеваемость регистрируется среди белого населения Австралии, Новой Зеландии, у европейцев Зимбабве, у белых мужчин США, у женщин Австрии и Норвегии. Низкая заболеваемость наблюдается в Алжире, у индейцев и черных жителей США, Уганды, в Китае, Корее, Японии.

В разных регионах Украины стандартизированный показатель заболеваемости меланомой составляет 5-6 человек на 100 000 населения.

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 ***Частота каких злокачественных опухолей продолжает увеличиваться на протяжении последних 25-30 лет?***

А. Рак легкого среди женщин.
Б. Колоректальный рак.
В. Рак молочной железы.
Г. Меланома кожи.
Д. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта.

2 ***Различают ближний (УФ-А, 315-400 нм), средний (УФ-В, 280-315 нм) и дальний (УФ-С, 100-280 нм) ультрафиолет. Какая из форм солнечного ультрафиолета является канцерогенной?***

А. УФ-А (315-400 нм).
Б. УФ-В (280-315 нм).
В. УФ-С (100-280 нм).

3 ***Какие утверждения в отношении ультрафиолетового излучения являются верными?***

А. УФ-лучи А индуцируют активные формы кислорода, которые, в свою очередь, вызывают повреждение ДНК.
Б. УФ-лучи инициируют канцерогенез только путем индукции повреждений ДНК.
В. Опасность возникновения меланомы связана с кумулятивным воздействием УФ-лучей в течение всей жизни.
Г. Меланома встречается только на открытых участках кожи.

4 ***Какие существуют дополнительные факторы развития кожной меланомы кроме повышенной инсоляции?***

А. Лекарственные препараты.
Б. Никотин.
В. Алкоголь.
Г. Экзогенные и эндогенные гормоны у женщин.
Д. Воздействие пестицидов.
Е. Ничего из перечисленного.
Ж. Все перечисленное.

5 ***Что из перечисленного является фактором риска развития меланомы?***

А. Множественные меланоцитарные невусы (>100).
Б. Три или более клинических атипичных (диспластических) невусов.
В. Высокая солнечная экспозиция в раннем детстве (до 10 лет).
Г. Высокая солнечная экспозиция у взрослых.
Д. Тип кожи 3, 4, 5 по Фитцпатрику.
Е. Низшие социально-экономические слои населения.
Ж. Некоторые профессии (чернорабочие или люди, работающие на свежем воздухе под прямыми лучами солнца).
З. Пользование солярием для загара (особенно в возрасте до 30 лет).

6 ***При каком семейном анамнезе необходима генетическая консультация из-за повышенного риска меланомы?***

А. Множественный немеланомный рак кожи у отца или матери.
Б. Наличие рака поджелудочной железы и меланомы у родственников первой линии родства.
В. Наличие рака предстательной железы и меланомы у двух родственников первой линии родства.
Г. Наличие актинического кератоза у трех или более родных братьев или сестер.

7 ***При каких клинических формах злокачественной меланомы отсутствует фаза горизонтального роста?***

А. Поверхностная (тонкая) меланома.
Б. Лентиго-меланома.
В. Акральная меланома.
Г. Узловая меланома.
Д. Амеланотическая (беспигментная) меланома.
Е. Десмопластическая меланома.

8 ***При каких клинических формах злокачественной меланомы наиболее повышен риск локального рецидива после хирургического иссечения опухоли?***

А. Поверхностная (тонкая) меланома.
Б. Лентиго-меланома.
В. Акральная меланома.
Г. Узловая меланома.
Д. Амеланотическая (беспигментная) меланома.
Е. Десмопластическая меланома.

9 ***Какой уровень экспрессии PD-L1 среди пациентов с генерализованной меланомой?***

А. 30%.
Б. 50%.
В. 60%.
Г. 80%.

10 ***Женщине 40 лет в поликлинике общий хирург удалил воспаленный невус с изъязвлением в центре, локализовавшийся на переднебоковой поверхности кожи правой голени. Предположительный доброкачественный характер удаленного образования не подтвердился. При морфологическом исследовании обнаружена первичная поверхностная меланома толщиной 1,6 мм с отсутствием опухолевого роста в краях резекции. При осмотре послеоперационный рубец без особенностей, периферические лимфатические узлы при физикальном осмотре не выявляются. Какова должна быть дальнейшая тактика?***

А. Наблюдение у онколога с ежегодным обследованием.
Б. Проведение ПЭТ-КТ сканирования для уточнения стадии заболевания.
В. Широкое повторное иссечение (эксцизия) послеоперационного рубца.
Г. Широкое повторное иссечение послеоперационного рубца с изучением сигнальных лимфатических узлов.

11 ***Какие из морфологических характеристик первичной меланомы являются наиболее важными факторами прогноза?***

А. Уровень инвазии по Кларку.
Б. Толщина меланомы по Бреслоу.
В. Уровень митотического индекса.
Г. Анатомическая локализация меланомы.

12 ***Кому из радикально оперированных пациентов показана адъювантная иммунотерапия меланомы?***

А. Больные II стадии низкого риска.
Б. Больные II стадии высокого риска.
В. Больные III стадии категории N1a.
Г. Больные III стадии категории N1b, N2-3.

13 ***В каких случаях и с какой целью проводится хирургическое лечение диссеминированной меланомы (метастазэктомия)?***

А. Облегчение симптомов заболевания, связанных с ростом опухоли.
Б. Удаление олигометастазов при отсутствии признаков поражения других органов.
В. «Циторедуктивные операции» – уменьшение опухолевой массы с целью восстановления чувствительности опухоли к химио- или иммунотерапии.
Г. Получение клеток опухоли для приготовления аутологичных вакцин.

14 ***У 45-летнего мужчины через 3 года после радикального лечения кожной меланомы появились головные боли и был обнаружен одиночный очаг диаметром 3 см, располагавшийся в теменной области правого полушария головного мозга. Очаг был удален хирургическим путем. Морфологически удаленная ткань соответствовала метастазу BRAF V600E негативной кожной меланомы. Изменений в коже и лимфатических узлах не выявлено. С помощью послеоперационного ПЭТ-КТ дополнительных очагов в висцеральных органах не обнаружено.***
Какие рекомендации по дальнейшему лечению должен получить данный пациент?

А. Направить больного в нейрохирургическую клинику для выполнения стереотаксической радиохирургии.
Б. Провести адъювантную химиотерапию дакарбазином.
В. Провести адъювантную иммунотерапию интерфероном.
Г. Оставить пациента под наблюдением онколога с динамическим радиологическим обследованием головного мозга.

15 ***Какие комбинации химиотерапевтических препаратов у больных с метастатической меланомой позволяют увеличить медиану выживаемости более чем на 6 мес?***

А. Дакарбазин.
Б. Темозоломид.

Продолжение на стр. 22.

В фокусе внимания – меланома кожи

Продолжение. Начало на стр. 21.

В Доксорубицин.
Г. Системный дарлейкин с дакарбазином.
Д. Интратуморальное введение дарлейкина.
Е. Ни одна из комбинаций.
Ж. Все эти комбинации.

16 ***Какие наиболее распространенные мутации встречаются в кожной меланоме?***

А. BRAF V600K.
Б. BRAF V600R.
В BRAF V600E.
Г. NRAS Q61R.
Д. NRAS Q61K.

17 ***У каких больных с меланомой наиболее часто встречается мутация BRAF V600E?***

А. Меланомы кожи туловища.
Б. Меланомы головы – шеи.
В. У молодых пациентов.
Г. При поверхностном распространении меланомы.
Д. При узловой меланоме.
Е. При амелонотических меланомах.
Ж. При меланомах хориоидеи.

18 ***У 70-летнего мужчины с кожной меланомой IIIC стадии в анамнезе через 3 года после удаления опухоли при обследовании обнаружено метастатическое поражение легких, печени и костей, включая поясничный отдел позвоночника. Соматический статус пациента удовлетворительный (ECOG=1). Больной настаивает на продолжении лечения. Какие мероприятия необходимо провести пациенту?***

А. Провести МРТ головного мозга.
Б. Выполнить биопсию легкого или печени.
В. Начать симптоматическое лечение.
Г. Срочно начать системную химиотерапию.

19 ***В 2011 г. в журнале The New England Journal of Medicine были опубликованы результаты первого глобального клинического исследования BRIM III, которое показало преимущества анти-BRAF ингибитора вемурафениба перед дакарбазином в отношении общей выживаемости у больных с BRAF-мутированной метастатической меланомой кожи.***
Какие показатели 6-месячной общей выживаемости в группах вемурафениб/дакарбазин были достигнуты в этом исследовании?

А. 95-75%.
Б. 85-65%.
В. 75-50%.
Г. 55-35%.

20 ***Какие побочные эффекты кроме рецидива кожной меланомы наиболее характерны для ингибиторов BRAF?***

А. Бородавчатый кератоз.
Б. Кератоакантомы.
В. Плоскоклеточные карциномы.
Г. Базальноклеточные карциномы.
Д. Острая моноцитарная лейкемия (CD14+).
Е. Мегакариоцитоз (CD41a+).
Ж. *NRAS*-мутантная лейкемия.
З. Полипы желудочно-кишечного тракта.
И. Рак поджелудочной железы.
К. Все перечисленное.

21 ***Какова современная терапевтическая стратегия во время прогрессирования BRAF-мутированной меланомы после первой линии BRAF-ингибиторов?***

А. При прогрессировании и развитии резистентности – повышение дозы BRAF-ингибитора вемурафениба.
Б. Продолжение терапии вемурафенибом при появлении клинических симптомов прогрессирования (псевдопрогрессировании?).
В. Терапия ингибитором МЕК кобиметинибом.
Г. Двойная ингибиция пути МАРК ингибитором BRAF вемурафенибом и ингибитором МЕК кобиметинибом.
Д. Конверсия на иммунотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек «чек пойнт».

22 ***Какие методы иммунотерапии применяются для лечения диссеминированной меланомы?***

А. Противоопухолевые вакцины.
Б. Терапия интерлейкинами (ИЛ-2, ИЛ-12).
В. Терапия интерфероном .
Г. Ингибиторы CTLA-4.
Д. Анти-PD-1 монотерапия.
Е. Комбинация ингибиторов CTLA-4 и анти-PD-1 препаратов.

23 ***У 35-летней женщины с «диким» типом BRAF диссеминированной меланомы (M1B, метастазы в легких) начата терапия пембролизумабом. При контрольном КТ-исследовании обнаружено радиологическое прогрессирование – в левом легком появился новый метастаз диаметром 6 мм, один из метастазов увеличился с 15 до 21 мм. Остальные маркерные очаги в легких без изменений. Соматический статус больной на уровне ECOG=1. Биохимические показатели крови в пределах нормы. Какие рекомендации по лечению можно дать этой больной?***

А. Терапия МЕК-ингибитором кобиметинибом.
Б. Продолжение терапии пембролизумабом.
В. Терапия комбинацией кобиметиниб/пембролизумаб.
Г. Прекращение лечения из-за отсутствия возможных терапевтических вариантов.

24 ***У 75-летнего мужчины, участвующего в клиническом исследовании по поводу диссеминированной меланомы и получающего комбинированную терапию двумя ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-CTLA-4 и анти-PD-1 антитела), в течение последних 3 суток появилась глубокая усталость, головные боли, артериальное давление снизилось до 90/50 мм рт. ст. У больного имеется сопутствующая патология – сахарный диабет 2 типа и подагра.***
Связано ли ухудшение состояния пациента с принимаемыми иммунными противоопухолевыми препаратами? Какие лабораторные тесты необходимо провести, чтобы подтвердить или исключить предположительный диагноз?

А. Кортизол сыворотки.
Б. Свободный и общий Т4.
В. Адренокортикотропный гормон.
Г. Лютеинизирующий гормон.
Д. Фолликулостимулирующий гормон.
Е. Пролактин.
Ж. МРТ головного мозга (гипофиза).
З. Все перечисленное.

25 ***Какие показатели 3-летней общей выживаемости у пациентов с генерализованной меланомой, получавших анти-PD-1 блокатор (пембролизумаб) в качестве монотерапии?***

А. 20%.
Б. 30%.
В. 40%.
Г. 45%.

26 ***Какие терапевтические режимы используются в виде терапии первой линии у пациентов с генерализованной меланомой согласно рекомендациям NCCN 2017 г.?***

А. Анти-PD-1 монотерапия (пембролизумаб либо ниволумаб).
Б. Комбинация анти-CTLA4+ анти-PD-1 (ипилимумаб + пембролизумаб).
В. Таргетная терапия комбинацией дабрафениб + траметиниб.
Г. Таргетная терапия комбинацией вемурафениб + кобиметиниб.
Д. Монотерапия вемурафенибом либо дабрафенибом.
Е. Все ответы верные.

27 ***С какими достижениями могут быть связаны будущие успехи в терапии диссеминированной меланомы?***

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	25	26
Ответ	Г, Д	Б	А	Е	А, Б, В, З	Б	Г	Б, Д, Е	Г	Г	Б	Б, В, Г	А, Б, В	А	Е	В	А, В, Г	А, Б	Б	А, Б, В, Д, Е, Ж, З	В, Г, Д	Г, Д, Е	Б	З	В, Г	А, Б, В, Г

Комментарии

1 Согласно данным Национального института рака (США), в 2010-2014 гг. во всех этнических группах отмечалось снижение общей смертности от рака основных локализаций.
Среди мужчин снизилась смертность от 11 из 16 наиболее распространенных видов рака, у женщин – от 13 из 18, включая рак легкого, колоректальный рак, рак молочной железы и рак простаты. В то же время повысилась смертность от рака печени, поджелудочной железы и опухолей головного мозга у мужчин и от рака печени и матки у женщин.
По всем перечисленным в вопросе № 1 локализациям злокачественных опухолей отмечен рост заболеваемости, однако в последние годы тенденции все чаще меняются.
Заболеваемость раком легкого среди женщин повышалась в 1990-х гг., однако потом стабилизировалась на протяжении 2000-2005 гг. и снизилась в период с 2005 по 2010 г. Это связано с распространением моды на здоровый образ жизни и постепенным отказом от курения табака.
Заболеваемость колоректальным раком в последние годы уменьшилась из-за снижения потребления табака, внедрения скрининговых программ и широкого использования эндоскопического удаления предраковых аденом толстого кишечника.
Снижение заболеваемости раком молочной железы (наблюдается с 2000 г.) связано с сокращением использования заместительной гормональной терапии у женщин в менопаузе.
На протяжении последних 50 лет отмечается резкий рост (более 500%) нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.
Увеличение частоты меланомы связано с повышенным воздействием солнечного ультрафиолета (в том числе и в зимнее время), а также с онкологической настороженностью населения и тщательным наблюдением за пигментными образованиями кожи.
Солнечный свет – это непрерывное электромагнитное излучение, которое состоит из трех основных спектров: инфракрасного, видимого и ультрафиолетового.
Ультрафиолетовое излучение (ultra – «сверх» + violet – «фиолетовый», т.е. за пределами фиолетового) – это электромагнитное излучение, занимающее спектральный диапазон между видимым и рентгеновским излучениями с длиной волны 10-400 нм. Лучи были открыты немецким физиком И.В. Риттером в начале XIX века.
Общее количество УФ солнечных лучей, достигающих Земли, зависит от концентрации озона в атмосфере, от высоты Солнца над горизонтом, от атмосферного рассеивания и от состояния облачного покрова.
Большие дозы ультрафиолета повреждают глаза (поверхностные и глубокие слои роговицы) и кожу (ожоги различной степени). Хроническое повреждение кожи УФ-лучами является главной причиной развития меланомы.

2 Практически весь УФ-С и приблизительно 90% УФ-В поглощаются атмосферой. Радиация, достигающая поверхности Земли, в значительной степени содержит ближний ультрафиолет УФ-А и в небольшой доле – УФ-В.
Эти два компонента солнечного света имеют различные биологические эффекты.
Основной канцерогенный эффект оказывает УФ-В. При хроническом повреждении (хронический солнечный эластоз) в ДНК формируются циклобутановые пиримидиновые димеры (аддукты), которые являются первым шагом к инициации клетки.
Роль УФ-А, преобладающего компонента солнечного света, в развитии меланомы кожи активно изучается. Было доказано, что УФ-А, в отличие от УФ-В, свободно проникает через стеклянные окна и летнюю одежду. Эта форма ультрафиолета используется в соляриях для имитации солнечного загара.
Если избыточная инсоляция УФ-В приводит к развитию солнечных ожогов, воздействуя на поверхностные слои, то УФ-А излучение, имеющее большую длину волны, способно проникать глубоко в кожу и достигать меланоцитов. УФ-А индуцирует немедленное и постоянное потемнение (пигментацию), которое сохраняется длительное время после кратковременного контакта с лучами.
УФ-А также способен вызывать мутации ДНК, хотя этот механизм отличается от образования циклобутановых пиримидиновых аддуктов. Повреждение в этом случае происходит опосредованно через эндогенные сенсибилизаторы и генерацию активных форм кислорода.

Можно только поражаться, насколько невежество и коммерческие интересы отдельных бизнес-групп противоречат здравому смыслу и негативно влияют на здоровье населения планеты. Классические примеры: увеличение производства сигарет, несмотря на растущую заболеваемость раком легкого, гормональная заместительная терапия эстрогеном у женщин в постменопаузе и связанный с ней риск карциномы молочной железы, облучение кожи ультрафиолетом в соляриях спа-салонов и рост заболеваемости меланомой.

3 Свет в диапазоне УФ-А индуцирует образование активных форм кислорода, которые, в свою очередь, приводят к образованию одноцепочечных разрывов ДНК в облученных клетках.
Риск возникновения немеланомного рака кожи связан с кумулятивным воздействием ультрафиолетового света в течение всей жизни, однако риск развития меланомы обусловлен высоким воздействием солнечного света именно в детском возрасте.
УФ-свет является мощным канцерогеном, поскольку он не только индуцирует повреждения ДНК, но также подавляет иммунную систему. Поэтому меланома может развиваться как на открытых, так и на защищенных от солнца участках кожи.

4 Ряд лекарственных препаратов (антибиотики, бета-блокаторы, бензодиазепины, гидралазин, психотропные средства) имеют сродство к меланину и увеличивают чувствительность кожи к солнечному свету.
Никотин и алкоголь стимулируют продукцию меланоцит-стимулирующего гормона гипофиза.
Экзогенные и эндогенные гормоны повышают риск развития меланомы, особенно у тех женщин, у которых возникает гиперпигментация кожи на фоне приема оральных контрацептивов.
Пестициды выступают как коканцерогены при развитии меланомы.
Недавно была описана трансплацентарная трансмиссия меланомы.

5 Наличие меланомы в анамнезе, наличие множественных доброкачественных меланоцитарных невусов (>100), >3 диспластических невусов, солнечные ожоги в детстве и пользование солярием (особенно до 30 лет) являются доказанными факторами риска развития меланомы.
Солнечные ожоги у взрослых, в том числе и у работающих под прямыми лучами солнца, являются риском развития не меланомы, а плоскоклеточного рака кожи.
Считается, что некоторые профессии действительно связаны с риском повышенной заболеваемости меланомой. К таковым относят пилотов и членов экипажа реактивных самолетов, регулярно поднимающихся в высокие слои атмосферы.
Меланома чаще развивается у людей не из низших, а из высших социально-экономических слоев населения (из-за круглогодичной инсоляции, в том числе и в зимний период во время отдыха в жарких странах).
Меланоме больше подвержены люди не с 3-5 типом кожи по классификации Фитцпатрика, а с 1-2, у которых солнечные ожоги возникают после кратковременного (30 мин) пребывания на солнце и загар практически никогда не приобретается. Как правило, эти люди имеют светлый или рыжий цвет волос.
Зависимость развития меланомы от цвета кожи и волос впервые отметил английский врач William Norris, который опубликовал свои наблюдения еще в 1857 г. Сейчас его предположения полностью подтверждаются.
Существуют две основные причины развития злокачественной меланомы – хроническое воздействие ультрафиолета и наследственность.
Клинически о наследственном характере заболевания можно судить по наличию врожденных пигментных невусов, при семейной истории заболевания и при наследственных генетических синдромах.

6 Приблизительно 5% меланом развиваются в семьях высокого риска. Мутация высокопенетрантного гена-супрессора *CDKN2A* присутствует примерно у 25% членов семей, подверженных меланоме.
Мутация этого же гена связана с развитием рака поджелудочной железы. Поэтому наличие у родственника первой линии синхронного (метахронного) рака – рака поджелудочной железы и меланомы – является высоким фактором риска и требует прохождения членами семьи медико-генетического консультирования.
В процессе генетического анализа исследуются различные гены, ассоциированные с наследственной меланомой: *BRCA2*, *CDKN2A* (p16INK4a), *CDKN2A* (p14ARF), *CDK4*, *TP53*.
При наличии множества клинических форм меланомы отдаленный прогноз заболевания можно сделать, определив, находится ли злокачественная меланома в фазе горизонтального или вертикального роста.

7 Действительно, прогноз злокачественной меланомы зависит от фазы роста, в которой она находится. Именно на основании этих признаков различают раннюю (тонкую) и зрелую меланому.
Ранняя, или тонкая, меланома представляет собой плоское бессимптомное образование, толщиной не превышающее 1 мм. При таком поражении отсутствует инвазия дермы, нет существенного потенциала к метастазированию. Опухоль может быть излечена путем экономного иссечения (1 см от краев). Пятилетняя выживаемость при ранней меланоме достигает 97%.
Зрелая же меланома представлена пигментным образованием неправильной формы диаметром 1-1,5 см неоднородного коричневого или черного цвета с различными оттенками пигментации и депигментации (что связано с частичной спонтанной регрессией из-за воздействия иммунной системы). Часто в зрелой меланоме присутствуют изъязвление, струп и кровотечение.
Узловые выпячивания свидетельствуют о фазе вертикального роста и приобретении опухолью способности к метастазированию. Принято считать, что в узловой меланоме изначально отсутствует фаза горизонтального роста.

8 В отличие от общепринятого мнения, в целом злокачественная меланома имеет довольно низкий потенциал к развитию местных рецидивов (<5%). Прогрессирование опухоли обычно проявляется локорегионарными или отдаленными метастазами. В связи с этим в настоящее время пересмотрены принципы хирургического лечения меланомы в пользу более щадящего иссечения кожи и окружающих тканей.
Однако существуют некоторые клинические формы меланомы, которые представляют собой большую проблему с точки зрения не только диагностики, но и хирургического лечения.
При амеланотической (беспигментной) узловой меланоме скорость образования клеток в опухоли настолько велика, что в них не успевает образовываться пигмент меланин. Эта форма меланомы часто сопровождается развитием десмоплазии (свойства эпителиальных тканей воспроизводить элементы соединительной ткани). Этот необычный вариант меланомы выглядит как непигментированное образование на коже, подобное шраму или рубцу, но без предшествующего травматического повреждения. Если биопсия взята поверхностно, образование можно принять за келоид или дерматофиброму. Такая опухоль обладает выраженным инфильтрирующим ростом с характерным нейротропизмом, когда в опухолевый процесс вовлекаются нервные стволики.
Течение и прогноз десмопластической и нейротропной меланомы плохие, высока вероятность рецидивов даже при глубоком иссечении опухоли.
Поскольку при таком поражении клетки меланомы могут распространяться до нескольких сантиметров от первичного очага, при вовлечении нервов в опухолевый процесс необходимо широкое иссечение (3-5 см от границ опухоли) с тщательным гистологическим исследованием краев лоскута.
Для злокачественной старческой лентиго-меланомы также характерен нейротропизм и перинервальная инвазия.
Таким образом, инфильтративные опухоли с нейротропизмом характеризуются склонностью к развитию локальных рецидивов.
Поскольку выявление меланомы на стадии горизонтального роста существенно улучшает результаты лечения, в настоящее время активно разрабатывается стратегия раннего диагноза.
Чрезвычайно важна роль врачей общего профиля, которые должны хорошо знать клинические симптомы согласно основным тестовым системам – шкале ABCD (симптомы зрелой меланомы) и шкале Glasgow (симптомы ранней меланомы).
В структуре здравоохранения важно иметь специальные центры, роль которых в выявлении меланомы постоянно повышалась бы благодаря доступу к современным технологиям – автоматической дерматоскопии, прижизненной конфокальной микроскопии кожи, прижизненной когерентной томографии кожи и т.д.
Продолжается обсуждение важной проблемы – проводить ли массивный скрининг в общей популяции или прилагать усилия к выявлению меланомы в группах высокого риска. Важна роль генетических консультаций в прогнозировании и выявлении меланомы на основе изучения мутаций новых генов наследственной меланомы.
Тем не менее частота ложных диагнозов на стадии первичного выявления опухоли в нашей стране остается достаточно высокой из-за низкого уровня онкологической настороженности, переоценки собственных сил и ложной мотивации некоторых врачей, работающих в общей лечебной сети.

9 По данным, опубликованным в статье Caroline NEJM 2015, среди 834 пациентов, включенных в KEYNOTE-006, PD-L1 экспрессия наблюдалась в 80,5% случаев.
По данным, представленным Daud на ASCO 2015, ответ на терапию пембролизумабом коррелировал с уровнем экспрессии PD-L1.

10 При первичной меланоме кожи глубиной более 1 мм (в нашем случае – 1,6 мм) современные рекомендации абсолютно четко требуют иссечение с границами отступа от края опухоли на расстоянии от 1 до 2 см (увеличение отступа >2 см считается просто неоправданным) с обязательным изучением сигнальных лимфатических узлов. В задаче описан широко распространенный случай неправильного лечения. Хирургическое вмешательство по иссечению меланомы должно быть дополнено исследованием сторожевых лимфатических узлов.
Однако методика обнаружения сторожевого лимфатического узла должна быть строго стандартизирована (такая возможность существует в единичных онкологических центрах Украины).
Профилактическая лимфодиссекция после иссечения первичной опухоли в настоящее время уже не является обязательной для большинства больных с меланомой кожи.
При наличии гистологически подтвержденных метастазов в лимфатических узлах выполняется стандартная лимфодиссекция зоны регионарного метастазирования.

11 На прогноз меланомы влияет клиническая стадия заболевания (TNM), в которой сегодня учитываются не только категории T и N, но и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также наличие или отсутствие изъязвления в опухоли.
Морфологическое исследование удаленного препарата должно включать такие критерии, как:
- форма роста;
- гистологический тип;
- наличие/отсутствие пигмента;
- толщина опухоли по Бреслоу;
- наличие изъязвления;
- митотический индекс (влияет на прогноз только при pT1);
- сосудистая (ангиолимфатическая) инвазия;
- выраженность лимфоидной инфильтрации;
- проявления спонтанной регрессии;
- наличие сателлитов, транзитных и других метастазов;
- наличие/отсутствие элементов опухоли по краю удаленного фрагмента кожи.

Толщина опухоли по Бреслоу остается ключевым патологическим фактором прогноза. Важным признаком является также наличие или отсутствие изъязвления (ухудшает прогноз). Уровень инвазии по Кларку больше не рекомендуется в качестве критерия стадирования.

12 Около 20% всех первичных меланом будут прогрессировать даже после радикальной операции. С вероятностью метастазирования коррелируют толщина опухоли по Бреслоу, высокий митотический индекс, наличие язвы, возраст и пол пациента, а также анатомическая локализация опухоли.
Есть три категории пациентов, которым обязательно должна быть проведена адъювантная иммунотерапия:
- больные с удаленными регионарными метастатическими лимфатическими узлами, в том числе с микрометастазами в лимфатических узлах;
- больные с первичной опухолью, имеющей толщину > 4 мм;
- больные с изъязвленной опухолью.

Пациенты со стадией заболевания I в адъювантной иммунотерапии не нуждаются. Больные со стадией II имеют пятилетнюю выживаемость >80%, однако эти пациенты разделяются на подгруппы высокого и низкого риска (в зависимости от категории T>4 мм в диаметре, уровня митотического индекса >1 мм^2 и наличия изъязвления).
При стадии II низкого риска показано только наблюдение. При II стадии высокого риска проводится терапия интерфероном в течение 1 года.
Пятилетняя выживаемость больных меланомой III стадии составляет 30-80% и зависит от наличия изъязвления, поражения лимфатических узлов (N1a, N1b, N2-3), уровня ЛДГ и функционального статуса пациента.
Согласно рекомендациям NCCN, наблюдение возможно только в подгруппе N1a, хотя у этих же пациентов оправданна терапия интерфероном в течение 1 года.
При категории N1b, N2-3 большинство экспертов высказываются в пользу 1-годичного проведения иммунотерапии пегилированным интерфероном- 2b.

13 Современные клинические рекомендации по терапии больных с меланомой IV стадии требуют провести радиологическое обследование всего пациента (особенно его центральной нервной системы) и затем ответить на вопрос, показана ли ему хирургическая метастазэктомия.

Продолжение на стр. 24.

В фокусе внимания – меланома кожи

Продолжение. Начало на стр. 21.

Метастатическое прогрессирование опухоли любой локализации может быть лейкозоподобным или олигометастатическим. В последнем случае показано использование локорегионарных методов лечения, в том числе и хирургической операции.
Хирургическая метастазэктомия при диссеминированной меланоме может быть оправданной во многих клинических ситуациях. Благодаря современным технологиям эта операция в большинстве случаев абсолютно безопасна.
Сочетание операции с проведением иммунотерапии сегодня является эффективной опцией противоопухолевого лечения.
Для этих целей оправданно применение ингибиторов контрольных точек «чек пойнт» (в частности, пембролизумаба), однако использование аутологичных вакцин в терапии пациентов с меланомой требует дополнительной доказательной базы. Рекомендации выполнять метастазэктомию у больных с диссеминированной меланомой с целью приготовления аутологичных вакцин сегодня отсутствуют.

14 Вариантов адъювантной цитотоксической химиотерапии или использования интерферона альфа-2b в данной ситуации не существует. В настоящее время в клинических испытаниях оценивается роль адъювантного применения ингибиторов иммунных контрольных точек «чек пойнт» и ингибиторов BRAF при *BRAF*-мутантной меланоме.
Правильный ответ в данном случае следующий. Из-за высокой вероятности рецидива опухоли в зоне хирургического вмешательства необходимо проведение адъювантной стереотаксической радиохирургии на область головного мозга.

15 Ни одна из комбинаций химиотерапевтических агентов не улучшает выживаемость больных с метастатической меланомой в сравнении с плацебо. Меланома представляет собой классическую химиорезистентную опухоль. Одна из недавних статей, посвященных терапии диссеминированной меланомы, называлась: «Пожалуйста, только не дакарбазин!».

16 Мутация онкогена *BRAF* наиболее распространена у пациентов с кожной меланомой. Ее частота составляет 40-50%. У подавляющего большинства пациентов мутации *BRAF* имеют подтип V600E.
Мутации *NRAS* присутствуют в 15-20% случаев. Мутации *KIT* проявляются у 10% пациентов с акральной и 10% – с лентиго-меланомой. Мутации в гене *ERBB4* встречаются у 20% больных с кожной меланомой всех типов.
У 60% пациентов с меланомой отмечаются мутации в гене-супрессоре *PTEN* и у 5% – в гене-супрессоре *TP53.*
У 20% больных имеются мутации в факторах транскрипции – MITF и MYC.

17 Меланомы с мутацией BRAF V600E чаще встречаются у больных с поражением кожи туловища, но не при опухолях головы – шеи. Возникают преимущественно в молодом возрасте при прерывистом повреждении кожи ультрафиолетом, а не при хроническом солнечном эластозе. Наиболее часто эта мутация регистрируется в пигментных поверхностных меланомах и практически не выявляется в амеланотических меланомах.
Данная мутация встречается только при кожных меланомах и никогда – при меланоме хориоидеи.

18 Сегодня терапия пациентов с метастатической меланомой с использованием ингибиторов BRAF (вемурафениб) или анти-PD-1 блокаторов (пембролизумаб) может быть весьма успешной. Поэтому если соматическое состояние больного удовлетворительное, он выражает готовность продолжать лечение и такое лечение доступно, симптоматическая терапия должна рассматриваться в последнюю очередь.
Поскольку метастатические очаги в висцеральных органах и костях могут быть следствием второго рака, показана верификация процесса. Биопсия легкого, печени или другого маркерного очага является сегодня безопасной и эффективной процедурой.
Помимо морфологической верификации диагноза «метастатическая меланома», молекулярные исследования позволят установить наличие или отсутствие мутации гена *BRAF* в меланомной опухоли. Поскольку мутационный пейзаж в первичной и метастатической опухоли остается прежним и вторичные мутации в гене *BRAF* не обнаруживаются, можно было бы ориентироваться на архивный морфологический материал трехлетней давности, однако это не снимает вопроса о причине метастатического процесса.
Во-первых, необходимо получить морфологические и молекулярные доказательства прогрессирования меланомы.
Во-вторых, следует выполнить магнитно-резонансное исследование головного мозга, которое завершает оценку стадии, независимо от окончательного патологического диагноза.

19 Шестимесячная общая выживаемость при метастатической *BRAF*-мутированной меланоме кожи в исследовании BRIM III составила 84% по сравнению с 64% при использовании дакарбазина.
Из-за прорыва в лечении диссеминированной меланомы 2011 г. был объявлен «годом меланомы». Как писали в журнале Nature Oncology Revues, «меланома смогла подняться из низшей лиги, где царили методы алхимии... в высшую лигу персонифицированной таргетной онкологии».
По мере накопления опыта использования вемурафениба появились данные о его побочных клинических эффектах и осложнениях. Оказалось, что BRAF-ингибиторы связаны с парадоксальной активацией пути MAPK, что может приводить к развитию вторичных злокачественных кожных опухолей de novo или к рецидиву меланомы.
В целом последствия BRAF-ингибиции до конца не изучены. Принято считать, что активация нижележащих белков этого сигнального пути (в первую очередь белка MEK) влияет на множественные инициированные, но не пролиферирующие клетки организма (пул которых, кстати, резко увеличивается к старости).
Именно парадоксальная активация пути MAPK, возникающая в среднем через 6-8 мес после применения вемурафениба, является причиной не только рецидива меланомы или развития опухоли *de novo*, но и других многочисленных побочных эффектов такой терапии.

20 Наиболее частыми кожными осложнениями во время терапии вемурафенибом являются фотосенсибилизация, сыпь, гиперкератоз, бородавчатый кератоз, папиллярные поражения, кератоакантомы и плоскоклеточные карциномы.
Помимо кожных осложнений, следствием парадоксальной активации пути MAPK является развитие острой моноцитарной лейкемии (CD14+), мегакариоцитоз (CD41a+), *NRAS*-мутантная лейкемия и появление многочисленных полипов в желудочно-кишечном тракте.
Развитие других висцеральных злокачественных новообразований (в том числе и рака поджелудочной железы) во время анти-BRAF терапии не было зарегистрировано.

21 Повышение дозы вемурафениба и продолжение терапии BRAF-ингибитором после клинического (радиологического) прогрессирования нецелесообразно. Оценка эффективности такой терапии не предполагает понятия «псевдопрогрессирование».
Предотвратить парадоксальную активацию пути MAPK после приема вемурафениба можно с помощью двойной BRAF-MEK ингибиции (вемурафениб + кобиметиниб). Такая комбинация сейчас рекомендуется в самом начале терапии диссеминированной меланомы, поскольку в исследовании coBRIM III была доказана ее эффективность по таким показателям, как время до прогрессирования и общая выживаемость.
Оправданной опцией после прогрессирования на фоне BRAF-ингибиторов является монотерапия анти-PD-1 ингибиторами (пембролизумаб).

22 Меланома – классическая иммунозависимая злокачественная опухоль. Об этом свидетельствует ее характерный клинический признак – спонтанная регрессия (депигментация) пятна под воздействием собственной иммунной системы.
Ткань меланомы часто бывает инфильтрирована лимфоцитами и демонстрирует позитивную окраску на CD8+.
Первые успешные попытки иммунотерапии меланомы связаны с именем доктора William B. Coley, который в начале XX века вводил пациентам вакцину, изготовленную на основе вытяжки из протухшего мясного фарша. Только после открытия в 1975 г. фактора некроза опухоли (Lloyd J. Old) удалось объяснить терапевтический эффект этой вакцины.
Метод изготовления вакцины Коли был сложным и не всегда доступным для других лабораторий.
Современная версия этой вакцины (вакцина Martha Tracy) представляет собой смесь двух бактерий – *Serratia marcescens* и *Streptococcus pyogenes.*
С 2007 по 2012 г. вакцина, созданная канадской компаний MBVax, была протестирована на 70 пациентах с поздними стадиями злокачественных опухолей (меланома, лимфома, рак молочной и предстательной железы, рак яичника). Хотя частичную регрессию наблюдали у 70% пациентов, а полную – у 20%, вакцина не была разрешена для клинического применения.
Исследователь компании Amgen Charlie Starnes сказал: «То, что сделал тогда Коли для лечения больных с саркомой и меланомой, было лучше, чем то, что мы делаем для таких же пациентов сегодня».
В 1960-х гг. какое-то время меланому лечили инъекциями БЦЖ.
После того как были открыты цитокины (малые сигнальные белковые молекулы межклеточного взаимодействия), интерлейкины (группа цитокинов, синтезируемых лейкоцитами и мононуклеарными фагоцитами), а также интерфероны, были предприняты первые попытки иммунотерапии меланомы.
Специфическая (адоптивная и активная) иммунотерапия подразумевает клеточную и гуморальную иммунотерапию, а также терапию вакцинами.
Активная и пассивная неспецифическая иммунотерапия включает в себя цитокины и алогенную трансплантацию костного мозга.
Из всех вариантов современной иммунотерапии наилучший клинический эффект и высокую доказательную базу имеет только специфическая терапия к Т-клеткам: CTLA-4 ингибиторы, анти-PD-1, а также их комбинация.
Анти-PD-1 монотерапия пембролизумабом может использоваться в первой линии терапии как при «диком», так и при *BRAF*-мутантном статусе диссеминированной меланомы.
Ингибиторы CTLA-4, а также терапевтическая стратегия в виде комбинации двух антител (анти-CTLA-4 и анти-PD-L1) в Украине не зарегистрированы.

23 Поскольку у больной «дикий», немутантный *BRAF*-тип меланомы, назначение ингибиторов сигнального пути MAPK (кобиметиниб) нецелесообразно.
Комбинация ингибиторов пути MAPK с ингибиторами иммунных контрольных точек (кобиметиниб/пембролизумаб) не используется.
Радиологические данные следует расценивать не как прогрессирование, а как псевдопрогрессирование, что наблюдается примерно у 10-15% пациентов во время иммунотерапии меланомы. Поэтому данной пациентке необходимо продолжить терапию пембролизумабом и сделать контрольный КТ-снимок через 4 недели с момента обнаружения псевдопрогрессии.

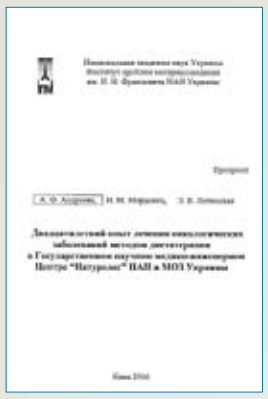
24 У пациента – аутоиммунная эндокринопатия, обусловленная применением противоопухолевых иммунных препаратов. Данное осложнение является ожидаемым при использовании препаратов этой группы. Лабораторное определение функции щитовидной железы, гипофиза и надпочечников обязательно во время всего периода терапии.

25 На ASCO 2016 были опубликованы результаты KEYNOTE-001 длительного наблюдения за пациентами с генерализованной меланомой (n=655), принимавшими анти-PD-1 блокатор пембролизумаб в качестве монотерапии.
В общей группе, включавшей пациентов с генерализованной меланомой, получивших разное количество предшествующих линий терапии (0-3), 3-летняя выживаемость составила 40%, а у пациентов, получавших пембролизумаб в качестве первой линии терапии, – 45%.

26 Согласно последней версии рекомендаций NCCN 2017 г., пациентам с генерализованной меланомой в качестве терапии первой линии показаны: анти-PD-1 монотерапия, комбинация анти-CTLA4 + анти-PD-1 либо комбинация таргетных препаратов – ингибиторов BRAF + MEK. В рамках научных дискуссий на конгрессе ESMO и ASCO 2016 специалисты сошлись во мнении, что необходимо начинать терапию ингибиторами контрольных точек, причем предпочтительна монотерапия анти-PD-1, так как комбинация анти-CTLA4 + анти-PD-1 хоть и сопровождается высоким уровнем ответа на терапию, но в то же время характеризуется значительно большей иммуноопосредованной токсичностью. В тех клинических случаях, где важен быстрый ответ на терапию (например, множественные метастазы – в головном мозге, печени, легких) в связи с состоянием пациента, рекомендуют начинать лечение с таргетной комбинации BRAF + MEK.

27 Ответы на этот вопрос автор предлагает читателям обдумать самостоятельно.

Вниманию специалистов



Андреева А.Ф. Двадцатилетний опыт лечения онкологических заболеваний методом диетотерапии в Государственном научном медико-инженерном Центре «Натуролог» НАН и МЗ Украины [Препринт] / А.Ф. Андреева, Н.М. Мордовец, Э.В. Литинская; Нац. акад. наук Украины, Ин-т проблем материаловедения им. И.Н. Францевича НАН Украины. – Киев, 2016. – 34 с.: ил., библиогр.

Публикация подводит итог 20-летней деятельности по лечению онкологических и других заболеваний с помощью специально разработанной противоопухолевой диеты. Используя данный метод, несколько сотен пациентов излечились как от злокачественных и доброкачественных опухолей, так и от некоторых других заболеваний и вернулись к активной жизни. Продолжительность жизни пациентов, в лечении которых использовали метод диетотерапии, более чем в 4 раза превышает среднестатистическую продолжительность жизни онкологических больных, к которым применялись традиционные методы. В результате диетотерапии отмечалось самопроизвольное рассасывание опухолей, а также их инкапсуляция (отделение от окружающих тканей с помощью капсулы из неактивной ткани), а в некоторых случаях – самопроизвольная элиминация (выделение из организма). По мнению авторов, без изменения привычек населения нашей страны в питании и без радикального пересмотра рекомендаций относительно норм потребления продуктов эффективные профилактика и лечение онкологических заболеваний невозможны.

Рання діагностика та профілактика кардіальних ускладнень променевої терапії в онкологічних хворих: методичні рекомендації / Ін-т мед. радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Укр. центр наук. мед. інформації та патент.-ліценз. роботи МОЗ України; уклад.: Л.О. Гайсенюк, Г.В. Кулініч, А.С. Савченко. – Харків; Київ: Ін-т мед. радіології ім. С.П. Григор'єва, 2016. – 21 с.

Клінічний досвід і результати сучасних досліджень свідчать про те, що проведення променевої терапії і комплексного лікування спричиняє порушення роботи кардіальної системи, які не тільки мають функціональний характер, а й супроводжуються розвитком органічних, часто – незворотних змін у серцево-судинній системі (порушення серцевого ритму, променевий перикардит, прогресування ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, серцевої недостатності).

Визначено критерії оцінки ризику розвитку таких ускладнень, запропоновано алгоритм ранньої діагностики променевих ускладнень за допомогою розробленого діагностичного комплексу дослідження серцево-судинної та респіраторної систем. Розроблено схему медикаментозної профілактики та лікування кардіальних ускладнень в онкологічних хворих під час променевої терапії.

Библиотека онколога

НАЦІОНАЛЬНА НАУКОВА МЕДИЧНА БІБЛІОТЕКА УКРАЇНИ

Методичні рекомендації призначені для лікарів: онкологів, радіологів, кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів.

Бензар І. Судинні аномалії у дітей: монографія / І. Бензар, А. Левицький, В. Бліхар. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2017. – 359 с.

Монографія присвячена питанням класифікації, клініки, діагностики та лікування судинних аномалій у дітей. У ній розглянуто особливості перебігу захворювання у хворих на доброякісні судинні пухлини і судинні мальформації, можливості діагностики з використанням сучасних технічних засобів. Описано також ускладнення судинних пухлин і судинних мальформацій, методи їх профілактики та лікування. Висвітлено питання лікувальної тактики, яка ґрунтується на мультидисциплінарному підході.

Монографія рекомендована для студентів V-VI курсів медичних університетів, лікарів-інтернів, дитячих хірургів, ортопедів, судинних хірургів, педіатрів, онкологів.

Діагностика та лікування хвороб зовнішнього вуха у дітей: навчально-методичний посібник / А.А. Лайко, Ю.В. Гавриленко, А.В. Ткаліна, Л. А. Шух; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. – Київ: Логос, 2016. – 94 с.: іл.

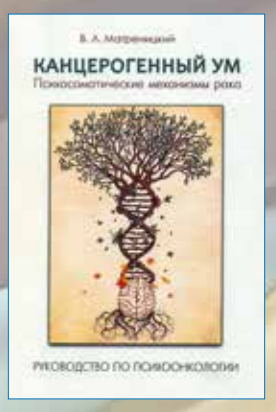
У посібнику подано класифікацію хвороб зовнішнього вуха, яка є найбільш адаптованою до міжнародної класифікації, а також класифікацію Г.С. Протасевича і співавт. На думку авторів, у дітей доцільно звертати увагу на найбільш поширені захворювання, у тому числі вроджені аномалії та новоутворення зовнішнього вуха (пухлиноподібні та пухлини). З точки зору диференційної діагностики різних типів пухлин та методик їх лікування новоутворення зовнішнього вуха більш повно описані у дорослих і недостатньо – у дітей. Крім цього, розглянуто сучасні методи лікування у поєднанні з фізіотерапією у комплексній терапії пацієнтів із запальними захворюваннями зовнішнього вуха. Сьогодні відбувається переосмислення підходів до терапії хвороб зовнішнього вуха. Що стосується хірургічних методів, то описано лише основні принципи такого лікування та подано рисунки. Навчально-методичний посібник ілюстровано рисунками і фотографіями.

Автори мали на меті не тільки надати практичну допомогу у вирішенні цієї проблеми оториноларингологам, а й залучити інших фахівців. Посібник буде корисним науковцям, які вивчають етіологію, патогенез, лікування й профілактику хвороб зовнішнього вуха в дітей.

Інфузійна терапія в практиці лікаря-ендокринолога: навчальний посібник / І.П. Шлапак, Б.М. Маньковський, О.А. Галушко, І.М. Кондрацька. – Київ, 2016. – 294 с.

У посібнику детально розглянуто патогенез, клініку та інтенсивну терапію захворювань і патологічних станів в ендокринології (у тому числі інсуліном, феохромоцитом, пухлин епітеліальних клітин вилочкової залози), у лікуванні яких одним з основних методів є інфузійна терапія.

Посібник призначений для ендокринологів, анестезіологів, лікарів відділень інтенсивної терапії, а також фахівців суміжних спеціальностей, задіяних у лікуванні хворих, котрі потребують проведення інфузійної терапії.



Матрениций В.Л. Канцерогенный ум. Психосоматические механизмы рака: руководство по психоонкологии / В.Л. Матрениций. – Киев: КИМ, 2017. – 576 с.

Роль психических факторов в развитии рака ученые обсуждают уже более ста лет. В этой книге рассмотрено большое количество исследований, доказывающих то, что наш ум – главный источник онкологических заболеваний. Автор, используя междисциплинарный подход и основываясь на данных психологии, онкологии, психонейроиммунологии, философии, эпигенетики и других отраслей знания, шаг за шагом раскрывает неразрывную взаимосвязь психологических, социальных, духовных и соматических механизмов развития рака, которую рассматривает на всем протяжении болезни, начиная с предрасположенности к ней в утробе матери и с детского возраста.

Опухоль – лишь верхушка айсберга. В основе ее развития – неумение, неспособность человека совладать с жизненными проблемами, психотравмами и внутриличностными конфликтами, проистекающими из неудовлетворенных потребностей. Это приводит к хроническому психофизиологическому стрессу, подавляющему иммунитет и другие системы антираковой защиты. В итоге возникает экзистенциальный кризис с утратой воли к жизни, запускающий программу саморазрушения человека. Преодоление этого кризиса, достижение посттравматического роста и духовное пробуждение способны активизировать естественные целительные силы организма и привести к ремиссии или полному исцелению.

Книга написана в научно-популярном стиле и предназначена для врачей и психологов, а также пациентов, желающих разобраться в причинах развития заболевания и найти путь к исцелению и здоровью.

Подготовлено при поддержке Национальной научной медицинской библиотеки Украины

«Рош Украина» сегодня: тенденции, ценности, инновации

Текущий год принес компании «Рош Украина» множество перемен, связанных как с глобальным развитием и внедрением в клиническую практику новых молекул, так и с изменениями регуляторной политики компании. О том, что в настоящее время представляет собой «Рош Украина» и что ждет компанию в ближайшем будущем, нам рассказал ее генеральный директор Деян Нешич.

Д. Нешич

? Расскажите, пожалуйста, о текущей стратегии развития «Рош Украина». Что изменилось в жизни компании в последнее время?

– В целом «Рош Украина» следует глобальной стратегии развития международной фармацевтической компании «Рош». Разработка и внедрение инноваций в онкологии являются приоритетом в развитии компании. За последние 20 лет «Рош» достигла значительных успехов именно в области онкологических исследований и с каждым годом все больше сосредоточивает свои усилия в этом направлении. В фокусе внимания – поиск оригинальных молекул, эффективных при разных видах опухолей, и, соответственно, производство, исследование и внедрение в клиническую практику принципиально новых оригинальных лекарственных препаратов. Помимо онкологии, в настоящее время компания осваивает новые для себя области медицины, а именно – создание инновационных продуктов для лечения пациентов с рассеянным склерозом и гемофилией.

Что касается деятельности в Украине – мы следим за глобальным развитием компании и синхронизируемся с ним. В связи с изменением локальной регуляторной политики, в частности упрощением процедуры регистрации препаратов в Украине, появилась возможность значительно ускорить регистрацию инновационных лекарственных средств. В итоге Украина стала седьмой страной мира, в которой зарегистрирован инновационный препарат атезолизумаб (Тецентрик®). Это беспрецедентный случай и действительно достижение, ведь ранее регистрация новых препаратов в Украине осуществлялась с опозданием на 1-2 года по сравнению с США и странами Европейского Союза, что создавало значительные сложности в доступе к лекарственным средствам для украинских пациентов и не позволяло своевременно скорректировать стандарты лечения. Благодаря изменению регуляторной политики регистрация атезолизумаба в Украине проведена в рекордные сроки (вся процедура заняла 5 мес), что позволило нам осуществить этот процесс быстрее, чем в странах ЕС. Безусловно, это создает преимущества для пациентов, которые могут оперативно получить самое современное, инновационное лечение.

Кроме того, объемы внедрения инноваций увеличиваются. Если ранее компания «Рош Украина» ежегодно выводила на рынок в среднем одну молекулу, то в 2017 г. уже состоялось три лонча.

? Какие приоритеты в развитии будут реализованы в ближайшем будущем?

– Приоритетом «Рош» по-прежнему остается онкология. В настоящее время продолжаются разработка и тестирование новых молекул, и, безусловно, на мировом фармацевтическом рынке будут появляться принципиально новые препараты. Следует также принять во внимание, что дальнейшее исследование уже широко применяющихся в клинической практике препаратов «Рош» приводит к расширению показаний к их применению, открывая новые возможности в лечении пациентов с самыми разными онкологическими заболеваниями. Кроме того, в ближайшее время в Украине будут зарегистрированы инновационные препараты для применения в других областях медицины – для лечения рассеянного склероза и гемофилии.

Еще одним важным аспектом деятельности является развитие диагностического направления Foundation Medicine. В рамках этого проекта образцы тканей пациентов исследуются на наличие приблизительно 300 известных мутаций, принимающих участие в образовании опухолей вне зависимости от локализации рака. Современная онкология накапливает данные о гетерогенности опухолей – на сегодняшний день известно, что рак одной локализации у разных пациентов может иметь неодинаковое происхождение, течение, характеристики и прогноз, т.е. фактически представляет собой разные заболевания. Составление геномного профиля, использование других биоинформационных технологий позволяют расширить наше представление об опухолях и возможностях их лечения. Foundation Medicine располагает объемной базой данных, в которой объединены последовательности ДНК опухолей более 35 000 онкологических пациентов, а также содержится информация о принимаемых ими препаратах, течении заболевания, результатах лечения. Сегодня этот проект реализуется в США, а также (как пилотный проект) в отдельных странах ЕС.

Данные, полученные в ходе глубокого анализа геномного профиля каждого пациента, позволяют изначально персонифицировать лечение, на молекулярном уровне обнаружить новые закономерности развития опухоли и взаимосвязи между разными видами рака, обогатить наши познания и стимулировать дальнейшие исследования. В перспективе мы рассчитываем, что проект Foundation Medicine будет реализован и в Украине, тем самым облегчая диагностику и позволяя персонифицировать лечение онкологических пациентов.

? Сегодня внимание мировой онкологической общественности приковано к развитию иммунотерапии рака. «Рош» предлагает инновационный препарат для иммунотерапии, который стал первым в своей группе и уже зарегистрирован в Украине. Расскажите об этом подробнее.

– Иммунотерапия – это принципиально новое направление в онкологии, с развитием которого действительно связывают множество перспектив. Если вспомнить эволюцию методов медикаментозного лечения рака – все началось с химиотерапии, которая получила свое развитие в середине XX века и до сих пор широко используется в онкологии, хотя зачастую обладает ограниченной эффективностью и высокотоксична. Далее в конце XX века была разработана и стала активно применяться таргетная терапия рака с применением моноклональных антител; в начале XXI века появились конъюгаты моноклонального антитела с химиопрепаратом. Таргетная терапия прицельно воздействует на опухолевую клетку, что обеспечивает ее высокую эффективность при значительно более низкой по сравнению с химиопрепаратами токсичности. Новым шагом в развитии противоопухолевого лечения стала иммунотерапия, которая направлена на активизацию собственных защитных сил организма за счет воздействия на механизм ускользания опухоли от иммунного ответа. Цель иммунотерапии – помочь иммунной системе распознать опухолевые клетки и эффективно бороться с ними, тем самым повышая эффективность лечения при минимуме побочных эффектов. Сегодня «Рош» и другие инновационные фармацевтические компании активно работают в направлении развития иммунотерапии, во всем мире проводятся сотни исследований. Компания «Рош» имеет приоритет в разработке инновационного препарата, блокирующего один из лигандов рецептора запрограммированной смерти клеток (PD-L1). Атезолизумаб (Тецентрик®) стал первым в мире ингибитором PD-L1. В настоящее время атезолизумаб зарегистрирован во многих странах мира, включая Украину, для применения при двух онкологических заболеваниях – раке мочевого пузыря и немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ).

Считаю важным подчеркнуть, что появление атезолизумаба стало прорывом в лечении больных с раком мочевого пузыря. В последние 30-40 лет возможности лечения таких пациентов ограничивались использованием химиотерапии, включающей препараты платины, которая обладает весьма ограниченной эффективностью. Добавление атезолизумаба к стандартной химиотерапии привело к удвоению общей выживаемости пациентов, что является очень значимым показателем эффективности. Что касается НМРЛ – это онкологическое заболевание лидирует по распространенности среди мужчин и характеризуется очень плохим прогнозом. Если говорить в среднем, то больной НМРЛ, который без лечения прожил бы <6 мес, около 9-10 мес при получении химиотерапии и <14 мес – таргетной терапии, в случае назначения иммунотерапии может прожить 21 мес (и вероятно, это не предел). Необходимо отметить, что атезолизумаб одобрен к применению только во второй линии терапии пациентов с НМРЛ. Смертность больных при распространенном НМРЛ очень высока еще на этапе получения первой линии терапии, т.е. возможность получить атезолизумаб во второй линии имеют <50% больных. Конечно, если заболевание выявлено на ранней стадии, потенциально возможно его излечить, но мы сейчас говорим о распространенных, метастатических стадиях. В настоящее время проводятся исследования, и мы ожидаем, что атезолизумаб будет одобрен и для применения в первой линии.

В целом иммунотерапия обладает потенциалом перевести метастатическое заболевание в хроническую фазу, тем самым существенно изменяя прогноз пациентов, позволяя контролировать заболевание и максимально, насколько возможно, продлить жизнь при удовлетворительном ее качестве. Еще 2 года назад возможность продления жизни больного с метастатическим НМРЛ до 21 мес казалась научной фантастикой. Прогноз этого заболевания очень плохой, но сегодня мы можем его изменить.

Очевидно, что иммунотерапия – совершенно новый вид онкологического лечения, и его внедрение в клиническую практику требует определенных усилий. В связи с появлением атезолизумаба компания «Рош Украина» прилагает большие усилия, чтобы донести до врачей знания о возможностях и особенностях его применения. С этой целью проводится масштабная образовательная программа для врачей, в рамках которой в Днепре, Одессе и Львове уже состоялись конференции, посвященные иммунотерапии онкологических заболеваний. В конце мая такая конференция состоится в Киеве. Применение иммунотерапии имеет определенную специфику, которая касается как проведения терапии, так и оценки ответа, мониторинга побочных явлений и т.д. Кроме того, врач должен уметь адекватно назначить лечение в условиях, когда количество терапевтических молекул с каждым годом увеличивается, что существенно затрудняет выбор. Образовательные программы для врачей очень важны, и компания «Рош Украина» уделяет им большое внимание.

? Иммунотерапия воздействует на собственные защитные силы организма, и это делает возможным ее применение при разных локализациях опухолей. Как вы оцениваете перспективы расширения показаний к применению атезолизумаба? Чего ожидать в будущем?

– Действительно, иммунотерапия потенциально может применяться при широком спектре онкологических заболеваний, но все же не при всех видах опухолей: существуют определенные ограничения. Иммунотерапия призвана активировать Т-лимфоцит, но в ряде случаев опухоль совершенно не распознается иммунной системой, иммунные клетки в ее микроокружении отсутствуют, а значит, воздействовать на них невозможно. Иногда иммунные клетки находятся вблизи опухоли, но не проникают в нее. В то же время многие опухоли на момент их выявления уже обильно инфильтрированы Т-лимфоцитами, т.е. иммунные клетки успешно проникают в новообразование, но остаются неактивными. Именно в этом случае иммунотерапия будет высокоэффективна, поскольку воздействие на механизм иммунной толерантности приведет к активации Т-лимфоцитов и позволит им атаковать опухоль.

В скором времени атезолизумаб должен получить одобрение к применению в первой линии терапии пациентов с НМРЛ. Параллельно исследуются возможности атезолизумаба при лечении пациентов с другими видами рака, в частности с раком грудной железы, гастроинтестинальными опухолями, раком предстательной железы, а также его использования в онкогематологии и онкогинекологии. Графически это можно представить как сложное разветвленное «дерево» исследований, где атезолизумаб используется во множестве разных вариантов лечения, включая его сочетание с таргетными препаратами, химиотерапией и т.д. (рис.). В ближайшие 5 лет мы ожидаем утверждения как минимум 7 новых показаний для атезолизумаба.

Следует отметить, что в многоцентровых международных клинических исследованиях компании «Рош», посвященных иммунотерапии, принимают участие украинские клинические центры. Это важно, поскольку позволяет украинским врачам накапливать необходимый опыт, а пациентам – бесплатно получать инновационное дорогостоящее лечение. Большое значение имеет также то, что врачи, принимавшие участие в исследованиях, будут передавать полученный опыт своим коллегам, обучать их. Это немалые инвестиции, ведь клинические исследования – самое дорогостоящее направление развития компании.

? Если говорить о препарате Тецентрик® (атезолизумаб) – насколько финансово доступным для украинских пациентов будет лечение?

– Тецентрик® (атезолизумаб) появится на украинском рынке в сентябре текущего года, и мы рассчитываем, что он войдет в Национальный перечень основных лекарственных средств. Сегодня цена на него окончательно не установлена, из штаб-квартиры еще не получены документы о ценообразовании. Мы, конечно же, постараемся максимально снизить цену, а также проведем переговоры с Министерством здравоохранения Украины в отношении возможностей государственной поддержки лечения. Кроме того, мы уже много лет реализуем программу поддержки пациентов, в рамках которой больной частично покупает препарат на собственные средства, а частично получает его бесплатно. Непростая экономическая ситуация в Украине очевидна всем. Мы сообщаем в штаб-квартиру информацию обо всех локальных проблемах, и для Украины устанавливается специальная ценовая политика.

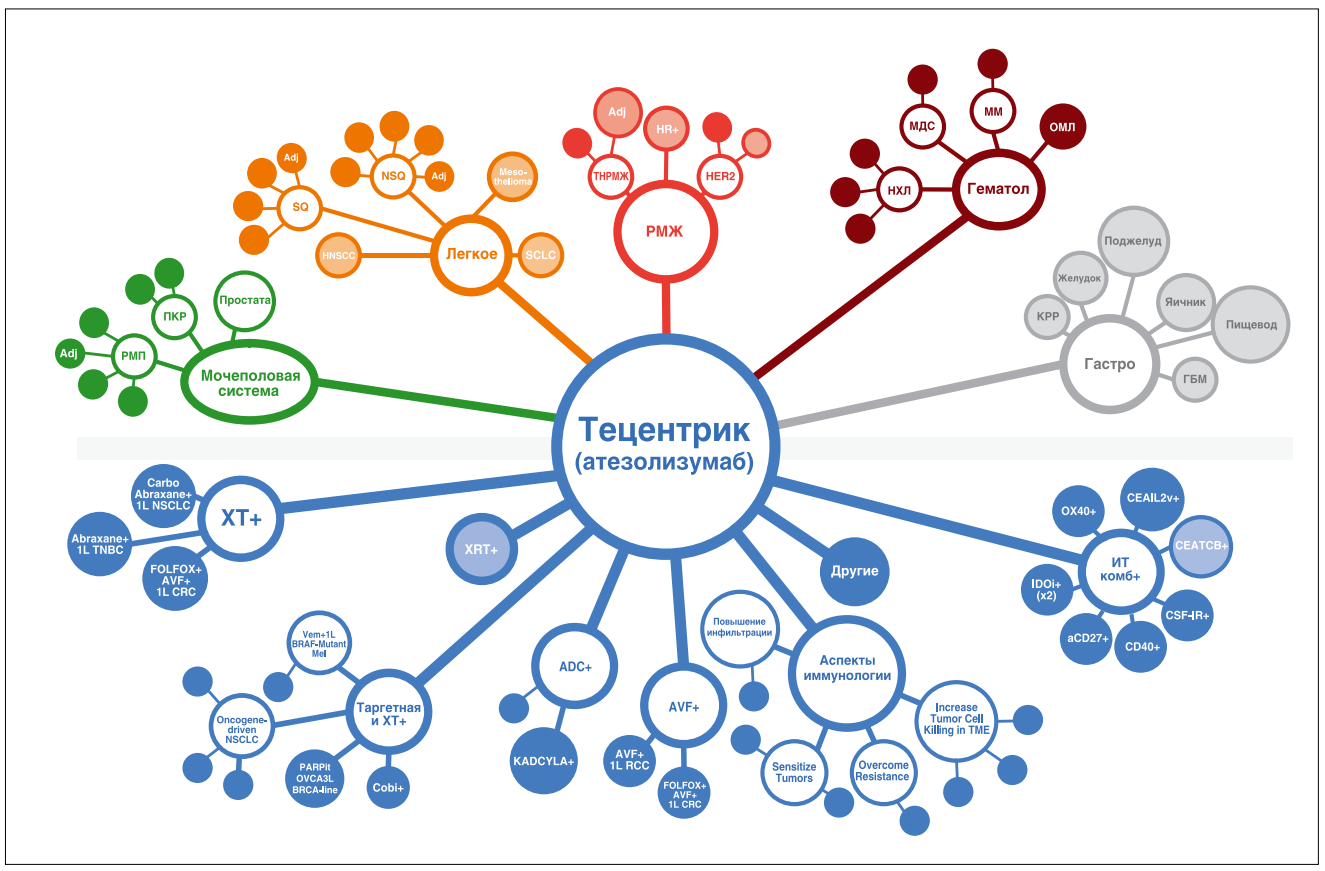


Рис. Схема текущих исследований атезолизумаба

Недавно в Украине зарегистрирован по ускоренной процедуре препарат Котеллик® (кобиметиниб), который повышает эффективность лечения больных с распространенной и метастатической меланомой и может применяться в сочетании с текущим стандартом терапии – препаратом Зелбораф® (вемурафениб).

? На чем бы Вы хотели акцентировать внимание читателей?

– Онкология сегодня развивается очень быстро, а количество онкологических пациентов с каждым годом увеличивается, в том числе за счет улучшения диагностики. Согласно официальной статистике, в Украине онкологическая заболеваемость составляет ежегодно около 100 случаев на 100 тыс. населения, тогда как в соседней Польше этот показатель в 3 раза выше. А это значит, что диагностика в Украине имеет большой потенциал для дальнейшего развития, и с ее улучшением будет возрастать проблема организации онкологической помощи. Кроме того, ежегодно на мировом рынке появляются новые препараты, поэтому очень важно помочь врачу своевременно сориентироваться в многочисленных инновациях. Еще 10 лет назад онкология имела совершенно другое «лицо». Темпы развития онкологической науки и практики с каждым годом ускоряются, и количество изменений в онкологии в разы превышает таковое в других областях медицины. Одной из самых актуальных проблем нашего времени является поиск решений, как максимально быстро и эффективно обеспечить врачей-онкологов новыми знаниями. Онколог сегодня вынужден постоянно учиться, ведь от своевременности и полноты полученной информации зависят жизнь пациента, ее продолжительность и качество. Это действительно очень важно.

Подготовила ***Катерина Котенко***

НОВИНИ

В США намерены ввести новую систему стадирования онкологических заболеваний

Начиная с 1940-х гг. стадирование онкологических заболеваний, как правило, было «анатомическим» и основывалось на 3 элементах: опухоль (T), лимфатические узлы (N) и отдаленные метастазы (M). Благодаря технологическому прогрессу возросла значимость биологических маркеров, таких как геномный профиль и молекулярные мишени. В итоге была создана новая классификация, известная как «прогностическое стадирование», которая дополняет и в какой-то мере вытесняет анатомическое.

В предстоящем 8-м издании Руководства по стадированию рака Американского объединенного онкологического комитета (AJCC), согласно которому начиная с 1 января 2018 г. будут внесены кардинальные изменения, прогностическое стадирование станет основным этапом при регистрации случаев рака в США. Информация о биологических маркерах опухоли будет предопределять объем клинической помощи. Вместе с тем в отношении опухолей, по которым отсутствует информация о геномном профиле, изменения не предусмотрены.

Согласно новой системе значительных изменений претерпит стадирование рака молочной железы (РМЖ). В этом случае потребуются информация о показателях T, N и M, степени дифференцирования опухоли, а также данные о статусе HER2, экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона и, при необходимости, информация о геномных профилях (таких как результаты Oncotype DX и Mammaprint).

Согласно новой системе классификации пациенты с РМЖ T2N0 или T1N1, HER2+ будут классифицированы как пациенты с опухолью I стадии. В этом заключается существенное отличие от предыдущей классификации, в которой вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов, т.е. N1, расценивалось как фактор исключения для I стадии. Предполагается, что с введением новой системы стадирования AJCC в США увеличится количество пациентов с РМЖ I стадии и уменьшится IIA, IIB и IIIA стадии, что составляет, согласно данным актуальной оценки, более 200 тыс. случаев.

Новая система стадирования онкологических заболеваний имеет практические преимущества. Результаты многолетних наблюдений показывают, что некоторые пациенты с опухолью на ранней стадии плохо себя чувствуют и нуждаются в коррекции лечения, вместе с тем пациенты с распространенным онкологическим процессом хорошо отвечают на лечение независимо от назначенной терапии. В ходе исследований было установлено, что биологические прогностические маркеры объясняют этот парадокс. С введением новой системы появится возможность учитывать эту информацию при постановке диагноза.

Новая система предполагает создание объединенной онкологической базы данных, которую можно будет использовать как цифровой инструмент для поиска и обновления соответствующей информации.

Идея использования других факторов при постановке диагноза наряду с T, N и M не является новой. Например, в 2009 г. в 7-м издании Руководства AJCC в разделе, посвященном раку предстательной железы, простат-специфический антиген и показатель Глисона были включены в группы стадирования.

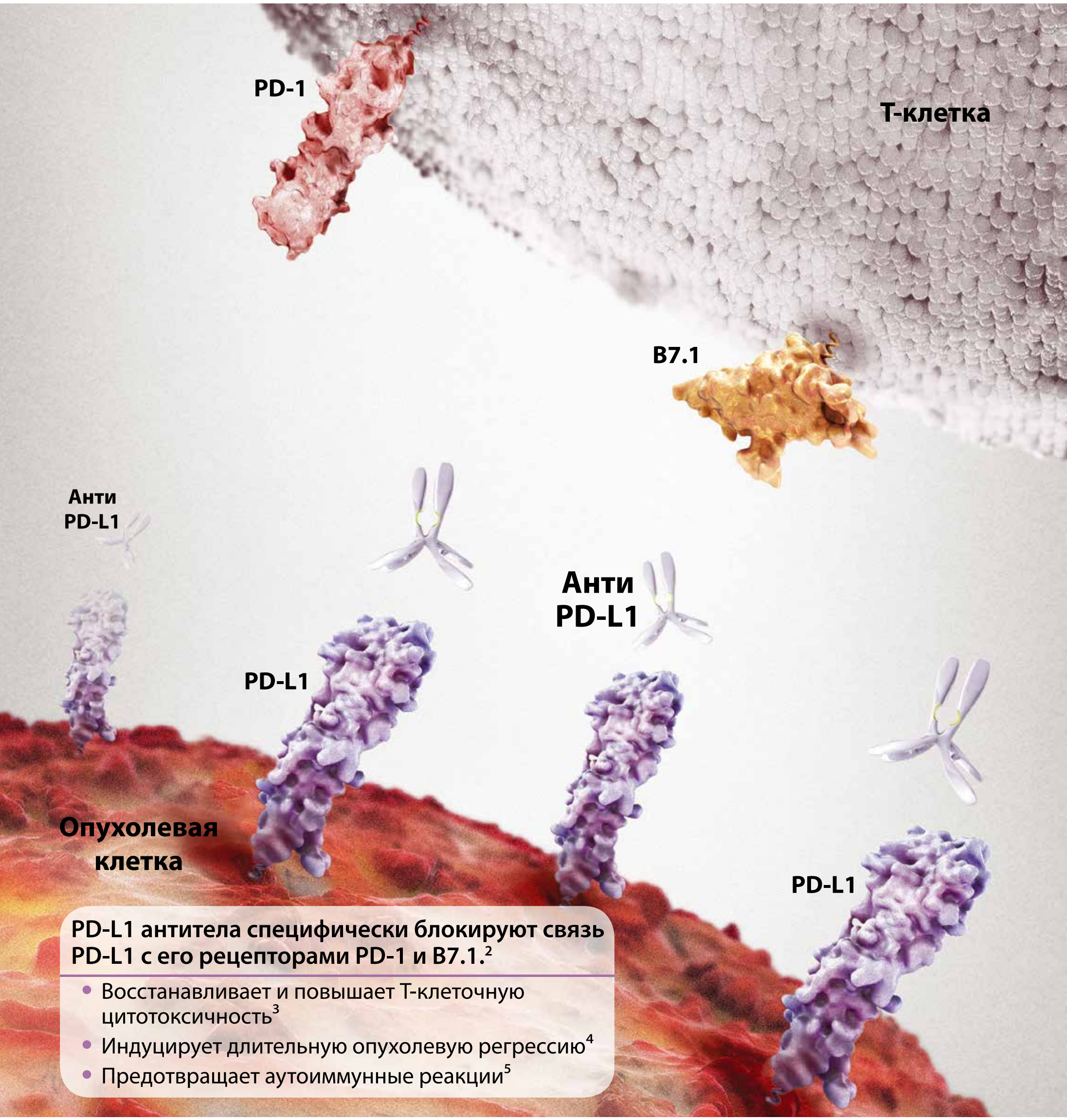
На самом деле процесс перехода от анатомии как основного фактора при постановке диагноза к использованию прогностических маркеров продолжается. Тем не менее многие типы рака не имеют подтвержденных «неанатомических» факторов, следовательно, не будут включены в новую систему.

Mulcahy N. New US Cancer Staging System Debuts in 9 Months, 2017

Перевела с англ. ***Екатерина Марушко***

ИММУНОТЕРАПИЯ – НОВАЯ ЭРА В ОНКОЛОГИИ[1]

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 цитотоксичность[3]
- Индуцирует длительную опухолевую регрессию[4]
- Предотвращает аутоиммунные реакции[5]

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.

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 №230

Атезолизумаб: новые возможности терапии рака мочевого пузыря

Метастатический рак мочевого пузыря (РМП) ассоциируется с плохим прогнозом, а выбор вариантов лечения ограничен. На момент установления диагноза метастазы присутствуют у 4% пациентов с РМП. В половине случаев рецидив заболевания возникает после цистэктомии в зависимости от стадии и гистологической картины. Локальный рецидив встречается в 10-30% случаев, а отдаленные метастазы – еще чаще. Более 90% уротелиальных опухолей составляет РМП, 8% берут свое начало в почечной лоханке, а 2% – в мочеточнике и мочеиспускательном канале. Уротелиальная (переходноклеточная) карцинома – наиболее распространенный гистологический подтип РМП – может развиться на любом участке, где присутствует переходной эпителий (почечная лоханка, мочеточник, мочевой пузырь, а также проксимальные 2/3 уретры).

Основным методом лечения РМП является химиотерапия (ХТ), выбор которой осуществляется в зависимости от состояния пациента и наличия коморбидной патологии. Длительная выживаемость на фоне комбинированной ХТ зарегистрирована у пациентов с хорошим функциональным статусом (ФС) без висцеральных и костных метастазов и нормальным уровнем щелочной фосфатазы или лактатдегидрогеназы. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов (ESMO, 2014), цисплатинсодержащая комбинированная ХТ, включая режимы GC (гемцитабин и цисплатин) и MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатин), является стандартом терапии при распространенном неоперабельном и метастатическом РМП у пациентов, чувствительных к цисплатину [I, A]. Медиана выживаемости пациентов на фоне терапии гемцитабином и цисплатином составляет около 14 мес, длительный безрецидивный период наблюдается в среднем в 15% случаев: у 20,9% пациентов при поражении лимфатических узлов и у 6,8% – при наличии висцеральных метастазов.

Использование новых схем терапии, а именно триплетов и схем ХТ с четырьмя препаратами или ХТ с сокращенными интервалами, не привело к увеличению выживаемости. Режим GC менее токсичен, чем MVAC [I, A], хотя MVAC лучше переносится при использовании гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКФ) [III, B]. Эти режимы сравнивались в международном рандомизированном исследовании III фазы у 405 пациентов с местнораспространенным или метастатическим РМП. При медиане наблюдения 19 мес общая выживаемость (ОВ) и время до прогрессирования оказались одинаковыми в обеих группах. Меньшее количество смертельных исходов, связанных с токсичным действием, зарегистрировано в группе GC. Анализ обновленных данных подтвердил, что GC не уступает MVAC с точки зрения выживаемости (ОВ 13 против 15,3%; выживаемость без прогрессирования – ВБП – 9,8 против 11,3% соответственно). Высокодозовая уплотненная ХТ MVAC является вариантом терапии для пациентов с местнораспространенным РМП, учитывая низкий профиль токсичности и высокий коэффициент ответа по сравнению со стандартным режимом – MVAC. Так, по результатам исследования III фазы, высокодозовый режим MVAC менее токсичен, а 2-летняя выживаемость несколько выше, чем при использовании стандартной схемы MVAC. Тем не менее значимые отличия в медиане ОВ между этими режимами отсутствуют. Но, с другой стороны, при наблюдении в течение 7,3 года выживаемость составила 24,6% на фоне терапии в высокодозовом режиме MVAC и 13,2% на фоне стандартной MVAC-терапии.

Было выявлено, что добавление третьего агента – паклитаксела – к режиму ХТ GC показывает некоторое преимущество в подгруппе пациентов, у которых поражение мочевого пузыря является первичным [I, B], и может рассматриваться для них как вариант терапии. Согласно обновленным рекомендациям Национальной онкологической сети США (NCCN, v1.2017), альтернативными режимами первой линии терапии являются карбоплатин, ХТ на основе таксанов или монотерапия [1].

Функциональный статус по шкале Карновского (≤80) и наличие висцеральных метастазов являются независимыми факторами плохого прогноза в отношении выживаемости.

В половине случаев цисплатинсодержащая ХТ противопоказана ввиду плохого ФС пациентов, нарушения функции почек или сопутствующей патологии. Режимы с пониженной токсичностью рекомендованы пациентам с нарушенной функцией печени и почек или с серьезной сопутствующей патологией. Альтернативными вариантами для таких пациентов являются режим ХТ на основе карбоплатина, монотерапия таксанами или гемцитабином или же лучшая поддерживающая терапия. Режимы метотрексат/карбоплатин/винбластин (MCAVI) и карбоплатин с гемцитабином применяются у пациентов, которым противопоказан цисплатин. На фоне комбинированной терапии карбоплатином и гемцитабином частота объективного ответа достигает 36%, а медиана ОВ – 9,3 мес [2]. Между этими режимами нет статистически значимой разницы в показателях ОВ и ВБП [I, A], но из-за выраженной токсичности на фоне MCAVI предпочтение отдается сочетанию карбоплатина и гемцитабина в терапии этой группы пациентов [I, A]. У пациентов с ФС 2 и нарушенной функцией почек эффективность комбинированной ХТ ограниченна [II, A][3].

Независимо от режима терапии, повторная оценка пациентов с метастазами проводится после 2-3 циклов ХТ, терапия продолжается еще 2 цикла у пациентов с регрессией или стабилизацией заболевания. ХТ может быть продолжена до 6 циклов в зависимости от ответа на терапию.

Исследования показали, что хирургическое лечение или лучевая терапия могут быть рассмотрены у пациентов с высоким частичным ответом при первично неоперабельной опухоли или с единичным остаточным участком опухоли, резектабельным после ХТ. В отдельных случаях этот подход позволяет улучшить выживаемость [1].

В течение почти 30 лет значимые достижения в лечении уротелиального рака отсутствовали. При сравнении групп пациентов 1990-2000-х и 2001-2010-х гг. с впервые выявленной уротелиальной карциномой IV стадии не наблюдалось никакой разницы в показателе относительной выживаемости, что свидетельствует об отсутствии прогресса в возможностях терапии уротелиальной карциномы. Персонализированная иммунотерапия стала прорывом в лечении данного заболевания [4].

Поскольку до половины всех пациентов с распространенной формой заболевания не могут получать ХТ на основе цисплатина в качестве первой линии терапии, потребность в эффективных терапевтических опциях для них очень высока.

Одним из таких вариантов являются моноклональные антитела, взаимодействующие с белком PD-L1, который экспрессируется на опухолевых и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках (ИК). Связываясь с ним, моноклональные антитела предотвращают взаимодействие PD-L1 с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-клеток. Тем самым Т-клетки активируются, что позволяет предотвратить ускользание опухоли от иммунного надзора.

Атезолизумаб продемонстрировал свою эффективность в ходе исследования IMvigor 210 – открытого несравнительного исследования II фазы, посвященного оценке эффективности и безопасности атезолизумаба у 310 пациентов с местнораспространенным или метастатическим РМП вне зависимости от экспрессии PD-L1 опухолью.

Когорта 1 включала в себя 119 пациентов, лечение которых цисплатином в первой линии было невозможно и которые не получали в первой линии ХТ в связи с местнораспространенным или метастатическим РМП или имели прогрессирование заболевания не ранее чем по истечении 12 мес после неоадъювантной или адъювантной ХТ.

Невозможность терапии цисплатином была связана со следующими показателями: нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации <60 и >30 мл/мин), снижение слуха 2 и более степени тяжести, периферическая нейропатия и ФС 2. Пациенты в этой группе получали 1200 мг атезолизумаба внутривенно каждые три недели до неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания. В качестве первичной конечной точки в исследовании использовалась частота общего ответа (ЧОО) согласно критериям RECIST v1.1. Также оценивались продолжительность ответа (ПО), ОВ, ВБП и безопасность лечения. Уровень экспрессии PD-L1 на клетках опухоли и ИК, проникающих в опухоль, оценивался при помощи иммуногистохимического теста VENTANA PD-L1 (SP142) [5].

Средний возраст пациентов составил 73 года, причем пациентов в возрасте ≥80 было 21%, а соотношение мужчин и женщин выглядело как 81 к 19%. Первичная опухоль в мочевом пузыре была диагностирована в 71% случаев. В 10% случаев ранее пациенты получали лучевую терапию, а в 20% – неоадъювантную. В зависимости от PD-L1 статуса ИК количество пациентов с низким (ИК 0; <1%), средним (ИК 1; ≥1 и <5%) и высоким (ИК 2/3; ≥5%) уровнем экспрессии было 33, 40 и 27% соответственно.

По результатам анализа данных, при медиане наблюдения 14,4 мес ЧОО составляла 24%, причем полный ответ был достигнут у 7% пациентов, а частичный ответ – у 17%. Медиана ПО на момент проведения анализа не была достигнута, а ответ на терапию продолжался у 75% пациентов. У 59% больных наблюдалось уменьшение очагов, причем у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 – в 28% случаев.

Медиана ОВ составила 14,8 мес, а однолетняя выживаемость была достигнута у 57% пациентов. Средняя продолжительность терапии атезолизумабом составила 15 недель. Побочные эффекты, связанные с терапией, наблюдались в общей сложности у 66% пациентов, из них у 15% – 3 и 4 степени, которые включали в себя выраженную тошноту, колит, пневмонит, гепатит, повышение уровня печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, нарушение функции почек, артралгию. Зарегистрирован один случай побочных эффектов 5 степени (сепсис). Иммуноопосредованные осложнения 3 и 4 степени развились у 6% пациентов. В 14% случаев требовалось проведение терапии системными кортикостероидами по причине возникновения иммуноопосредованных побочных реакций.

Таким образом, атезолизумаб – противоопухолевое иммунотерапевтическое средство, продемонстрировавшее эффективность в первой линии терапии пациентов с распространенным РМП при невозможности лечения цисплатином.

У пациентов с рецидивом заболевания после платиносодержащей терапии продолжительность жизни резко сокращается до 5-7 мес. На сегодняшний день ни один препарат значимо не увеличивал медиану ОВ во второй линии терапии и далее. В терапии пациентов с рецидивами заболевания результаты исследования II фазы сильно варьируются. Так, частота ответа при монохимиотерапии ниже, чем при комбинированной, а ВБП непродолжительна в обеих группах.

Недавно были определены и подтверждены независимые неблагоприятные прогностические факторы для выживаемости, а именно: ФС >0, уровень гемоглобина <100 г/л и наличие метастазов в печени. Для пациентов, ранее получавших ХТ на основе платины, при формировании четырех подгрупп в зависимости от наличия одного, двух или трех прогностических факторов или их отсутствия медиана ОВ составила 7,3; 3,8; 1,7 и 14,2 мес соответственно.

Было проведено рандомизированное исследование III фазы с участием пациентов с метастазированием, у которых заболевание прогрессировало после первой линии

Продолжение на стр. 30.

Атезолизумаб: новые возможности терапии рака мочевого пузыря

Продолжение. Начало на стр. 29.

комбинированной ХТ на основе платины в сочетании с винфлунином и лучшей поддерживающей терапией (ЛПТ) в сравнении с только лишь ЛПТ. Результаты показали умеренную активность (общий коэффициент ответа – 8,6%), клиническое преимущество с благоприятным профилем безопасности и более высокую выживаемость на фоне терапии винфлунином (6,9 и 4,6 мес соответственно). В Европе винфлунин является единственным одобренным препаратом второй линии терапии пациентов с метастатическим РМП [I, B] (Bellmunt et al., J Clin Oncol 2009).

Данные по последующей ХТ для местнораспространенного и метастатического РМП весьма разнообразны, эксперты NCCN настоятельно рекомендуют включение таких пациентов в клинические исследования. В зависимости от препаратов, используемых в первой линии, для дальнейшей терапии предпочтительно применение ингибиторов чекпоинтов, доцетаксела, паклитаксела, гемцитабина или пеметрекседа в монотерапии. Другие варианты включают наб-паклитаксел, ифосфамид, метотрексат, цисплатин, карбоплатин, доксорубицин в сочетании с ифосфамидом и гемцитабином, гемцитабин в сочетании с паклитакселом и др. Тем не менее стандарты в отношении второй линии терапии до сих пор не разработаны.

После платиносодержащей ХТ, которая не дала результата, метастатический РМП характеризуется короткой медианой выживаемости. Кроме того, возникают сложности из-за высокой токсичности препаратов, используемых в терапии второй линии, что привело к необходимости разработки новых лекарственных средств.

В 2016 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) на основании результатов исследования IMvigor 210 атезолизумаб был одобрен для лечения больных уротелиальным раком во второй линии терапии. Так, во 2-ю когорту исследования IMvigor 210 входили пациенты, у которых заболевание прогрессировало во время или после предшествующей ХТ на основе платины или которые имели прогрессирование заболевания ранее чем по истечении 12 мес после неоадъювантной или адъювантной ХТ на основе платины. Участникам исследования внутривенно вводили атезолизумаб в дозе 1200 мг в 1-й день 21-дневного цикла. Терапия продолжалась до появления признаков прогрессирования заболевания.

В качестве первичной конечной точки в исследовании использовалась ЧОО. Дополнительные конечные точки включали ПО, ОВ, ВБП и безопасность.

Средний возраст пациентов в этой когорте составил 66 лет, у 74% пациентов РМП был первичной локализацией, клиренс креатинина ≤60 мл/мин – у 36%, ФС 1 по шкале EGOC – у 62%, гемоглобин ≤100 г/л – у 22%, метастазы висцеральные и в печени были диагностированы у 78 и 31% пациентов соответственно. Следует отметить, что 41% больных в этом исследовании уже получили ≥2 линии терапии по поводу метастатического заболевания.

Проводилась оценка эффективности ответа в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Значительных различий в основных демографических характеристиках между PD-L1 подгруппами не наблюдалось. По результатам исследования общий ответ был достигнут у 15% пациентов. При этом у пациентов с высоким или средним уровнем экспрессии PD-L1 объективный ответ был получен в 18% случаев при ИК 2/3 и 26% при ИК 1/2/3 по сравнению с 9,5% случаев у пациентов с низкой экспрессией или полным ее отсутствием.

В ходе данного исследования 14,8% больных достигли частичного ответа, который сохранялся в течение 2,1-13,8 мес. При медиане наблюдения 11,7 (0,2-15,2) мес ВБП и ОВ во всей группе больных составили 2,1 и 7,9 мес соответственно. Медиана длительности ответа не достигнута ни в одной подгруппе.

Побочные эффекты, связанные с приемом атезолизумаба, наблюдались в 69% случаев, при этом побочные эффекты 3 и 4 степени – у 16% пациентов. В связи с развитием осложнений у 4% пациентов терапия была отменена, а 30% были вынуждены временно прерывать терапию. Зарегистрировано три случая побочных эффектов 5 степени: кишечная непроходимость, сепсис и кровоизлияние в головной мозг. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, рвота, снижение аппетита, артралгия и сыпь [6].

Таким образом, метастатический РМП ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, локальный рецидив возникает в 10-30% случаев. Поскольку до половины всех пациентов с распространенной формой заболевания не могут получать цисплатин в качестве первой линии терапии, существует необходимость в иных вариантах лечения. Атезолизумаб – противоопухолевое иммунотерапевтическое средство, продемонстрировавшее эффективность в первой линии терапии при распространенном РМП в случае невозможности лечения цисплатином. У пациентов с рецидивом заболевания после платиносодержащей терапии продолжительность жизни резко сокращается до 5-7 мес. Данные по последующей ХТ для местнораспространенного и метастатического РМП весьма разнообразны, а стандарты терапии пока еще не разработаны. Согласно обновленным рекомендациям NCCN 2017 г., атезолизумаб включен в схему второй линии терапии местнораспространенного и метастатического РМП в фиксированной дозе 1200 мг каждые три недели.

Литература

1. NCCN guidelines: bladder cancer version 1.2017.
2. Balar A.V., Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial, 2017.
3. Bellmunt J., Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2014.
4. Pal K. et al., Conditional Survival in de novo Metastatic Urothelial Carcinoma, 2015.
5. Defined as liver, lung, bone, any non-lymph node or soft tissue metastasis Hoffman-Censits et al., ASCO GU2016.
6. Hoffman-Censits J. et al., Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial, 2016.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

АНОНС

Національний інститут раку

КИЇВ
28-29 ВЕРЕСНЯ 2017

міжнародна конференція

ТРОМБОЗ І ГЕМОСТАЗ В ОНКОЛОГІЇ

Шановні колеги!

Запрошуємо вас узяти участь
у першій міжнародній конференції, присвяченій проблемам тромбозу та гемостазу в онкології.

Мета заходу – обговорення інноваційних підходів у лікуванні тромбозу, гемостазу та раку і вивчення кореляції між ними.

Серед спікерів – провідні вітчизняні та закордонні фахівці у цій галузі: A. Falanga (Італія), E. Dimakakos (Греція), L.J. Palomares (Іспанія).

До участі у конференції запрошуються лікарі-онкологи, хірурги, анестезіологи, хіміотерапевти, інші лікарі-клініцисти та науковці.

Деталі на сайті: **http://www.oncothrombosis.org.ua**

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

Запрошуємо Вас відвідати
Конгрес «Людина та ліки» - Україна,
який відбудеться 31.03–1.04.2016 р.
у Конгрес-холі готелю «Космополітъ»
(м. Київ, вул. В. Гетьмана, 6)

Чернівці
вул. Комарова, 13А (Комплекс «Черемош»)
25 травня 2016 р.

Дніпропетровськ
пл. Шевченка, 1 (парк ім. Шевченка)
15 вересня 2016 р.

Вінниця
5 жовтня 2016 р.

Львів
20 жовтня 2016 р.

Одеса
3 листопада 2016 р.

Харків
24 листопада 2016 р.

Реєструйтеся на сайті
chil.com.ua

Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій
на головній сторінці порталу http://www.chil.com.ua

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: Київ, вул. С. Петлюри, 13/135, 2 поверх, офіс 23
Тел./факс: +38 044 287 07 20, e-mail: office@newvivo.com.ua

Мабтера® (ритуксимаб) у дітей з імунною тромбоцитопенією

Імунна тромбоцитопенія (ІТП) – імуноопосередковане захворювання, що характеризується минущим або стійким зниженням кількості тромбоцитів і підвищеним ризиком кровотечі. Захворюваність на ІТП становить 1,9-6,4 випадку на 100 тис. дітей на рік. У 23,1-47,3% дітей з ІТП захворювання триває довше 6 міс. Мета лікування ІТП – досягти такої кількості тромбоцитів, яка асоціюється з адекватним гемостазом. У першій лінії терапії дітей з ІТП використовують кортикостероїди, внутрішньовенний і анти-D імуноглобулін. Проте багато таких дітей не відповідають на ці препарати й потребують призначення другої лінії терапії.

Ритуксимаб – химерне моноклональне анти-CD20 антитіло, яке вибірково зв'язується з В-лімфоцитами і спричиняє їх Fc-залежний лізис. Початково препарат був схвалений для лікування пацієнтів з лімфомами, оскільки він може значно знижувати кількість нормальних і злоякісних В-лімфоцитів. В Європі ритуксимаб також застосовується для лікування ревматоїдного артриту завдяки здатності руйнувати В-лімфоцити в суглобах і таким чином зменшувати запалення. Останніми роками ритуксимаб широко використовувався поза офіційними показаннями як друга лінія терапії в дорослих і дітей з ІТП, рефрактерною до першої лінії лікування. Систематичний огляд досліджень дорослих пацієнтів з ІТП показав, що ритуксимаб забезпечує загальну відповідь (тромбоцити $>50 \times 10^9$/л) і повну відповідь (тромбоцити $>150 \times 10^9$/л) у 62,5 і 43,6% пацієнтів відповідно. У багатьох дослідженнях у дітей з ІТП ритуксимаб демонстрував подібну ефективність, проте частота відповіді варіювала в різних дослідженнях (рис.).

Мета цієї роботи – за допомогою систематичного аналізу оцінити ефективність і безпеку ритуксимабу в дітей з ІТП.

Методи

У базах даних PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, CBM і CNKI, а також електронних базах даних Американського товариства гематології, Американського товариства клінічної онкології і Педіатричного академічного товариства з використанням відповідних ключових слів і без обмежень за мовою публікації провели пошук клінічних досліджень, в яких дітям віком до 18 років з первинною або вторинною ІТП (тромбоцити $<30 \times 10^9$/л) призначався ритуксимаб незалежно від дози і схеми лікування. *Відповідь* визначали як будь-яку кількість тромбоцитів $\geq 30 \times 10^9$/л і принаймні подвоєння вихідного рівня тромбцитів, *повну відповідь* – як будь-яку кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9$/л. Безпеку оцінювали за всіма небажаними подіями (НП).

Результати

З 1280 посилань було відібрано 30 досліджень (370 пацієнтів).

В аналіз ефективності включили 18 досліджень (352 пацієнти), в яких брали участь 5 або більше пацієнтів. У 304 пацієнтів було діагностовано первинну ІТП, у 48 – вторинну ІТП, асоційовану з іншими хворобами, зокрема синдромом Еванса, системним червоним вовчаком і аутоімунним лімфопроліферативним синдромом. Вік пацієнтів варіювався від 0,5 до 19 років, тривалість ІТП – від 0,2 до 175 міс, вихідна кількість тромбоцитів – від 1 до 75×10^9/л. До початку лікування ритуксимабом пацієнти найчастіше отримували внутрішньовенний імуноглобулін, стероїди і анти-D імуноглобулін; також застосовувалися спленектомія, циклофосфамід, циклоспорин, азатіоприн, вінкристин, даназол, гідроксихлорохін і мофетилу мікофенолат.

Дози ритуксимабу повідомлялися в 16 дослідженнях (265 пацієнтів). Двісті двадцять чотири (84,5%) пацієнти отримували препарат у дозі 375 мг/м^2 на тиждень (від 1 до 6 доз; 66% пацієнтів – 4 дози). Чотири пацієнти отримали повторний курс із 3-4 доз 375 мг/м^2 на тиждень. Трьом пацієнтам через відсутність відповіді після 3 уведень дозу підвищили до 750 мг/м^2.

Відповідь тромбоцитів

Первинна ІТП. Відповідь і повна відповідь на лікування повідомлялися в 14 дослідженнях. Відповідь була досягнута у 68% пацієнтів. Частота відповіді варіювалася від 33 до 100%. Гетерогенність між дослідженнями була значною ($p<0,001$). Повна відповідь спостерігалася у 40,7% пацієнтів (від 14 до 67%), також зі значною гетерогенністю ($p=0,005$).

Вторинна ІТП. У 4 дослідженнях окремо повідомлялися дані 29 дітей з вторинною ІТП. У 2 дослідженнях брали участь 17 дітей з ІТП, асоційованою із синдромом Еванса; серед них в 11 (64,7%) дітей було досягнуто відповідь і в 9 (52,9%) – повну відповідь. Серед дітей з ІТП, пов'язаною із системним червоним вовчаком (n=6) або аутоімунним лімфопроліферативним синдромом (n=6), повна відповідь спостерігалася у 100% випадків.

Час до відповіді і тривалість відповіді

Первинна ІТП. Час до відповіді повідомлявся у 8 дослідженнях (97 пацієнтів з відповіддю) і становив від 0,3 до 17,0 тижнів. Дані окремо по кожному пацієнту були наявні в 2 дослідженнях; медіана часу до відповіді склала 3 тижні (міжквартильний діапазон – МКД – від 1,0 до 3,6 тижнів). Тривалість відповіді оцінювалась у 8 дослідженнях (97 пацієнтів з відповіддю) і варіювала від 0,9 до 74,8 міс, проте у 63 (64,9%) із цих пацієнтів триваюча відповідь зберігалася на момент припинення спостереження. У 4 дослідженнях з індивідуальними даними пацієнтів (62 пацієнти з відповіддю) медіана тривалості відповіді становила 12,8 міс (МКД від 4,5 до 25,1 міс); на момент припинення спостереження триваюча відповідь зберігалась у 35 (56,5%) пацієнтів.

Вторинна ІТП. У 7 пацієнтів з ІТП, асоційованою із синдромом Еванса, час до відповіді варіював від 0,8 до 8,0 тижнів; після 8-20 міс спостереження не було жодного випадку рецидиву. У 6 дітей з ІТП, пов'язаною із системним червоним вовчаком, відповідь досягалась упродовж 1-12 тижнів. У 2 пацієнтів через 12 і 17 міс відбувся рецидив, проте в обох випадках було отримано повну відповідь після другого курсу ритуксимабу; у решти пацієнтів відповідь тривала 6-22 міс. У 2 з 6 дітей з ІТП, асоційованою з аутоімунним лімфопроліферативним синдромом, спостерігався рецидив через 15 і 18 міс; в інших 4 пацієнтів відповідь тривала від 5 до 36 міс (час до відповіді не повідомлявся).

Предиктори відповіді на ритуксимаб

В 4 дослідженнях аналізували клінічні характеристики, пов'язані з відповіддю кількості тромбоцитів на ритуксимаб. Bennet і співавт. (36 пацієнтів) встановили, що з досягненням відповіді слабко асоціювалися діагноз синдрому Еванса ($p=0,06$) і жіноча стать ($p=0,14$). У дослідженні Parodi і співавт. (49 пацієнтів) було виявлено, що пацієнти з відповіддю мали значно меншу тривалість ІТП порівняно з пацієнтами без відповіді ($p=0,01$). За даними Grace і співавт. (80 пацієнтів), сильними предикторами відповіді на ритуксимаб є вторинна ІТП і відповідь на стероїди, про що свідчили результати одномірного й багатомірного аналізу. Sharma і співавт. встановили, що в пацієнтів з більш вираженою відповіддю остання тривала довше.

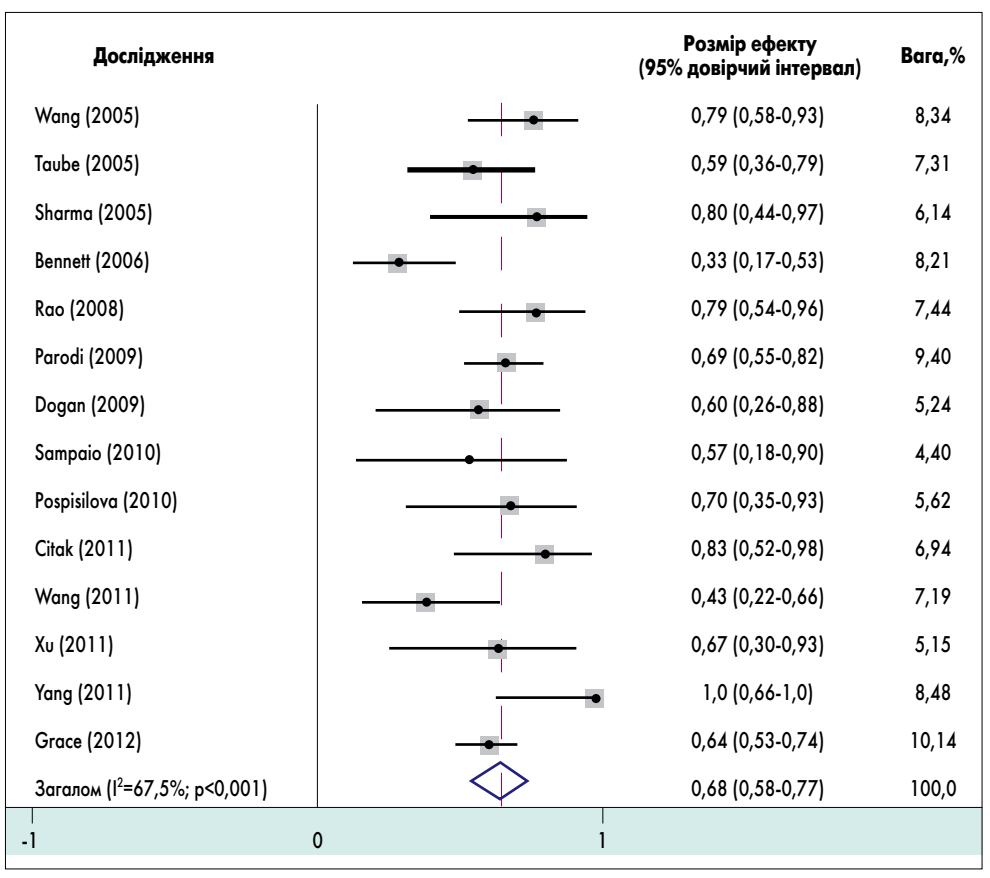


Рис. Частота відповіді на ритуксимаб у дітей з ІТП

Безпека

У 23 дослідженнях повідомлялося про 108 НП у 91 пацієнта. В 11 дослідженнях (190 учасників), в кожному з яких брали участь >5 пацієнтів, НП спостерігались у 78 (41,1%) дітей. Більшість НП (84,3%) були 1 або 2 ступеня; найчастіше реєструвалися легкі алергічні реакції, зокрема свербіж, кропивниця, озноб і лихоманка. Жодного випадку НП 5 ступеня або смерті, пов'язаних з ритуксимабом, не було.

Обговорення

Цей перший систематичний огляд, в якому підсумовано дані щодо ефективності й безпеки ритуксимабу в дітей з ІТП, є дуже важливим для клінічної практики. Лікування ритуксимабом дозволило отримати відповідь у 68% і повну відповідь – у 39% пацієнтів з первинною ІТП. Згідно з дослідженнями, в яких повідомлялися дані за окремими пацієнтами, медіана часу до відповіді становила 3 тижні, медіана тривалості відповіді – 12,8 міс. У дітей із вторинною ІТП частота відповіді на ритуксимаб складала 64,7-100%. Більшість небажаних реакцій були легкого або помірного ступеня; жодного летального випадку не зафіксовано.

Частота відповіді й повної відповіді (68 і 39% відповідно) у дітей з первинною ІТП узгоджується з аналогічними показниками, отриманими в систематичному огляді досліджень за участю дорослих пацієнтів (63 і 46% відповідно). Хоча критерії відповіді у цих двох оглядах відрізнялися, це може свідчити про подібну ефективність ритуксимабу в дорослих і дітей з первинною ІТП.

Найчастіше дорослим і дітям з ІТП ритуксимаб призначався в дозі 375 мг/м^2 на тиждень протягом 4 тижнів; ця доза була раніше схвалена для лікування лімфоми. В 1 дослідженні вивчали ефективність і безпеку однократної дози ритуксимабу (375 мг/м^2) у дітей і відзначили таку ж частоту відповіді і повної відповіді, як і при застосуванні 4 доз. У 2 дослідженнях застосовували низьку дозу ритуксимабу (100 мг, 1 введення на тиждень) протягом 4 тижнів у 18 дітей з первинною ІТП і отримали досить високу частоту відповіді. Лікування ритуксимабом залишається досить коштовним, до того ж високі дози й багатократне введення можуть підвищувати ризик небажаних подій. Отже, лікування дітей з ІТП низькими дозами ритуксимабу є перспективним напрямом і заслуговує на подальше вивчення.

Найчастішими небажаними подіями, асоційованими з ритуксимабом у дітей з ІТП, були легкі або помірні інфузійні реакції. У 2 дітей після лікування ритуксимабом розвинулися вірусні інфекції, але ці пацієнти раніше отримували імуносупресивні препарати, зокрема стероїди, вінкристин і циклоспорин А; отже, досить складно встановити безпосередній зв'язок з ритуксимабом. До того ж раніше проведений систематичний огляд в онкологічних пацієнтів не виявив будь-якого підвищення ризику інфекцій у разі лікування ритуксимабом.

У жодному з досліджень, включених в аналіз ефективності в цьому огляді, не вдалося порівняти ефекти в групі ритуксимабу з такими в контрольній групі. На отриману частоту відповіді можуть впливати різні потенційні фактори, зокрема попереднє і супутнє лікування, причини й розвиток ІТП та ін. Тож існує негайна потреба у вивченні цього питання в ході рандомізованих контрольованих досліджень з проспективним включенням пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Liang Y. et al. Rituximab for Children with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review. PLoS One. 2012; 7(5): e36698.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

Н.В. Бездетко, д. мед. н., профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Фармакоэкономические аспекты применения различных лекарственных форм препарата Мабтера® (ритуксимаб)

Н.В. Бездетко

Лимфомы – одно из немногих онкологических заболеваний, при которых полного излечения возможно добиться, используя высокотехнологичные лекарственные препараты и современные схемы терапии. До появления таргетных препаратов на основе моноклональных антител лишь 20% больных лимфомой имели шанс на стойкую ремиссию после лечения. Применение препаратов направленного действия позволяет достичь значительно лучших результатов – после этого пациенты живут и работают в течение 9-10 лет. Согласно данным мировой статистики, благоприятный прогноз возможен для 80% пациентов, получающих своевременное и полноценное лечение современными препаратами [3, 6].

В последние годы заболеваемость злокачественными лимфомами в Украине растет. Эти опухоли все чаще поражают людей работоспособного возраста. С учетом мирового опыта в Украине разработаны и утверждены приказом Министерства здравоохранения клинические протоколы по оказанию медицинской помощи больным с лимфомами, предусматривающие применение современных препаратов целенаправленного действия. Одним из таких препаратов является ритуксимаб, без которого трудно представить современное лечение лимфом. Ритуксимаб входит в состав схем начальной и поддерживающей терапии, может применяться в виде монотерапии и в комбинации с различными схемами химиотерапии [6]. Наряду с высокой эффективностью для ритуксимаба характерны определенные сложности с процедурой введения: необходим доступ к периферической вене; инфузия занимает длительное время (3-4 ч); процедура должна проводиться в условиях стационара в отдельном помещении, оборудованном специальными креслами или кроватями, при обязательном присутствии медицинского персонала (врача и медицинской сестры) и осуществлении мониторинга состояния больного во время и после завершения инфузии [2, 5]. Существенно упростить процедуру введения ритуксимаба позволяет новая лекарственная форма инновационного препарата Мабтера® для подкожного (п/к) введения. В ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) доказаны равные клинические эффективность и безопасность его различных (п/к и внутривенных – в/в) лекарственных форм [9-12]. Учитывая то, что Мабтера® – препарат дорогостоящий, актуальным является анализ экономической целесообразности применения его п/к лекарственной формы в условиях украинского фармацевтического рынка, который и был положен в основу исследования.

Материал и методы

Проведена фармакоэкономическая оценка полихимиотерапии (ПХТ) с добавлением ритуксимаба (схема R-CHOP) пациентов с неходжкинскими лимфомами при применении различных лекарственных форм препарата Мабтера®. Использовались методы «общая стоимость заболевания», «минимизация затрат» и «влияние на бюджет».

Метод минимизации затрат (cost-minimization analysis – CMA) применяется при доказанной равной клинической эффективности и безопасности альтернативных лекарственных препаратов (ЛП), сравнивает стоимость их эквивалентных доз и позволяет выбрать наиболее дешевый ЛП [7, 13].

Общая стоимость заболевания (cost of illness) – метод, который учитывает все затраты, связанные с процессом применения определенного ЛП (лечения пациента с определенным заболеванием). В расчет принимались затраты на соответствующую лекарственную форму препарата Мабтера®, другие ЛП, входящие в схему ПХТ, услуги медицинского персонала, пребывание в стационаре.

Анализ влияния на бюджет (budget impact analysis – BIA) позволяет определить, сколько средств государственного (регионального) бюджета может быть сэкономлено (или дополнительно потрачено) при замене одного ЛП на другой.

При проведении расчетов стоимость ЛП Мабтера® принималась в соответствии с задекларированными ценами, других ЛП – с оптовыми ценами дистрибьютора «БаДМ» по состоянию на 22.03.2017 [2].

На первом этапе анализа была рассчитана стоимость эквивалентных доз препарата Мабтера® для обеих лекарственных форм. Согласно инструкции, дозирование в/в лекарственной формы зависит от площади поверхности тела (ППТ) и составляет 375 мг/м^2. Средняя масса тела и рост пациентов принимались в соответствии с данными Госкомстата Украины о среднем росте и массе тела взрослого населения. Мабтера® для в/в введения на фармацевтическом рынке представлена в двух дозировках – 100 мг / 10 мл и 500 мг / 50 мл. Соответственно, реальная одноразовая доза, которая может быть введена пациенту, составляет 500-600-700 мг. С учетом этого не всегда возможно ввести дозу, необходимую конкретному пациенту в соответствии с его индивидуальными антропометрическими данными. Мабтера® для п/к введения вводится в фиксированной дозе – 1400 мг [2], что является одним из преимуществ данной лекарственной формы. Результаты расчетов, представленные в таблице 1, убедительно свидетельствуют об экономических преимуществах п/к лекарственной формы. Эти преимущества становятся еще более очевидными, если учитывать затраты на медицинские услуги, связанные с процедурой введения препарата (табл. 2). Замена в/в формы ЛП Мабтера® на п/к позволяет уменьшить затраты при проведении одного цикла ПХТ почти на 7 тыс. грн. В зависимости от клинической ситуации количество циклов ПХТ пациентов с лимфомами может варьировать от 1 до 8 (при первом введении используется только в/в форма препарата Мабтера®), при этом с увеличением количества циклов экономия затрат на ПХТ будет возрастать (рис.).

На заключительном этапе исследования для проведения анализа влияния на бюджет использовались данные о применении ритуксимаба (препарат Мабтера®) у пациентов с В-клеточными неходжкинскими лимфомами, прошедших курс ПХТ в Национальном институте рака (г. Киев) в 2000-2010 гг. [8]. Всего таких больных было 110 человек. Они получили от 1 до 8 курсов ПХТ с использованием ритуксимаба (медиана – 4,2 курса). Для этой когорты пациентов экономия денежных средств при замене в/в формы препарата Мабтера® на п/к составит 3 186 368 грн. На основании полученных данных был рассчитан показатель упущенных возможностей, который позволяет оценить, на сколько больше пациентов можно

Таблица 1. **Стоимость эквивалентных доз препарата Мабтера® для внутривенного и подкожного введения (с учетом реальной возможности дозирования в соответствии с лекарственной формой препарата)**

Препарат	Форма выпуска	Цена упаковки, грн*	Средний рост / масса тела пациента, см/кг	Необходимая доза, мг	Реальная доза, мг	Стоимость реальной дозы, грн	Примечание
Мабтера® п/к	1400 мг / 11,7 мл фл. № 1	32 890,2	Не зависит от роста и массы тела	1400	1400	32 890,2	Доза всегда оптимальна
Мабтера® в/в	500 мг / 50 мл фл. 50 мл, № 1	27 981,8	170/75 (м/ж)	700	700	39 160,5	–
			175/79 (м)	735	700	39 160,5	Доза недостаточна
			164/70 (ж)	660	700	39 160,5	Доза избыточна
Мабтера® в/в	100 мг / 10 мл фл. 10 мл, № 2	11 223,9	170/75 (м/ж)	700	700	39 269,6	–
			175/79 (м)	735	700	39 269,6	Доза недостаточна
			164/70 (ж)	660	700	39 269,6	Доза избыточна

Таблица 2. **Стоимость 1 процедуры (1 цикла химиотерапии по схеме R-CHOP) при использовании различных форм препарата Мабтера® с учетом стоимости вспомогательных материалов и процедуры введения препарата**

Препарат Мабтера®	Затраты на препарат Мабтера®, грн	Затраты на вспомогательные лекарственные препараты (CHOP/премедикация), грн	Стоимость процедуры введения (медицинские услуги / пребывание в специализированном стационаре), грн	Общие затраты на 1 цикл химиотерапии, грн	Δ затрат по сравнению с п/к формой ЛП Мабтера®, грн/%
Мабтера® п/к 1400 мг / 11,7 мл	32 890,2	3733,5 (3683,5/50,1)	50 (50/0)	36 673,7	–
Мабтера® в/в 500 мг / 50 мл	39 160,5	3733,5 (3683,5/50,1)	567,5 (317,5/250)	43 461,5	+6787,8/18,5
Мабтера® в/в 100 мг / 10 мл	39 269,6	3733,5 (3683,5/50,1)	567,5 (317,5/250)	43 570,6	+6896,9/18,8

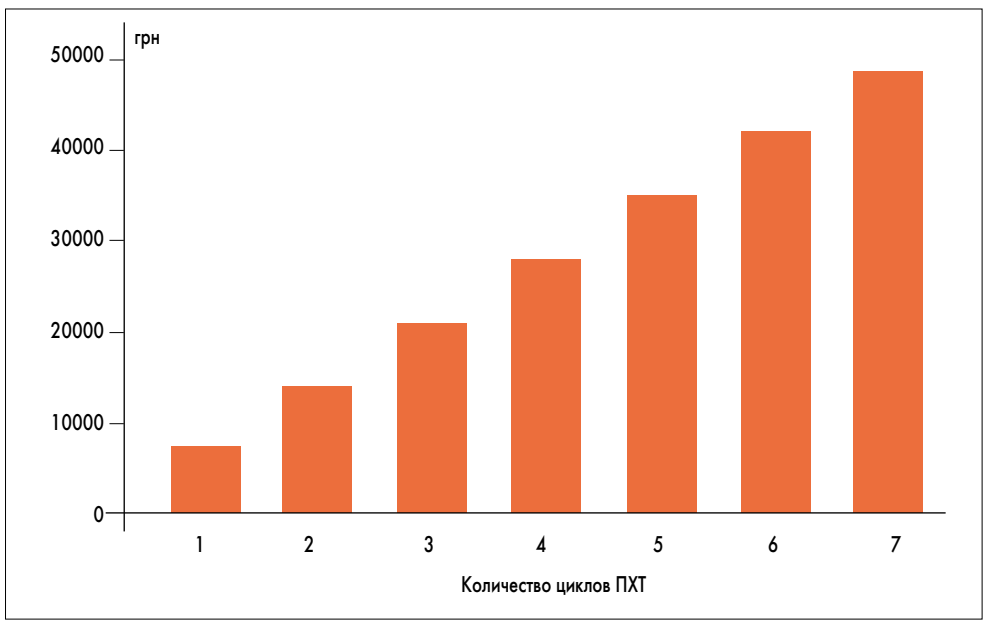


Рис. Экономия затрат при переходе с внутривенной на подкожную форму препарата Мабтера®

обеспечить лечением при одних и тех же затратах в случае применения менее затратной технологии. При расчете использовалась формула:

$Q = CMR/DC_2$,

где Q – показатель упущенных возможностей, CMR – разница затрат при применении альтернативных технологий, DC_2 – затраты при применении более бюджетной медицинской технологии [7].

Показатель упущенных возможностей составил 97. Это означает, что при переводе анализируемой когорты пациентов с в/в на п/к лекарственную форму ЛП Мабтера® в рамках выделенных средств можно провести 97 дополнительных циклов ПХТ.

Важно отметить, что п/к лекарственная форма применяется в фиксированной дозе, а при использовании препарата Мабтера® для в/в введения доза зависит от площади поверхности тела больного. В связи с этим зачастую некоторое количество препарата остается не использованным ввиду нарушения стерильности лекарственной формы, либо, наоборот, доза, которая вводится пациенту, несколько меньше необходимой, что может влиять на эффективность.

При использовании ЛП Мабтера® для п/к введения заметно сокращается время, которое медицинский сотрудник должен уделить пациенту, так как процедура п/к введения по инструкции предполагает 5 мин, а в/в введение препарата рассчитано на 3-4 ч. Также значительно снижается время пребывания пациента в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ), что влияет на качество его жизни и величину затрат на проведение ПХТ. Результаты международного исследования (5 стран) показали, что при переводе с в/в на п/к форму препарата Мабтера® время, проведенное пациентом в ЛПУ, сокращается на 65-95%, что можно использовать для увеличения числа пролеченных в ЛПУ пациентов. Время, затрачиваемое медперсоналом на введение ритуксимаба (препарата Мабтера®), уменьшается на 37-65%. Это время может быть использовано для медицинского ухода за другими пациентами или другой работы [14, 15].

Фармацевтический рынок находится в постоянной динамике, и цены на препараты могут существенно изменяться. Для оценки устойчивости полученных результатов об экономической целесообразности п/к формы препарата Мабтера® был проведен анализ чувствительности, в котором оценивались затраты на эквивалентные дозы лекарственных форм для в/в и п/к введения при разнонаправленном изменении цен препарата Мабтера® (удешевлении более дорогого и подорожании более дешевого). Анализ чувствительности показал, что полученный результат является устойчивым к колебаниям стоимости препарата Мабтера® – удешевлению лекарственных форм для в/в введения и удорожанию формы для п/к введения в пределах 3-5-8%.

Таким образом, проведенный фармакоэкономический анализ показал следующее.

1. Ритуксимаб (Мабтера®) в лекарственной форме для п/к введения обладает равными клиническими эффективностью и переносимостью с лекарственной формой для в/в введения.

2. Применение ритуксимаба (препарата Мабтера®) в лекарственной форме для п/к введения позволяет упростить процедуру ПХТ, избежать потери препарата вследствие индивидуального подбора дозы с учетом ППТ (нет необходимости утилизировать неиспользованный препарат, оставшийся во флаконе), существенно сократить время пребывания больного в специализированном стационаре при проведении химиотерапии, сэкономить рабочее время врача и медсестры.

3. Наряду с клиническими преимуществами в современных условиях фармацевтического рынка Украины применение ритуксимаба (препарат Мабтера®) в лекарственной форме для п/к введения является экономически целесообразным, позволяя сэкономить до 19% от затрат при каждом введении.

Литература

1. Еженедельник «Аптека» [Электронный ресурс] – режим доступа к сайту: http://www.apteka.ua/cenyna-lekarstvennye-sredstva-i-izdeliya-mednaznacheniya
2. Інструкція для медичного застосування препарату Мабтера®. Реєстраційне посвідчення № ИА/14231/01/01.
3. Новак В. Лімфома: успішне лікування можливе при своєчасному виявленні // Укр. мед. часопис. – 2013, 17 вересня [Електронна публікація] www.umj.com.ua
4. Прейскурант на медицинские услуги. Сестринские процедуры. [Электронный ресурс] – режим доступа к сайту: http://zds.com.ua/medicine/prices
5. Тумян Г.С. Ритуксимаб (Мабтера®) для подкожного введения – новые возможности хорошо изученного препарата // Клиническая онкогематология. – 2014. – № 1. – С. 67-70.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Неходжкінські лімфоми та лімфома Ходжкіна. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 8 жовтня 2013 р. № 866.
7. Фармакоекономіка / Л.В. Яковлєва, Н.В. Бездітко, О.Я. Міщенко та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 208 с.
8. Эффективность терапии пациентов с неходжкинскими лимфомами с использованием препарата ритуксимаб / И.А. Крячок, К.С. Филоненко, А.А. Губарева и др. // Клиническая онкология. – 2011. – № 3. – С. 81-84.
9. A Two-Stage Phase Ib Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Subcutaneous Rituximab In Patients with Follicular Lymphoma as Part of Maintenance Treatment / A. Salar, R. Bouabdallah, C. McIntyre et al. // Blood. – 2010. – Vol. 116. – P. 2858.
10. Comparison of Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Rituximab As Maintenance Treatment for Follicular Lymphoma: Results From a Two-Stage, Phase IB Study / A. Salar, R. Bouabdallah, C. McIntyre et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32, № 17. – P. 1782-1791.
11. Davies A., Merli F., Mihaljevik B. et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous Rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study // Lancet Oncol. Published Online February 10, 2014.
12. Pharmacokinetics (PK), Safety and Overall Response Rate (ORR) Achieved with Subcutaneous (SC) Administration of Rituximab in Combination with Chemotherapy Were Comparable to Those Achieved with Intravenous (IV) Administration in Patients (pts) with Follicular Lymphoma (FL) in the First-Line Setting: Stage 1 Results of the Phase III SABRINA Study (BO22334) / A. Davies, F. Merli, B. Mihaljevik et al. // Blood Nov. – 2012. – Vol. 120(21). – P. 1629.
13. Rascati K. Essentials of Pharmacoeconomics – Lippincott Williams & Wilkins. – 2013. – 310 p.
14. Rituximab for subcutaneous delivery: Clinical management principles from a nursing perspective / J. Carlson, K. Bedwell, K. Cox, M. Ku // International Journal of Nursing Practice. – 2015. – Vol. 21(S3). – P. 1-13.
15. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries / E. De Cock, P. Kritikou, M. Sandoval et al. // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11(6).

Новая опция в профилактике колоректального рака и коррекции осложнений, связанных с химиотерапией

Хроническое воспаление слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями кишечника является основным фактором риска развития колоректального рака (КРР). Воздействие на этот процесс может стать перспективным направлением канцеропревенции. Диарея представляет собой серьезную проблему, которая не только влияет на качество жизни пациентов, но и является опасным осложнением, приводящим к обезвоживанию, электролитным нарушениям, почечной и сердечной недостаточности. Кортикостероид (КС) будесонид может снизить проявления воспалительного процесса, а иногда и предотвратить развитие диареи, индуцированной химиотерапией (ДИХ).

Хроническое воспаление слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями кишечника сегодня рассматривается в качестве основного фактора риска развития КРР. Так, у больных с хроническим язвенным колитом и болезнью Крона такой риск повышен в 5 раз.

Развитие рака толстой кишки, как и других форм злокачественных образований, – процесс многоступенчатый. Молекулярная природа мутаций КРР, связанного с хроническим колитом, отличается от спорадической и семейной карциномы толстой кишки, так как поражение развивается преимущественно в участках воспаления. В случае преобладания туморогенных факторов в микроокружении опухоли происходит фокальная пролиферация диспластических клеток и образование доброкачественных аденоматозных полипов с дальнейшей трансформацией в аденокарциному [1].

Для хронического воспаления характерны инфильтрация моноклональных иммунных клеток (макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки), повышенный уровень провоспалительных цитокинов, деструкция тканей, фиброз и повышенный ангиогенез. Увеличение количества генных мутаций, синтез ДНК, клеточная пролиферация, измененная активация сигнальных путей, угнетение апоптоза также ассоциированы с хроническим воспалением. Все это формирует специфическое микроокружение для экспоненциального роста злокачественных клеток. Хроническое воспаление часто сопровождается истощением локального иммунитета, ускользанием раковых клеток от иммунного надзора и ростом опухоли [2]. Соответственно, воздействие на хронический воспалительный процесс является патогенетически обоснованным и может стать перспективным направлением канцеропревенции.

Диарея – одно из основных нежелательных явлений у онкологических пациентов. Среди возможных причин ее развития – лучевая и химиотерапия, снижение физической активности, реакция «трансплантат против хозяина», инфекции и длительная антибиотикотерапия.

Терапевтические агенты, обычно вызывающие диарею, включают 5-фторурацил, капецитабин и иринотекан [3, 4]. Частота развития диареи может достигать 50-80%, при этом 3-5 степень токсичности отмечается более чем в 30% случаев на фоне терапии 5-фторурацилом или при комбинированной терапии иринотеканом и фторпиримидином. Прием ингибиторов тирозинкиназы может вызвать ее в 60% случаев.

Диарея приводит к дегидратации и электролитным нарушениям, а также повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, она часто становится причиной отсрочки проведения курсов лечения или редукции доз химиопрепаратов, что, в свою очередь, может негативно влиять на выживаемость пациентов [5, 6].

Диарея на фоне химиотерапии – процесс многофакторный. В подавляющем большинстве случаев она обусловлена прямым токсическим действием цитостатиков на эпителий тонкой и толстой кишки и реже связана с холинэргическим механизмом или развитием патогенной флоры в кишечнике. Повреждению часто сопутствует своеобразная воспалительная реакция, поверхностный некроз и образование язв. Все это приводит к дисбалансу между абсорбцией и секрецией в тонкой кишке и нарушению реабсорбции электролитов и воды в дистальных отделах кишечника [7, 8, 9].

Терапия иринотеканом сопровождается нежелательными явлениями со стороны кишечника, в частности провоцирует выраженное нарушение кишечной микрофлоры с преобладанием патогенных микроорганизмов. При взаимодействии с бактериальной β-глюкуронидазой происходит деконъюгация метаболита иринотекана – SN-38, что также приводит к повреждению кишечного эпителия [10, 11].

Иринотекан вызывает как серьезные повреждения толстой кишки (повышенный апоптоз, гипоплазия и расширение кровеносных сосудов) с сопутствующей чрезмерной секрецией слизи, так и незначительные изменения стенки кишечника, такие как атрофия ворсинок и гипоплазия крипт. Увеличение клеточного апоптоза в сочетании с гистологическими изменениями тощей и толстой кишки, изменение числа бокаловидных клеток могут влиять на скорость абсорбции, что приводит к развитию диареи [12]. Несмотря на большое количество клинических исследований, целью которых была оценка терапевтических или профилактических мер в отношении ДИХ, при этом состоянии рекомендовано только 3 опции: лоперамид, дезодорированная настойка опия и октреотид.

В настоящее время продолжается разработка новых стратегий и более эффективных лекарственных средств для снижения уровней заболеваемости и смертности, связанных с ДИХ. Проводятся исследования с целью определить роль антибиотиков, будесонида, пробиотиков или активированного угля в профилактике этого нежелательного явления.

В то время как терапевтическая стратегия уже разработана, прогнозирование и предупреждение ДИХ является развивающимся направлением. Современные исследования нацелены на создание прогностических маркеров для определения риска токсичности цитостатиков. Наибольший интерес представляют те из них, предметом которых является оценка полиморфизма уридиндифосфа глюкуронозилтрансферазы-1A1 для иринотекана и дефицита дигидропиримидин дегидрогеназы для фторпиримидинов [13].

Лечение ДИХ должно быть комплексным и включать изменение диеты (изъятие из рациона усугубляющих диарею пищевых продуктов) и мероприятия, направленные на нормализацию водно-электролитного баланса. В терапии первой линии используются лоперамид, октреотид [14]. Учитывая непредсказуемое течение ДИХ, активно ведется поиск дополнительных опций для коррекции и уменьшения ее тяжести. Одной из таких опций может стать применение будесонида.

Будесонид (Буденофальк) – местный сильнодействующий препарат с противовоспалительными, антиаллергическими и противоотечными свойствами. Он относится к группе топических КС и обладает очень высокой степенью сродства к специфическим рецепторам КС. Благодаря этому свойству будесонид характеризуется целенаправленным местным действием.

Около 90% будесонида метаболизируется в печени уже при первом прохождении, и только 10% могут влиять системно [15]. Строго топическое действие в подвздошной и восходящей ободочной кишке обеспечивается pH-зависимым высвобождением. Таким образом, благодаря локализованной доставке, высокой активности и пресистемной элиминации будесонид снижает вероятность развития побочных эффектов, связанных с приемом системных КС.

Механизм действия этого препарата заключается в уменьшении выделения из тучных клеток медиаторов воспаления, торможении миграции макрофагов и других воспалительных клеток, стабилизации мембран. Кроме того, он индуцирует продукцию липортина, макрокортина, которые ингибируют фосфолипазу А и тем самым угнетают высвобождение арахидоновой кислоты и синтез медиаторов воспаления – простагландинов и лейкотриенов. Будесонид оказывает протективный эффект в отношении кишечного эпителия, предотвращает потерю слизи и улучшает процессы локальной иммунорегуляции. Длительный

прием противовоспалительных препаратов снижает частоту развития рака толстой кишки, связанного с воспалительными заболеваниями кишечника.

Эффективность будесонида подтверждена в отношении диареи, вызванной иринотеканом.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по применению этого препарата в профилактике иринотекан-индуцированной диареи показало, что диарея была купирована у 58,3% больных с распространенным КРР, принимавших будесонид (1-я группа), и только у 38,5% тех, кто принимал плацебо (2-я группа). Потребность в лоперамиде была на 50% ниже у пациентов 1-й группы. У них также наблюдалось меньшее количество эпизодов диареи (0,7 против 2,2) и меньшая ее продолжительность (1,8 против 4,2 дня). В исследовании принимали участие пациенты, которым была назначена монотерапия иринотеканом, что позволило изучить эффективность будесонида именно при иринотекан-индуцированной диарее, исключив токсичность других химиопрепаратов. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод об эффективности будесонида в профилактике иринотекан-индуцированной диареи. Исследователи сходятся во мнении, что этот вопрос требует дальнейшего углубленного изучения [16].

Таким образом, воздействие на хронический воспалительный процесс является патогенетически обоснованным и может стать перспективным направлением в профилактике КРР. Диарея, индуцированная химиотерапией, является серьезным побочным эффектом при лечении онкобольных, нуждающихся в эффективной неотложной помощи. Будесонид – одна из возможных опций в профилактике КРР и устранении побочных эффектов основной терапии.

Литература

1. Rayburn E.R. et al. Anti-Inflammatory Agents for Cancer Therapy, 2009.
2. Shacter E. Chronic inflammation and cancer, 2002.
3. Benson A.B. et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea, 2004.
4. Keefe D.M. et al. Gastrointestinal mucositis, 2004.
5. Engelking C. et al. Cancer-related diarrhea: a neglected cause of cancer-related symptom distress, 1998.
6. Ippoliti C. Antidiarrheal agents for the management of treatment-related diarrhea in cancer patients, 1998.
7. Keefe D.M. et al. Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans, 2000.
8. Keefe D.M. Intestinal mucositis: mechanisms and management, 2007.
9. Gibson R.G., Stringer A.M. Chemotherapy-induced diarrhoea, 2009.
10. Takasuna K. et al. Inhibition of intestinal microflora beta-glucuronidase modifies the distribution of the active metabolite of the antitumor agent, irinotecan hydrochloride (Cpt-11) in rats, 1998.
11. Stringer A.M. et al. Chemotherapy-induced diarrhea is associated with changes in the luminal environment in the DA rat, 2007, 2008.
12. Gibson R.G. et al. Irinotecan causes severe small intestinal damage, as well as colonic damage, in the rat with implanted breast cancer, 2003.
13. Stein A. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management, 2010.
14. Maroun J.A. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea, 2007.
15. Lichtenstein G.R. Oral budesonide for maintenance of remission pf Crohn`s disease: a pooled safety analisis, 2009.
16. Karthaus M. Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Randomized Phase III Study with Orally Administered Budesonide for Prevention of Irinotecan (CPT-11)-Induced Diarrhea in Patients with Advanced Colorectal Cancer, 2005.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

ОНКОДАЙДЖЕСТ

Выживание после перенесенного в детстве рака: генетический риск развития онкологических заболеваний в будущем?

Согласно результатам первого широкомасштабного исследования по секвенированию цельного генома, почти 12% людей, которые перенесли онкологические заболевания в детстве, имеют генетические мутации, связанные с риском развития онкологических заболеваний у них или их детей в будущем.

В указанном исследовании подчеркивается ранее недооцененное значение генетики как фактора риска развития вторичных новообразований (ВН).

На сегодняшний день доказано, что риск развития ВН в подавляющем большинстве случаев связан с терапевтическим воздействием. Хотя ранее было доказано, что генетическая предрасположенность является важным фактором риска в отдельных подгруппах, например у пациентов с ретинобластомой с мутацией RB1, «вклад» мутаций в гены предрасположенности к раку у всей популяции выживших детей должным образом не изучен.

В связи с этим рекомендованы усиленный генетический скрининг и консультирование таких пациентов. Данные, полученные из детально собранного семейного анамнеза, по результатам проведения генетического обследования и/или генетического тестирования зародышевой линии, могут быть использованы при консультировании по возможным рискам развития рака, при составлении рекомендаций для соответствующего скрининга и снижения рисков при планировании семьи.

Указанный анализ включал 3007 детей, которые проходили лечение в период 1962-2010 гг. по поводу онкологических заболеваний. Средний возраст пациентов составил 36 лет. Секвенирование генома, которое провели на 156 генах, связанных с повышенным риском развития рака, в том числе 60 генах предрасположенности к раку, показало, что у 11,5% определено наличие патогенной или вероятно-патогенной мутации. В общей сложности у 448 пациентов был диагностирован риск развития рака в будущем, из них у 93 пациентов – более чем один раз.

По оценкам исследователей, в США более 32 тыс. людей из 400 тыс. выживших после перенесенного в детстве рака подвержены риску вторичного или даже третичного рака из-за мутации в генах предрасположенности к раку. Наличие последних не всегда приводит к раку, но у носителей мутации с высоким уровнем риска, а также тех, кто получал лучевую терапию (ЛТ), риск развития вторичного рака молочной железы или саркомы увеличивается более чем в 11 раз по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$), а риск развития рака щитовидной железы – более чем в 4 раза ($p=0,02$).

У выживших пациентов с мутациями высокого риска, которые ранее не получали ЛТ, наблюдались 7-кратное увеличение риска рака молочной железы (РМЖ) ($p=0,004$) и повышенный в 4,6 раза риск развития ВН ($p<0,001$). Среди выживших с мутациями высокого риска вероятность развития множественных ВН была увеличена в 11,5 раза у пациентов, которые подвергались ЛТ ($p<0,002$), и в 2,5 раза у пациентов без проводимой ранее ЛТ ($p=0,04$).

Данные, полученные в результате исследования, дают возможность идентифицировать группы высокого риска среди людей, переживших рак в детстве. В 80% случаев мутации не обнаружены, следовательно, не стоит рекомендовать генетическое консультирование всем пациентам при отсутствии других показаний, таких как семейный анамнез или признаки генетического синдрома.

Johnson K. Childhood Cancer Survivors: Genetic Risk for Future Cancers? 2017

Взгляд на курение среди онкологических пациентов: шесть новых ракурсов

На 22-й ежегодной конференции Национальной онкологической сети США (NCCN) было озвучено множество преимуществ, связанных с отказом от курения, а также подчеркивалась необходимость целенаправленной работы врача-онколога с пациентами-курильщиками.

На сегодняшний день вероятность того, что человек, который продолжает курить несмотря на состояние здоровья, избавится от этой привычки, невелика. Ежегодно менее 10% от общего количества тех, кто пытается бросить курить, достигают желаемого результата. В настоящее время появился ряд новых данных, связанных с курением. Возможно, для многих пациентов ознакомление с ними станет стимулом к принятию решения о прекращении курения.

- **Существует тесная взаимосвязь между курением и психическими расстройствами**

В США приблизительно треть курильщиков страдают психическими заболеваниями. Этот показатель составляет 40% для мужчин и 34% для женщин. Отмечено, что у пациентов всех возрастных групп более высокие уровни психологических расстройств, таких как депрессия и тревога, ассоциированы с курением.

Общаясь с пациентом, врач должен стремиться понять эмоциональные проблемы, в которых коренится причина никотиновой зависимости. Кроме того, курение на протяжении длительного времени может иметь «депрессорный» эффект: эффект при отказе от курения среди людей с депрессией сопоставим с таковым при применении антидепрессантов.

- **Курение наиболее распространено среди представителей «уязвимых» социальных групп**

За последние 20-30 лет коэффициент распространенности курения в США снизился, но эти цифры в полной мере не отражают реалий из-за значительных различий между социальными группами. В зависимости от социально-экономического статуса количество курящих существенно отличается: например, среди американцев с высшим образованием курит только 3%, тогда как среди лиц со средним школьным образованием и ниже этот показатель в среднем составляет от 24% до 34%. Эти данные показывают, что курение может быть связано с чувством неуверенности в себе и стрессом. Курение способствует преодолению стресса, поэтому такие пациенты нуждаются в психологической помощи. Их нужно обучить практике управления стрессом без курения.

- **Возвращение к курению наблюдается довольно часто, поскольку никотиновая зависимость является хроническим рецидивирующим расстройством**

Необходимо постоянно предоставлять возможности для лечения тех больных раком, которые продолжают курить. Если врач не обращает внимания на настроение пациента и потенциальные признаки синдрома отмены, такие как гнев или беспокойство, то может пропустить весомый компонент привычки.

Врач, оценив готовность пациента избавиться от нее, должен поощрять уменьшение количества выкуренных за день сигарет у тех пациентов, которые не могут сразу бросить курить.

- **У большинства курильщиков есть желание избавиться от этой вредной привычки**

Согласно данным опросов, около 70% курильщиков хотят бросить курить. Около 55% сообщают о попытках избавиться от этой вредной привычки (воздержание по меньшей мере 24 ч) в течение предшествующего года. Но среди курильщиков, которые годами пытаются бросить курить, менее чем 8% достигают желаемого результата.

- **Преимущества, связанные с отказом от курения, у онкологических больных**

В исследовании, проведенном в 2016 г. при участии пациентов, которые подвергались стереотаксической ЛТ при раке легкого, у тех, кто бросил курить, через 2 года показатель общей выживаемости был значительно выше, чем у курильщиков (78 vs 69%, $p=0,01$). Указанные данные можно использовать как весомый аргумент в беседе с пациентом для того, чтобы убедить его в необходимости отказа от курения.

Исследования также показали, что среди онкологических больных прекращение курения повышает вероятность успешного лечения рака и ассоциируется с меньшим количеством и менее серьезными побочными эффектами, о чем недавно сообщалось в отношении ЛТ при РМЖ. Отказ от курения также связан с более быстрым восстановлением, уменьшением риска развития вторичного рака и снижением риска развития инфекционных заболеваний. У таких пациентов облегчается дыхание, увеличивается приток энергии и, следовательно, улучшается качество их жизни.

Онкологические больные могут и не знать об упомянутых преимуществах, поэтому при консультировании необходимо их проинформировать.

- **Следует предлагать медикаментозную терапию никотиновой зависимости**

Более высокие интенсивность и частота консультаций увеличивают шансы пациента бросить курить. В целом NCCN рекомендует комбинировать фармакотерапию с консультированием.

В соответствии с рекомендациями NCCN, как первая линия терапии никотиновой зависимости рекомендуется комбинированная никотин-заместительная терапия (НЗТ) – никотиновый пластырь в комбинации с короткодействующими никотиновыми пастилками, жевательной резинкой, ингалятором или назальным спреем, второй вариант – варениклин.

Как вторая линия терапии предлагаются две возможные комбинации: варениклин с НЗТ или бупропион с НЗТ.

Среди лекарственных средств третьей линии рекомендованы нортриптилин (трициклический антидепрессант) и клонидин (агонист альфа-2-адренергических рецепторов).

Использование электронных сигарет как приспособлений, предназначенных для ингаляции никотина, не включено в основные рекомендации из-за недостаточности доказательств их эффективности. Тем не менее их применение в дальнейшем исключать нельзя, поскольку это позволяет значительно уменьшить или предотвратить поступление канцерогенов в человеческий организм.

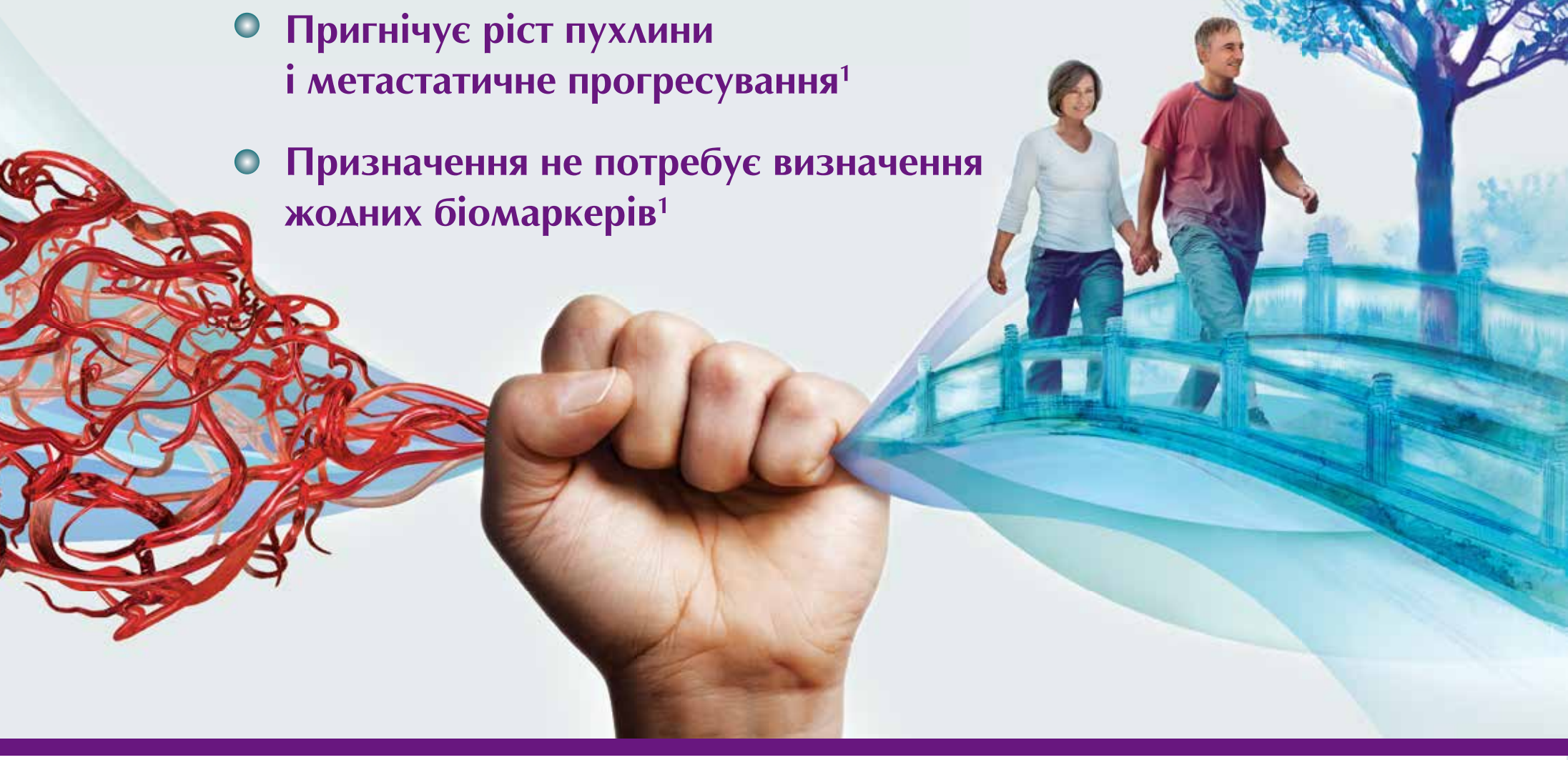
Mulcahy N. Six Insights: Clinicians Help Cancer Patients Quit Smoking, 2017

Перевела с англ. ***Екатерина Марушко***

АВАСТИН®

бевацизумаб

- **Покращує показники виживаності при 7 видах раку[1]**
- **Знижує васкуляризацію пухлини[1]**
- **Пригнічує ріст пухлини і метастатичне прогресування[1]**
- **Призначення не потребує визначення жодних біомаркерів[1]**



АВАСТИН®

Склад: діюча речовина: bevacizumab; 1 флакон (4 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 100 мг (25 мг/мл) бевацизумабу; 1 флакон (16 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 400 мг (25 мг/мл) бевацизумабу;

Лікарська форма: концентрат для розчину для інфузій.

Показання. Лікування метастатичного колоректального раку у комбінації з хіміотерапією на основі похідних фторпіримідину. Лікування метастатичного раку молочної залози: першої лінії лікування у комбінації з паклітакселом; першої лінії лікування у комбінації з капецитабіном (коли лікування іншими схемами хіміотерапії вважається недоцільним). Лікування розповсюдженого нерезектабельного, метастатичного чи рецидивуючого недрібноклітинного раку легень, за винятком переважно неплоскоклітинного раку легень: першої лінії лікування у комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини. Лікування розповсюдженого нерезектабельного, метастатичного або рецидивуючого неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями (EGFR – рецептор епідермального фактора росту) у дорослих пацієнтів: першої лінії лікування у комбінації з ерлотинібом. Лікування розповсюдженого та/чи метастатичного нирково-клітинного раку: першої лінії терапії у комбінації з інтерфероном альфа-2а. Лікування розповсюдженого епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини у дорослих пацієнтів: в якості першої лінії терапії у комбінації з карбоплатином і паклітакселом. Лікування першого рецидиву епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини, чутливого до лікування препаратами платини:у комбінації з карбоплатином і гемцитабіном у дорослих пацієнтів, які не отримували попередню терапію бевацизумабом або іншими інгібіторами фактору росту ендотелію судин, або засобами, дія яких направлена на рецептор фактору росту ендотелію судин. Лікування рецидивуючого епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини, резистентного до лікування препаратами платини: у комбінації з паклітакселом, топотеканом або пегільованим ліпосомальним доксорубіцином у дорослих, які отримали не більше двох попередніх режимів хіміотерапії і які не отримували попередньої терапії бевацизумабом або іншими інгібіторами VEGF чи препаратами, дія яких направлена на рецептор VEGF. Лікування рецидивуючої гліобластоми (ступеня IV за ВООЗ): як монотерапія після попередньої терапії темозоломідом.

Протипоказання. Підвищена чутливість до бевацизумабу або до будь-якого іншого компонента препарату, препаратів на основі клітин яєчників китайського хом'ячка або до інших рекомбінантних людських чи гуманізованих антитіл. Вагітність.

Спосіб застосування та дози. Лікування препаратом Авастин® можна проводити тільки під спостереженням лікаря, який має досвід застосування протипухлинної терапії. Стандартний режим дозування. *Метастатичний колоректальний рак*: 5 мг/кг або 10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні чи 7,5 мг/кг або 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні, до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. *Метастатичний рак молочної залози*:10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні чи 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. *Недрібноклітинний рак легень.* Перша лінія лікування неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень у комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини протягом до 6 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Авастин® в якості монотерапії до появи ознак прогресування основного захворювання. 7,5 мг/кг чи 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. *Перша лінія лікування неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями у комбінації з ерлотинібом*: 15 мг/кг маси тіла один раз кожні 3 тижні до прогресування захворювання. *Розповсюджений та/чи метастатичний нирково-клітинний рак*:10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. *Епітеліальний рак яєчників, фаллопієвої труби і первинний рак очеревини.* Перша лінія лікування: Авастин® 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у комбінації з карбоплатином і паклітакселом протягом до 6 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Авастин® в якості монотерапії до прогресування захворювання або протягом максимально 15 місяців, або до розвитку неприйнятної токсичності, залежно від того, що наступить раніше. Лікування рецидиву захворювання: Авастин® 15 мг/кг маси тіла 1 раз кожні 3 тижні у комбінації з карбоплатином та гемцитабіном протягом від 6 до 10 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Авастин® в якості монотерапії до прогресування захворювання. Лікування резистентного до дії препаратів платини рецидивуючого захворювання: Авастин® у дозі 10 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні в поєднанні з одним з таких препаратів: паклітаксел, топотекан (при застосуванні щотижня) або пегільований ліпосомальний доксорубіцин. В комбінації з топотеканом рекомендована доза Авастин® становить 15 мг/кг маси тіла один раз на 3 тижні. Тривалість лікування – до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності. *Рак шийки матки.* 15 мг/кг маси тіла, 1 раз кожні 3 тижні, до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності у комбінації з одним з таких режимів хіміотерапії: паклітаксел і цисплатин або паклітаксел і топотекан. *Рецидивуюча гліобластома.* 10 мг/кг маси тіла кожні 2 тижні до прогресування захворювання. ***Спосіб введення***. Початкову дозу препарату вводять протягом 90 хв. у вигляді внутрішньовенної інфузії. Якщо перша інфузія добре переноситься, то друге введення можна проводити протягом 60 хв. Якщо інфузія протягом 60 хв. добре переноситься, то всі наступні введення можна проводити протягом 30 хв. Вводити препарат Авастин® внутрішньовенно струминно чи болюсно не можна! Авастин® у вигляді інфузій не можна вводити або розводити з розчинами глюкози. Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком 0,9% розчину натрію хлориду для ін'єкцій.Необхідну кількість бевацизумабу слід відібрати та розвести до необхідного для введення об'єму 9 мг/мл (0,9%) розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Концентрація бевацизумабу у приготованому розчині повинна бути в межах 1,4-16,5 мг/мл. У більшості випадків необхідну кількість препарату Авастин® можна розвести 0,9% розчином натрію хлориду для ін'єкцій до загального об'єму 100 мл. Перед застосуванням розчин необхідно оглядати на предмет механічних включень та зміни кольору.Авастин® призначений тільки для одноразового застосування, оскільки препарат не містить консерванту. Невикористаний препарат або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами. Хімічна та фізична стабільність приготовленого розчину зберігається протягом 48 годин при температурі від 2 до 30 °С.. Якщо препарат не використаний відразу, то час та умови зберігання приготовленого розчину є відповідальністю користувача, і зберігати готовий розчин можна протягом не більше 24 годин при температурі від 2 до 8 °С за умови якщо розведення проводять у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Побічні реакції. Найбільш часто спостерігалися: підвищення артеріального тиску, слабкість чи астенія, діарея та біль у животі. Найбільш серйозні побічні реакції: перфорації шлунково-кишкового тракту, крововилив, включаючи легеневі кровотечі/кровохаркання, що частіше зустрічається у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, артеріальна тромбоемболія, серйозні ускладнення загоєння ран.

Імунологічні і біологічні властивості. Бевацизумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, що одержують за допомогою ДНК-технології у клітинах яєчників китайського хом'ячка. Зв'язується з фактором росту ендотелію судин (VEGF), ключовим фактором утворення і розвитку судин, і таким чином пригнічує зв'язування VEGF з його рецепторами на поверхні ендотеліальних клітин. Нейтралізація біологічної активності VEGF призводить до зниження васкуляризації пухлин, нормалізує неуражені пухлиною судини, пригнічує утворення нових судин у пухлині, таким чином, пригнічуючи ріст пухлини. Введення бевацизумабу призводить до пригнічення метастатичного прогресування захворювання та зниження мікросудинної проникності при різних пухлинах людини, включаючи рак ободової кишки, молочної залози, підшлункової та передміхурової залози. Метаболізм і виведення бевацизумабу відповідає таким у ендогенного IgG, в основному – це протеолітичний катаболізм в усіх клітинах організму.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Термін придатності - 2 роки.

Категорія відпуску: за рецептом.

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо медичного імунобіологічного препарату Авастин® міститься у інструкції про застосування (затверджена Наказом МОЗ України 15.03.2013 р. № 205; сертифікат про державну реєстрацію № 547/13-300200000 від 09.03.2017 р. Зміни внесено: Наказ МОЗ України від 09.03.2017 №247). Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

1. Інструкція про застосування медичного імунобіологічного препарату Авастин® (наказ МОЗ України № 205 від 15.03.2013).

UA.AVA.17.006

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

Современные подходы к терапии глиобластом

Прогрессирование при глиобластоме (ГБМ), наиболее распространенном первичном раке головного мозга (ГМ), сопровождается ухудшением нейрокогнитивной функции, снижением функционального статуса (ФС) и прогрессирующим снижением качества жизни, связанного со здоровьем. После хирургической резекции, стандартного лечения пациентов с впервые диагностированной ГБМ, и при наличии хорошего показателя по шкале Карновского (≥70) проводится одновременно лучевая терапия (ЛТ) и химиотерапия (ХТ) темозоломидом с его последующим приемом в адъювантном режиме. Прогноз остается неблагоприятным даже после внедрения в общую практику сочетания ЛТ + темозоломид в 2005 г., поскольку заболевание характеризуется высоким риском возникновения рецидивов.
ГБМ характеризуется избыточной экспрессией фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), ключевого регулятора опухолевого ангиогенеза; для этого типа опухолей характерна высокая васкуляризация, что делает целесообразным применение бевацизумаба – антитела, которое специфически связывается с VEGF и блокирует его активность.

Согласно данным Национального канцер-регистра Украины за 2015 г., злокачественные новообразования ГМ были диагностированы в 3,5 и 4,9 случаях на 100 тыс. населения среди женщин и мужчин соответственно. В то же время смертность от злокачественных опухолей ГМ составила 2,5 случая среди женщин и 3,3 – среди мужчин на 100 тыс. населения. Наиболее частой и наиболее злокачественной формой опухоли головного мозга является ГБМ (IV степень злокачественности согласно классификации ВОЗ), которая составляет 54% от всех глиом и характеризуется высокой летальностью. Только треть пациентов преодолевают порог 1-летней выживаемости, а менее 5% – 5-летней.

Опухоли высокой степени злокачественности диффузно инфильтрируют окружающие ткани и зачастую вовлекают в патологический процесс контралатеральную часть ГМ. Хотя ГБМ представляет собой инвазивную опухоль с высокой склонностью клеток к миграции, для этого типа опухоли не характерно распространение за пределы ЦНС, а отдаленные метастазы практически отсутствуют [1].

Патологический процесс может долгое время протекать бессимптомно. Первыми признаками заболевания могут быть симптомы, связанные с повышенным внутричерепным давлением (ВЧД), судороги или локальная неврологическая симптоматика, которые зависят от размера и локализации опухоли или зоны перифокального отека. К неспецифическим симптомам относятся головные боли распирающего характера, боли в спине, головокружение, потеря аппетита, рвота утром натощак, потеря массы тела, повышенная утомляемость, потеря концентрации, изменение поведения. Причиной этих симптомов, как правило, является сдавление внутренних структур ГМ опухолью или вследствие отека.

Очаговые проявления зависят от конкретной локализации опухоли и включают нарушения речи, зрения, изменения психической сферы, снижение памяти, невозможность совершать сложные действия.

Обычно этот тип опухоли не ассоциирован с возникновением кровоизлияний или кальцификатов. В то же время, после проведения внутривенного контрастного исследования в 96% случаев усиливаются отек и давление на окружающие ткани.

Пациенты с опухолями ЦНС должны быть обследованы комплексно, с обязательной оценкой общего статуса, неврологической симптоматики, степени внутричерепной гипертензии по офтальмоскопической картине глазного дна, с проведением электроэнцефалографии и нейровизуализации. Общий статус оценивается по шкале Карновского. Диагноз супратенториальной ГБМ устанавливается на основании данных нейровизуализации – МРТ в трех режимах (Т1, Т2 и FLAIR) или КТ.

В основе постановки диагноза лежит визуализация ГМ, оптимальным является проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ). Спинной мозг и цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) обычно не оцениваются при отсутствии клинических симптомов. Изучение тканей – обязательная процедура, которая обычно проводится путем стереотаксической биопсии или после резекции опухоли. Молекулярные маркеры являются полезными дополнительными инструментами в диагностике и лечении и приобретают все большее значение в повседневной практике.

Степень резекции опухоли и явления остаточного заболевания следует оценивать после операции. В послеоперационном периоде обязательно выполнение КТ с контрастированием и без такового, а также выполнение МРТ без контрастного усиления и с таковым, однако эта оценка должна проводиться в течение 24-48 ч, чтобы отличить усиление контраста после оперативного вмешательства от остаточной опухоли. Благоприятными прогностическими факторами являются радикальная резекция опухоли, возраст <50 лет, более высокий функциональный статус и ненарушенная неврологическая функция. Определение молекулярных маркеров позволяет идентифицировать пациентов с более благоприятным прогнозом или более высокой вероятностью ответа на химиотерапию алкилирующими агентами [2].

К основным методам лечения ГБМ относятся хирургическое вмешательство, ЛТ, ХТ и системная терапия.

Хирургическое лечение

Оперативное вмешательство проводится с целью верификации диагноза, уменьшения симптомов, связанных с повышенным ВЧД и компрессией окружающих тканей, увеличения выживаемости и уменьшения потребности в кортикостероидах. Выполняется полная резекция, что обеспечивает более длительную выживаемость, в особенности у пациентов с хорошим функциональным статусом. Показания к хирургическому лечению зависят от возраста пациента, его общего статуса, а также анатомического расположения самой опухоли и ее хирургической доступности. К сожалению, инфильтративная природа высокозлокачественных астроцитом часто усложняет проведение тотальной резекции. При проведении операции должен сводиться к минимуму риск функциональных осложнений и снижения качества жизни пациентов.

Практически всегда после хирургического лечения происходит рецидив заболевания. У некоторых пациентов проведение повторной резекции может улучшить исход. Согласно анализу, проведенному Park и соавт., расположение опухоли в критически важных функциональных зонах ГМ, большой объем опухоли, а также низкий функциональный статус по шкале Карновского ассоциированы с неблагоприятными исходами при проведении повторной резекции.

Лучевая терапия

Дистанционная фракционированная ЛТ (ДФЛТ) является стандартом адъювантной терапии у пациентов с высокозлокачественными астроцитомами. Проведение ЛТ увеличивает общую выживаемость (ОВ) практически в два раза по сравнению с лучшей поддерживающей терапией.

Стандартная суммарная очаговая доза (СОД) – 60 Гр, при этом разовая доза – 1,8-2,0 Гр. У пожилых пациентов эффективно применение меньших доз: СОД – 34 Гр, 10 фракций, СОД – 40,05 Гр, 15 фракций или СОД – 50 Гр, 20 фракций.

При рецидиве возможно проведение повторной ЛТ с использованием высокоточных современных методик, таких как фракционная стереотаксическая ЛТ, у пациентов с хорошим ФС или небольшим размером опухоли.

Химиотерапия и системная терапия

Традиционно ХТ имела минимальное значение в терапии пациентов с впервые выявленной глиомой. Химиолучевая терапия стала новым стандартом у пациентов молодого и среднего возраста (при условии хорошего ФС) с анапластической олигодендроглиомой или олигоастроцитомой при наличии делеции 1p/19q.

Темозоломид, препарат алкилирующего типа действия, является стандартом в терапии ГБМ у молодых пациентов с хорошим ФС. Рекомендовано проведение комбинированного химиолучевого лечения с использованием темозоломида – ежедневный прием темозоломида в течение ЛТ с последующими поддерживающими курсами ХТ темозоломидом. Данный подход привел к увеличению ОВ в сравнении с проведением только ЛТ после удаления опухоли (14,6 против 12,2 мес). Энзим MGMT, отвечающий за репарацию ДНК, способен вызвать резистентность к алкилирующим препаратам. Высокий уровень этого энзима при ГБМ уменьшает чувствительность опухолевых клеток к действию алкилирующих агентов и ухудшает результаты терапии. Было выявлено, что при ГБМ эффективность комбинированного лечения с темозоломидом значимо выше в группе пациентов с метилированным геном-промотором *MGMT*, который приводит к инактивации MGMT, чем без него.

Некоторым пациентам после удаления опухоли в ГМ могут быть имплантированы биополимерные пластины, содержащие химиотерапевтический препарат. Через несколько недель эти пластины рассасываются с высвобождением лекарственного вещества, уничтожающего раковые клетки. Данная методика продемонстрировала увеличение выживаемости у пациентов с рецидивирующей ГБМ (31 против 23 недель), в результате чего Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило применение кармустиновых пластин для этой группы пациентов. Кроме того, в исследовании III фазы у пациентов с впервые выявленной ГБМ поддерживающая терапия кармустином в виде имплантированных пластин по сравнению с плацебо увеличила медиану ОВ с 11,2 до 13,9 мес. Данная методика демонстрировала свою эффективность через 2 и 3 года после установки, импортируемые пластины для поддерживающей терапии кармустином были одобрены в качестве начальной терапии при злокачественных глиомах.

Режим PCV (прокарбазин, ломустин, винкристин) рекомендован для использования у больных с анапластической астроцитомой, анапластической олигодендроглиомой, анапластической олигоастроцитомой в качестве ХТ после удаления опухоли и ЛТ. Данный режим может быть применен в качестве первой линии терапии, особенно при подтверждении делеции 1p/19q.

К сожалению, доступные методы лечения недостаточно эффективны, у пациентов закономерно происходит прогрессирование или рецидив заболевания. Поэтому применение новых препаратов, в частности антиангиогенного действия, является перспективным направлением.

Бевацизумаб, впервые одобренный в 2004 г. для лечения метастатического колоректального рака, стал первым антиангиогенным препаратом, широко доступным для лечения онкологических больных с распространенными формами заболевания. Сегодня этот препарат продолжает преобразовывать подход в лечении онкологических заболеваний, демонстрируя преимущества в увеличении ОВ и/или ВБП. Таким образом, антиангиогенная терапия в настоящее время стала одной из основных методик лечения рака.

В Украине бевацизумаб уже зарегистрирован для лечения колоректального рака, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, почечноклеточного рака, рака яичника, фаллопиевой трубы

Продолжение на стр. 38.

Современные подходы к терапии глиобластом

Продолжение. Начало на стр. 37.

и первичного рака брюшины, рака шейки матки и теперь получил регистрацию для терапии ГБМ, рецидивировавшей после лечения темозоломидом.

В мае 2009 г. FDA одобрило применение бевацизумаба для лечения ГБМ, прогрессировавшей на фоне первичной терапии. Одобрение было дано на основании данных исследований BRAIN и NCI.

Авастин® – антитело, специфически связывающееся с VEGF и блокирующее его. Известно, что VEGF является основным фактором, запускающим ангиогенез в опухоли – процесс формирования и поддержания кровеносных сосудов, необходимых для роста и метастазирования опухоли. Таргетный механизм воздействия препарата позволяет контролировать рост и метастазирование опухоли с благоприятным профилем безопасности ХТ. В рекомендациях NCCN Авастин® одобрен в качестве монотерапии у пациентов с рецидивирующей ГБМ (рис.).

Исследование BRAIN – многоцентровое исследование II фазы с участием 167 пациентов с гистологически подтвержденной ГБМ, прогрессировавшей после первичного лечения темозоломидом и ЛТ. Основными критериями эффективности исследования BRAIN были ВБП в течение 6 мес, а также частота общего ответа – ЧОО (оценка при помощи МРТ в трех режимах – T1, T2 и FLAIR). Дополнительными критериями эффективности были ОВ и ВБП, продолжительность ответа на лечение и безопасность. В исследовании BRAIN оценивалось действие бевацизумаба при введении дозы 10 мг/кг каждые 2 недели в качестве монотерапии или в сочетании с иринотеканом.

У большинства пациентов, продемонстрировавших объективный ответ или ВБП в течение 24 недель, наблюдалось долговременное снижение дозы стероидов при получении бевацизумаба.

В группе монотерапии бевацизумабом ЧОО составила 25,9%, а медиана продолжительности ответа – 4,2 мес. В группе монотерапии ВБП в течение 6 мес составила 42,6%, а в группе комбинированной терапии – 50,3%, в то же время медиана ОВ была выше в группе монотерапии – 9,2 vs 8,7 мес соответственно [3].

Дополнительным преимуществом стало то, что пациентам в группе бевацизумаба требовалось меньшее количество кортикостероидов, что может быть следствием улучшения контроля над опухолью (уменьшения объема опухоли), а также снижения проницаемости сосудистой сетки.

Функциональный статус по шкале Карновского ≥70 указывает, что пациент способен к самообслуживанию, но не может осуществлять нормальную деятельность или выполнять работу. Способность к самообслуживанию является важным аспектом в лечении ГБМ. Пациенты, принявшие участие в исследовании, имели исходно высокий показатель функциональной независимости (по шкале Карновского ≥70), который сохранился во время лечения и до прогрессирования [4, 5].

Первичная терапия

У пациентов с клинической и радиологической картиной ГБМ решается вопрос о проведении максимально полной и безопасной резекции. Хирургическая тактика зависит от возраста пациента и оценки по шкале Карновского, локализации опухоли, возможности уменьшения масс-эффекта с помощью агрессивной хирургической тактики, резектабельности опухоли, времени с момента последнего оперативного вмешательства у пациентов с рецидивами. Оптимальным решением является тотальная резекция опухоли. Стереотаксическая биопсия должна быть использована при затрудненном дифференциальном диагнозе, в особенности при подозрении на лимфому ГМ, а также в случаях, когда хирургическое удаление невозможно или нецелесообразно.

Если ГБМ подтверждена интраоперационным исследованием замороженных срезов, рекомендована имплантация пластины с кармустином. В случае частичной резекции обязательно проведение МРТ без контрастирования или с таковым в течение 72 ч после операции. Если максимальная резекция опухоли сопряжена с высоким риском нарастания неврологической симптоматики, т.е. фактически невозможна, необходимо выполнить стереотаксическую или открытую биопсию.

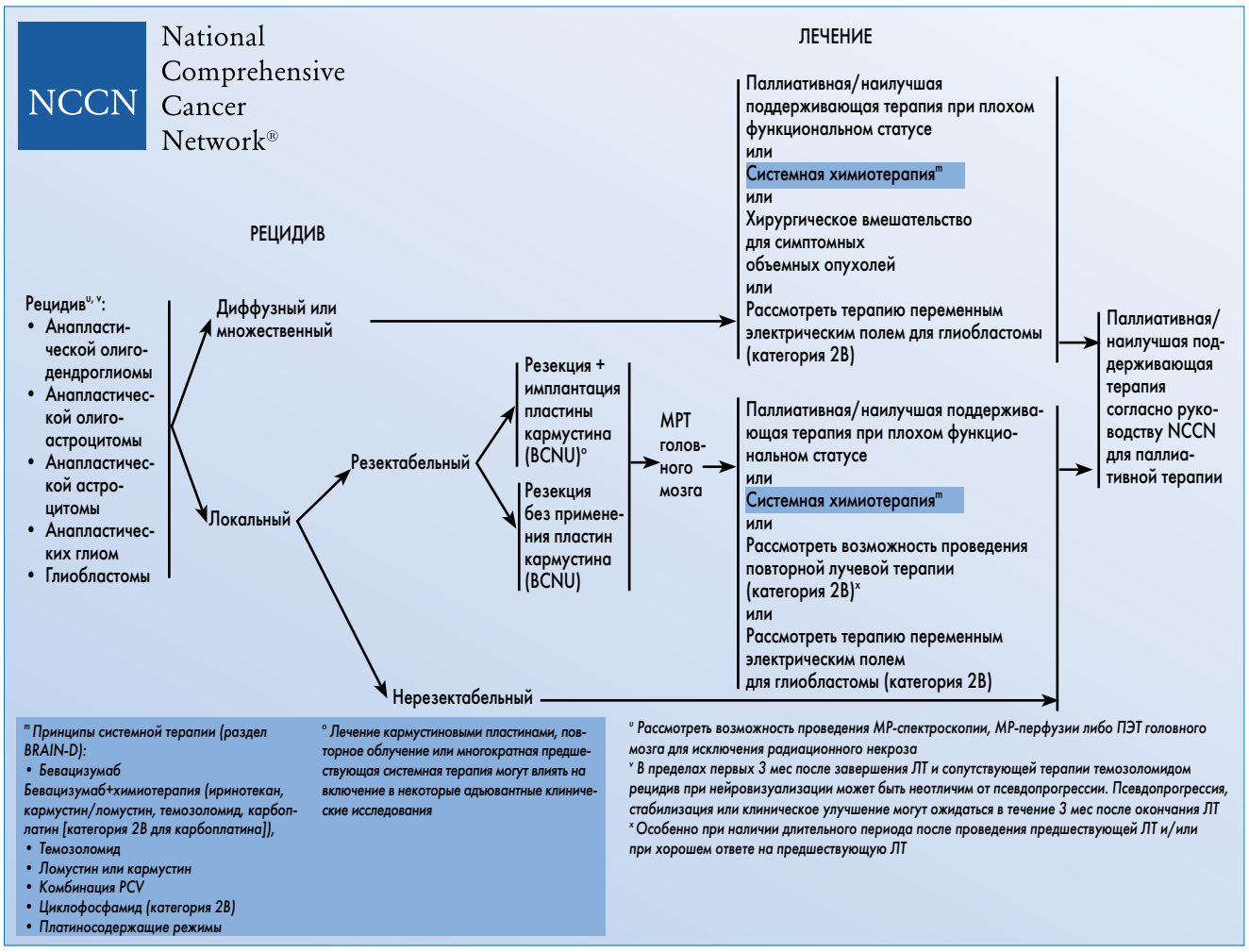


Рис. Адаптированные выдержки из Руководства NCCN 2016 г. по лечению анапластических глиом/глиобластомы

Адъювантная терапия

Дальнейшая терапия зависит от гистологической характеристики опухоли, статуса локуса 1p/19q и ФС пациента.

У пациентов с ГБМ дальнейшая лечебная тактика преимущественно зависит от ФС. При высоком ФС (≥60) пациентам в возрасте <70 лет рекомендовано проведение ДФЛТ параллельно с приемом темозоломида. Пациентам в возрасте ≥70 лет рекомендовано проведение ДФЛТ в сочетании с темозоломидом (категория 2B), проведение низкодозовой ДФЛТ (категория 1) или ХТ с отстроченной ЛТ. Пациенты, которым рекомендована ХТ, должны получать темозоломид при наличии метилированного гена-промотора MGMT. Назначение ЛТ и ХТ пациентам с низким ФС по шкале Карновского (≤60) после операции осуществляется индивидуально, может быть рекомендована ДФЛТ, ХТ или паллиативная терапия.

Дальнейшее ведение пациентов и терапия при рецидиве заболевания

Пациентам назначают контрольную МРТ на 2-6-й неделе после ЛТ, а в дальнейшем каждые 2-4 мес в течение 2-3 лет. Так как ЛТ способна спровоцировать дисфункцию ГЭБ, то может возникнуть потребность в усилении терапии кортикостероидами. Раннее проведение МРТ позволяет титровать дозу кортикостероидов в зависимости от масс-эффекта или наличия отека. В дальнейшем МРТ выполняется для диагностики рецидива опухоли. Раннее выявление рецидивов важно, так как существуют различные варианты лечения пациентов с рецидивами. Для выявления лучевого некроза или псевдопрогрессии могут быть выполнены МРТ-перфузия, МРТ-спектроскопия или ПЭТ.

Терапия в случае рецидива включает в себя проведение повторного оперативного вмешательства, ХТ, ЛТ, системной или паллиативной терапии и зависит от течения самого заболевания и ФС пациента.

При локальном рецидиве возможно проведение повторной резекции с постановкой пластины с химиопрепаратом в послеоперационное ложе или без таковой.

При повторной резекции или в случае неоперабельной опухоли пациентам с плохим ФС следует назначать паллиативную/наилучшую поддерживающую терапию без дальнейшего активного лечения.

При высоком показателе ФС проводится системная терапия и ЛТ. У пациентов с диффузным поражением возможными опциями могут быть: лучшая поддерживающая терапия, оперативное вмешательство, системная терапия или электротерапия.

Таким образом, ГБМ является наиболее распространенной первичной опухолью ГМ и характеризуется высокой степенью летальности. Прогрессирование заболевания сопровождается нарушением нейрокогнитивной функции, снижением ФС и прогрессирующим снижением качества жизни. К основным методам лечения ГБМ относятся ЛТ, ХТ и оперативное вмешательство. Поскольку ГБМ характеризуются избыточной экспрессией VEGF-A и повышенной васкуляризацией, перспективным в терапии ГБМ является применение антител, блокирующих VEGF. В настоящее время Авастин® зарегистрирован в Украине в качестве терапии рецидивировавшей ГБМ. Данный препарат в проведенных исследованиях продемонстрировал увеличение ВБП и возможность поддержания качества жизни. Прицельный механизм воздействия бевацизумаба позволяет контролировать рост и метастазирование опухоли.

Литература

1. NCCN guidelines: Central nervous system cancers, 2016.
2. Stupp R. et al., High-Grade Malignant Glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2014.
3. Friedman H.S. et al., Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma, 2009.
4. Narita Y., Bevacizumab for glioblastoma, 2015.

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

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Атезолизумаб одобрен FDA по новому показанию при уротелиальной карциноме

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) по процедуре приоритетного рассмотрения одобрило препарат атезолизумаб (Тецентрик) к применению в качестве варианта первой линии терапии тех пациентов, которые не могут получать химиотерапию цисплатином.

Ранее FDA приняло дополнительную заявку на получение биологической лицензии и предоставило статус приоритетного рассмотрения для утверждения атезолизумаба в лечении пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, которые могут получать химиотерапию цисплатином. Атезолизумаб одобрен для применения у пациентов, которые еще не получали лечения (первая линия) либо у которых произошло прогрессирование заболевания по меньшей мере спустя 12 мес после получения химиотерапии до операции (неоадъювант) или после операции (адъювант). Уротелиальная карцинома составляет 90% всех случаев рака мочевого пузыря, а также может быть обнаружена в почечной лоханке, мочеточнике и уретре.

«В мае 2016 г. Тецентрик стал первым препаратом более чем за 30 лет, который одобрен FDA для лечения больных с распространенным раком мочевого пузыря, – отметила доктор Sandra Horning, руководитель отдела разработки продуктов компании «Рош». – В настоящее время атезолизумаб доступен для большего количества пациентов с этим типом рака мочевого пузыря, особенно для тех, кто не может переносить химиотерапию на основе цисплатина в качестве первоначального лечения».

Одобрение FDA основано на результатах исследования II фазы IMvigor210.

Статус приоритетного рассмотрения предоставляется тем лекарственным средствам, использование которых, по мнению FDA, может обеспечить значительное повышение эффективности и безопасности лечения, профилактики или диагностики определенного заболевания.

Атезолизумаб одобрен FDA для лечения пациентов с местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых заболевание прогрессировало во время или после химиотерапии препаратами платины или ухудшилось после неоадъювантной или адъювантной химиотерапии препаратами платины, которую они получали в течение 12 мес. Положительное решение FDA относительно атезолизумаба основано на частоте ответа опухоли и длительности последнего.

Это третье одобрение для атезолизумаба в течение года. Данный препарат также одобрен для лечения больных с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), у которых заболевание прогрессировало во время или после платиносодержащей химиотерапии, а также после соответствующей одобренной FDA терапии, если опухоль ассоциируется с аномалиями генов *EGFR* или *ALK*.

Об исследовании IMvigor210

IMvigor210 – это открытое многоцентровое исследование II фазы, предметом которого была оценка эффективности и безопасности использования атезолизумаба в лечении пациентов с локально распространенной или метастатической уротелиальной карциномой независимо от экспрессии PD-L1. Пациенты в этом исследовании были включены в одну из двух когорт. Когорта 1, на результатах изучения которой будет основываться новое показание, состояла из тех пациентов, которые не могли получать химиотерапию на основе цисплатина в первой линии, не получали предшествующего лечения или у которых заболевание прогрессировало минимум через 12 мес после неоадъювантной или адъювантной химиотерапии. Когорта 2, результаты изучения которой послужили основой для ускоренного принятия FDA решения об одобрении атезолизумаба в мае 2016 г., включала тех пациентов, у которых заболевание прогрессировало во время или после предшествующей платиносодержащей химиотерапии или у которых отмечалось прогрессирование заболевания в течение 12 мес после неоадъювантной или адъювантной химиотерапии на основе препаратов платины. Первичной конечной точкой исследования была частота объективного ответа, вторичными конечными точками – продолжительность ответа, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования заболевания и безопасность применения.

В таблице приводится краткая информация об эффективности атезолизумаба в исследовании IMvigor210.

Наиболее распространенными побочными реакциями 3-4 степени (≥2%) в этом исследовании были: усталость (8%), инфекция мочевых путей (5%), анемия (7%), диарея (5%), повышение уровня креатинина (5%), кишечная непроходимость (частичная или полная), повышение уровня печеночного фермента аланинтрансаминазы (4%), гипонатриемия (15%), снижение аппетита (3%), сепсис (3%), почечная недостаточность и гипотония.

Таблица. **Эффективность атезолизумаба в исследовании IMvigor210**

	Все пациенты	Экспрессия PD-L1, подгруппы	
	n=119	Уровень экспрессии PD-L1 ОИК <5% (n=87)	Уровень экспрессии PD-L1 ОИК ≥5% (n=32)
Количество ответов	28	19	9
Уровень объективного ответа, % (95% ДИ)	23,5 (16,2-32,2)	21,8 (13,7-32,0)	28,1 (13,8-46,8)
Полный ответ, %	6,7	6,9	6,3
Частичный ответ, %	16,8	14,9	21,9
Медиана продолжительности ответа, мес (диапазон)	НД (3,7-16,6+)	НД (3,7-16,6+)	НД (8,1-15,6+)

НД – не достигнута; + обозначает цензурированное значение; ОИК – опухоль-инфильтрирующие иммунные клетки.

В настоящее время компания Genentech проводит подтверждающее исследование III фазы (IMvigor211), которое сравнивает атезолизумаб с химиотерапией у больных с определенным типом рака мочевого пузыря в качестве стартовой терапии, а также у пациентов, у которых заболевание прогрессировало на фоне как минимум одного из предшествующих режимов терапии, содержавшего препараты платины.

Сегодня атезолизумаб (Тецентрик) используется для лечения:

- **метастатической уротелиальной карциномы,** если:
  - пациенту не может быть назначена химиотерапия, содержащая цисплатин;
  - пациент получал платиносодержащую химиотерапию, которая оказалась неэффективной либо утратила свою эффективность;
- **метастатического немелкоклеточного рака легкого,** если:
  - пациент получал химиотерапию, содержащую платину, которая оказалась неэффективной либо утратила свою эффективность;
  - у пациентов опухоль ассоциируется с мутацией *EGFR* или *ALK* и они получали одобренную FDA терапию для НМРЛ с этими генетическими аномалиями, которая оказалась неэффективной либо утратила свою эффективность.

О препарате атезолизумаб (Тецентрик)

Атезолизумаб (Тецентрик) – моноклональное антитело, предназначенное для целенаправленного связывания с белком PD-L1 (лиганд запрограммированной клеточной смерти 1), который экспрессируется на опухолевых клетках и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль. Взаимодействие лиганда PD-L1 с PD-1 и B7.1, присутствующими на поверхности Т-лимфоцитов, приводит к подавлению активности Т-лимфоцитов. Блокируя это взаимодействие, атезолизумаб может активировать Т-лимфоциты, восстанавливая их способность эффективно обнаруживать и атаковать опухолевые клетки.

Источник: www.gene.com

Перевела с англ. ***Катерина Котенко***

Комбинация палбоциклиба и летрозола при распространенном раке молочной железы

Гормон-рецептор-позитивный рак молочной железы (РМЖ) – самый распространенный тип РМЖ, составляющий около 60-65% всех случаев. Более 50 лет лечение гормон-рецептор-позитивного РМЖ было направлено на эстроген-рецепторный сигнальный путь. Тем не менее в большинстве случаев развивается как первичная, так и вторичная резистентность к гормональной терапии, что требует новых подходов к лечению. Палбоциклиб – таргетный препарат, избирательно ингибирующий циклин-зависимые киназы CDK4 и CDK6, что приводит к восстановлению контроля клеточного цикла и подавлению роста злокачественных клеток у больных с эстроген-рецептор-позитивным/HER2-негативным РМЖ (ER+/HER2- РМЖ).

Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой большое семейство серин-треониновых киназ, которые играют важную роль в регуляции прогрессирования клеточного цикла. Взаимодействие циклина D с CDK4 и CDK6 облегчает гиперфосфорилирование продукта гена ретинобластомы (Rb), что приводит к клеточному прогрессированию от фазы G1 к S-фазе клеточного цикла. Альтерация в сигнальном пути циклин-D-CDK4/6-Rb, которая встречается при многих злокачественных образованиях и ассоциирована с эндокринной резистентностью при РМЖ, приводит к утрате регуляции контрольной точки Rb. Альтерации включают в себя циклин-D амплификацию, потерю или мутацию Rb, утрату негативных регуляторов, таких как p16.

Палбоциклиб является таргетным препаратом, который ингибирует CDK4 и CDK6. Данные доклинических исследований показали способность палбоциклиба ингибировать рост эстроген-позитивных злокачественных клеток при РМЖ, действуя синергически с антиэстрогенами и нивелируя эндокринную резистентность.

Эти данные послужили основанием для проведения рандомизированного исследования II фазы PALOMA-1, в котором эффективность палбоциклиба в комбинации с летрозолом сравнивалась с монотерапией летрозолом в первой линии терапии у женщин в постменопаузе с распространенным РМЖ, с экспрессией рецепторов эстрогенов в отсутствие экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста РМЖ.

По результатам исследования PALOMA-1 палбоциклиб в комбинации с летрозолом показал значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с монотерапией летрозолом, что дало основания Управлению по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США одобрить эту комбинацию к применению у пациенток с распространенным ER+/HER2- РМЖ.

PALOMA-2 – более крупное исследование – было разработано для подтверждения результатов PALOMA-1 и дальнейшей оценки безопасности и эффективности комбинации палбоциклиба и летрозола в качестве первой линии терапии у женщин в постменопаузе с распространенным ER+/HER2- РМЖ.

Дизайн исследования

В двойном слепом исследовании III фазы пациентки были рандомизированы в соотношении 2:1 на 2 группы, одна из которых получала палбоциклиб (125 мг/день перорально в течение 3 недель, 1 неделя перерыв) и летрозол (2,5 мг/день перорально постоянно), вторая – плацебо + летрозол. Пациентки были стратифицированы с учетом расположения опухоли, времени без прогрессирования от момента окончания неоадъювантой или адъювантной терапии, предшествующей гормонотерапии.

Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания в соответствии с критериями RECIST (версия 1.1), развития неприемлемых токсических эффектов или отказа от дальнейшего лечения.

Пациентки

В исследование были включены женщины с распространенным ER+/HER2- РМЖ, ранее не получавшие системную терапию. По возможности были получены свежие образцы биопсии рецидивирующих или метастатических опухолей. Статус HER2 определяли с использованием анализа, одобренного FDA. Критерием включения был период постменопаузы, а именно: предварительная двусторонняя овариэктомия, спонтанное прекращение менструаций в течение последних 12 мес и более, уровень фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола в постменопаузальных диапазонах. Были включены пациентки, получавшие адъювантную или неоадъювантную терапию нестероидными ингибиторами ароматазы, если болезнь не рецидивировала на фоне или в течение 12 мес после завершения лечения. Критериями включения также были адекватная функция органа, функциональный статус 0-2, возможность измерять очаги заболевания согласно критериям RECIST или только костные поражения.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой исследования был показатель ВБП, т.е. время от рандомизации до рентгенологически подтвержденного прогрессирования заболевания или смерти пациентки. Кроме того, оценивались общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО), объективный ответ, длительность ответа, уровень клинического ответа (полный ответ, частичный ответ, стабилизация болезни в течение ≥24 недель), фармакокинетика, биомаркеры, а также профиль безопасности препаратов.

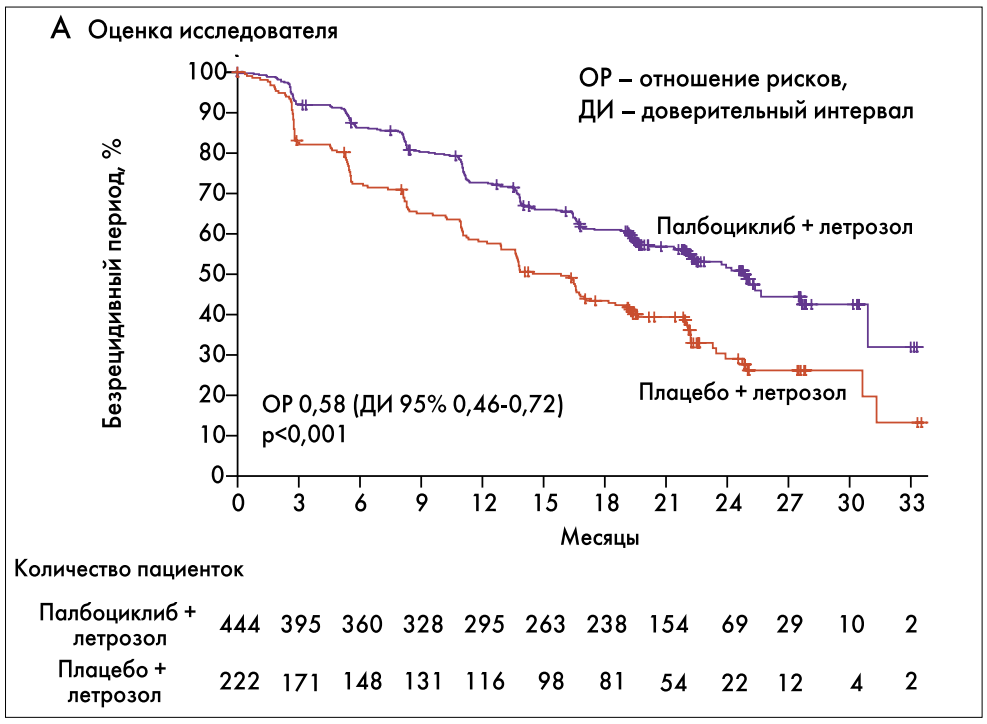
Результаты

С февраля 2013 по июль 2014 г. 666 женщин из 17 стран были отобраны для исследования и рандомизированы в соотношении 2:1 на группу палбоциклиб + летрозол (1-я группа, 444 пациентки) и группу плацебо + летрозол (2-я группа, 222 пациентки). На этапе рандомизации исследовательские группы были хорошо сбалансированы относительно базовых характеристик пациенток (табл. 1). Средний возраст составлял 62 года в 1-й группе и 61 – во 2-й. У 48,6% всех пациенток диагностировано висцеральное поражение, 62,8% получали системную терапию, у 37,2% недавно диагностировано прогрессирование заболевания, у 40,7% безрецидивный период составил >12 мес, а у 22,1% – <12 мес. Чуть меньше половины пациенток получили химиотерапию в качестве адъювантной или неоадъювантной терапии, а 56,3% из них ранее получали адъювантную гормональную терапию.

На момент проведения окончательного анализа (26 февраля 2016 г.) прогрессирование заболевания или смерть произошли в 331 случае, из них 43,7% – в 1-й группе и 61,7% – во 2-й. Продолжали терапию 44,8% пациенток в группе палбоциклиба и 27,5% – в группе плацебо. Доза палбоциклиба была снижена в соответствии с протоколом в 36% случаев в 1-й группе, тогда как во 2-й снижение дозы плацебо требовалось в 1,4% случаев. Основной причиной прекращения лечения было прогрессирование заболевания, которое произошло у 38,7 и 56,3% в 1-й и 2-й группах соответственно. Полное прекращение лечения в результате неблагоприятных явлений на фоне приема палбоциклиба или плацебо произошло у 7,4 и 4,5% пациенток в 1-й и 2-й группах соответственно.

Нежелательные явления

Наиболее частыми нежелательными явлениями в 1-й группе были нейтропения, лейкопения,



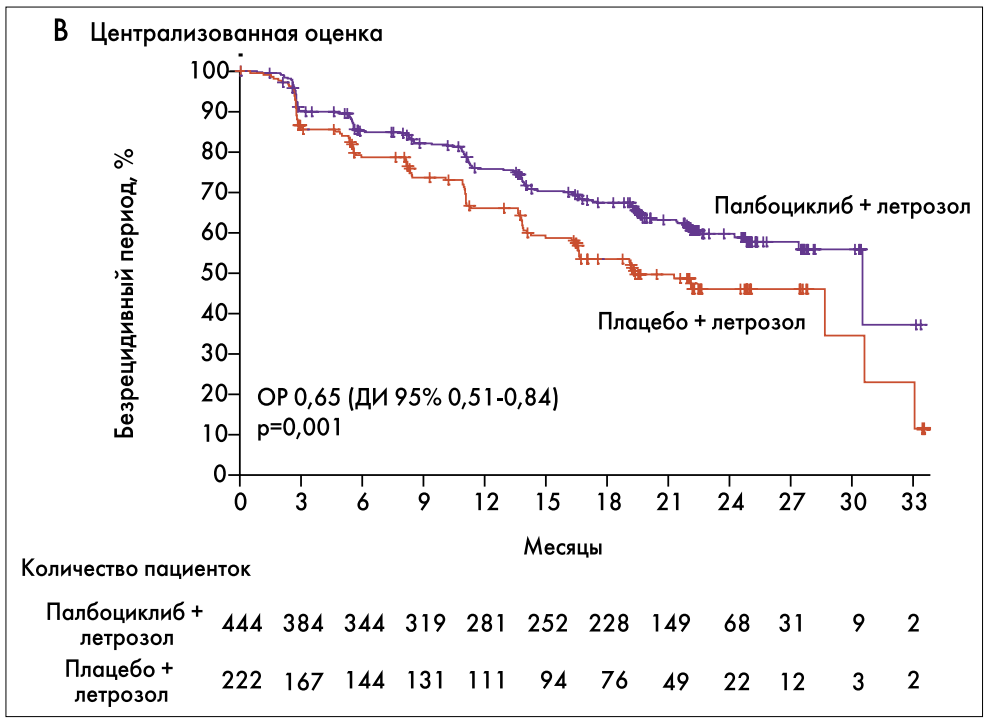


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования

A. Безрецидивный период, по оценке исследователей (первичный анализ); медиана ВБП 24,8 мес (ДИ 95% 22,1 — не определено) в группе палбоциклиб + летрозол и 14,5 мес (ДИ 95% 12,9-17,1) в группе плацебо + летрозол.

B. Показатели безрецидивной выживаемости по результатам независимого анализа; медиана ВБП 30,5 мес (ДИ 95% 24,7 – не определено) в группе палбоциклиб + летрозол и 19,3 мес (ДИ 95% 16,4-30,6) в группе плацебо + летрозол.

Таблица 1. **Демографические и клинические характеристики пациенток**[1]

Характеристики	Палбоциклиб + летрозол (1-я группа, n=444)	Плацебо + летрозол (2-я группа, n=222)
Возраст		
Средний возраст (диапазон)	62 (30-89)	61 (28-88)
<65 лет – n/%	263/59,2	141/63,5
≥65 лет – n/%	181/40,8	81/36,5
Расовая принадлежность, n/%[2]		
Европейцы	344/77,5	172/77,5
Азиаты	65/14,6	30/13,5
Афроамериканцы	8/1,8	3/1,4
Другие	27/6,1	17/7,7
Функциональный статус по шкале ECOG, n/%[3]		
0	257/57,9	102/45,9
1	178/40,1	117/52,7
2	9/2	3/1,4
Стадия заболевания при первоначальной постановке диагноза, n/%		
I	51/11,5	30/13,5
II	137/30,9	68/30,6
III	72/16,2	39/17,6
IV	138/31,1	72/32,4
Неизвестно	36/8,1	12/5,4
Другое или данные отсутствуют[4]	10/2,3	1/0,5
Тип рецидива, n/%		
Локорегионарный	2/0,5	2/0,9
Локальный	6/1,4	3/1,4
Регионарный	3/0,7	1/0,5
Отдаленный	294/66,2	145/65,3
Впервые выявленный	139/31,3	71/32
Безрецидивный период, n/%[5]		
Впервые выявленное метастазирование	167/37,6	81/36,5
≤12 мес	99/22,3	48/21,6
>12 мес	178/40,1	93/41,9
Очаги поражения, n/%		
Висцеральные	214/48,2	110/49,5
Невисцеральные	230/51,8	112/50,5
Только кости	103/23,2	48/21,6
Количество пораженных участков, n/%		
1	138/31,1	66/29,7
2	117/26,4	52/23,4
3	112/25,2	61/27,5
≥4	77/17,3	43/19,4
Ранее проводимая адъювантная или неоадъювантная терапия, n/%		
Химиотерапия	213/48	109/49,1
Неоадъювантная	54/12,2	32/14,4
Адъювантная	180/40,5	89/40,1
Адъювантная гормональная терапия[6]	249/56,1	126/56,8
Тамоксифен	209/47,1	98/44,1
Анастрозол	56/12,6	29/13,1
Летрозол	36/8,1	16/7,2
Экземестан	30/6,8	13/5,9
Гозерелин	5/1,1	6/2,7
Торемифен	7/1,6	1/0,5
Другое	3/0,7	4/1,8

[1] *Не было выявлено существенных различий в исходных характеристиках между двумя группами, за исключением показателей функционального статуса по шкале Восточной объединенной группы онкологов – ECOG (p=0,004). Некоторые данные не суммируются до 100% из-за округления.*
[2] *Расовая принадлежность определялась самими пациентками.*
[3] *Функциональный статус ECOG измеряется по пятибалльной шкале, 0 означает отсутствие симптомов, более высокие цифры указывают на уменьшение способности к самообслуживанию.*
[4] *«Другое» – это возможность выбора варианта ответа в форме клинического отчета, если ни один из доступных вариантов не приемлем; «данные отсутствуют» означает, что поле не было заполнено, потому что информация была недоступна.*
[5] *Безрецидивный период – время от завершения адъювантной или неоадъювантной терапии до возникновения рецидива. Впервые выявленное метастазирование (именуемое в протоколе de novo metastatic) относится к пациенткам, которые не получали какой-либо предшествующей системной терапии, и определение безрецидивного периода было невозможным.*
[6] *Пациентки, которые получали анастрозол или летрозол в качестве компонента адъювантной или неоадъювантной терапии, были исключены из исследования, если у них заболевание прогрессировало на фоне приема или в течение 12 мес после завершения терапии.*

Таблица 2. **Нежелательные явления, имевшие место по крайней мере у 10% пациенток**

Нежелательные явления	Палбоциклиб + летрозол (1-я группа, n=444)			Плацебо + летрозол (2-я группа, n=222)[1]		
	Степени тяжести			Степени тяжести		
	любая	3	4[2]	любая	3	4
Количество пациенток, n/%						
Любое нежелательное явление	439/98,9	276/62,2	60/13,5	212/95,5	49/22,1	5/2,3
Нейтропения[3]	353/79,5	249/56,1	46/10,4	14/6,3	2/0,9	1/0,5
Лейкопения[4]	173/39	107/24,1	3/0,7	5/2,3	0	0
Утомляемость	166/37,4	8/1,8	0	61/27,5	1/0,5	0
Тошнота	156/35,1	1/0,2	0	58/26,1	4/1,8	0
Артралгия	148/33,3	3/0,7	0	75/33,8	1/0,5	0
Алопеция[5]	146/32,9	0	0	35/15,8	0	0
Диарея	116/26,1	6/1,4	0	43/19,4	3/1,4	0
Кашель	111/25	0	0	42/18,9	0	0
Анемия[6]	107/24,1	23/5,2	1/0,2	20/9	4/1,8	0
Боль в спине	96/21,6	6/1,4	0	48/21,6	0	0
Головная боль	95/21,4	1/0,2	0	58/26,1	4/1,8	0
Приливы	93/20,9	0	0	68/30,6	0	0
Запор	86/19,4	2/0,5	0	34/15,3	1/0,5	0
Сыпь[7]	79/17,8	4/0,9	0	26/11,7	1/0,5	0
Астения	75/16,9	10/2,3	0	26/11,7	0	0
Тромбоцитопения[8]	69/15,5	6/1,4	1/0,2	3/1,4	0	0
Рвота	69/15,5	2/0,5	0	37/16,7	3/1,4	0
Боль в конечностях	68/15,3	1/0,2	0	39/17,6	3/1,4	0
Стоматит	68/15,3	1/0,2	0	13/5,9	0	0
Сниженный аппетит	66/14,9	3/0,7	0	20/9	0	0
Одышка	66/14,9	5/1,1	0	30/13,5	3/1,4	0
Бессонница	66/14,9	0	0	26/11,7	0	0
Головокружение	63/14,2	2/0,5	0	33/14,9	0	0
Назофарингит	62/14	0	0	22/9,9	0	0
Инфекция верхних дыхательных путей	59/13,3	0	0	25/11,3	0	0
Сухость кожи	55/12,4	0	0	13/5,9	0	0
Пирексия	55/12,4	0	0	19/8,6	0	0
Миалгия	53/11,9	0	0	20/9	0	0
Инфекция мочевыводящих путей	53/11,9	5/1,1	0	17/7,7	0	0
Боль в животе	50/11,3	4/0,9	0	12/5,4	0	0
Периферический отек	50/11,3	0	0	14/6,3	0	0
Дисгевзия	45/10,1	0	0	11/5	0	0
Диспепсия	41/9,2	0	0	27/12,2	1/0,5	0
Тревога	36/8,1	0	0	25/11,3	0	0

[1] *Во 2-й группе произошел 1 летальный случай вторично по отношению к инфекции нижних дыхательных путей и легочной эмболии. Считается, что это связано с лечением.*
[2] *Нежелательные явления 4 степени в 1-й группе, о которых сообщалось, но которые не были внесены: повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня креатинина, фебрильная нейтропения, легочная эмболия, острая почечная недостаточность, гиперурикемия, острый панкреатит, патологический перелом, перикардиальный выпот, сепсис, повышенный уровень амилазы, стеноз аортального клапана, отек легких, стафилококковая бактериемия, ишемический инсульт, уросепсис и повышенный уровень липазы. Эти явления (за исключением повышенного уровня липазы, о котором сообщалось в двух случаях) регистрировались у каждой пациентки.*
[3] *Нейтропения была классифицирована в соответствии с медицинским словарем для регуляторной деятельности (МСРД), предпочтительные термины: нейтропения и уменьшение количества нейтрофилов. Фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 1,8% пациенток 1-й группы и не наблюдалась во 2-й.*
[4] *Лейкопения была классифицирована в соответствии с МСРД, предпочтительные термины: лейкопения и уменьшение количества лейкоцитов.*
[5] *В 1-й группе у 30,2% пациенток была алопеция 1 степени тяжести, у 2,7% – 2. Во 2-й группе у 14,9% больных была алопеция 1 степени, у 0,9% – 2.*
[6] *Анемия была классифицирована в соответствии с МСРД, предпочтительные термины: анемия, уменьшение гематокрита и гемоглобина.*
[7] *Сыпь была классифицирована в соответствии с МСРД и включает в себя дерматит, угревую, эритематозную, макулопапулезную сыпь, папулы, зуд и токсическую эритему.*
[8] *Тромбоцитопения была классифицирована в соответствии с МСРД, предпочтительные термины: снижение количества тромбоцитов и тромбоцитопения.*

Таблица 3. **Наилучший показатель общего ответа, исходя из распределения по группам на этапе рандомизации**

Переменные	Палбоциклиб + летрозол (1-я группа, n=444)	Плацебо + летрозол (2-я группа, n=222)	Отношение шансов	Значение p
Все рандомизированные пациентки	444	222		
Частота объективного ответа, %/ДИ 95%[1]	42,1/37,5-46,9	34,7/28,4-41,3	1,40/0,98-2,01	0,06
Частота клинического ответа, %/ДИ 95%[2]	84,9/81,2-88,1	70,3/63,8-76,2	2,39/1,58-3,59	<0,001
Медиана продолжительности ответа, мес/ДИ 95%	22,5/19,8-28,0	16,8/14,2-28,5[3]		
Пациентки с измеряемыми очагами заболевания[4]	338	171		
Частота объективного ответа, %/ДИ 95%[1]	55,3/49,9-60,7	44,4/36,9-52,2	1,55/1,05-2,28	0,03
Частота клинического ответа, %/ДИ 95%[2]	84,3/80-88	70,8/63,3-77,5	2,23/1,39-3,56	<0,001
Медиана продолжительности ответа, мес/ДИ 95%	22,5/19,8-28,0	16,8/15,4-28,5		

[1] *Уровень объективного ответа определялся как процент пациенток, у которых был подтвержден полный или частичный ответ.*
[2] *Коэффициент клинической эффективности ответа определялся как процент пациенток, у которых был подтвержден полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания в течение ≥24 недель.*
[3] *Вначале в исследование была включена одна пациентка с поражением костей. У остальных пациенток были измеряемые очаги заболевания.*
[4] *Измерение очагов проводилось в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST), версия 1.1.*

Продолжение на стр. 42.

Комбинация палбоциклиба и летрозола при распространенном раке молочной железы

Продолжение. Начало на стр. 40.

утомляемость, тошнота, артралгия и алопеция (табл. 2). За исключением случаев нейтропении и лейкопении, у 57% пациенток наблюдались неблагоприятные события с максимальной степенью тяжести 1 или 2 и 39,2% сообщили о событиях 3 или выше степени. Гематологические побочные эффекты включали в себя нейтропению (79,5 и 6,3% пациенток в 1-й и 2-й группе соответственно), лейкопению (39 и 2,3%), анемию (24,1 и 9%) и тромбоцитопению (15,5 и 1,4%). Гематологические нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести: нейтропения (66,5 против 1,4%), лейкопения (24,8 против 0%), анемия (5,4 против 1,8%) и тромбоцитопения (1,6 против 0%).

Фебрильная нейтропения 3 или 4 степени тяжести наблюдалась у 1,8% в 1-й группе, тогда как во 2-й не было отмечено ни одного случая. Наиболее частыми негематологическими побочными эффектами были утомляемость (37,4 против 27,5%), тошнота (35,1 против 26,1%) и артралгия (33,3 против 33,8%). У пациенток 1-й группы отмечалась более высокая, чем во 2-й, частота возникновения алопеции 1 степени (30,2 против 14,9%). Другие неблагоприятные события, частота которых также была выше в 1-й группе, – диарея (26,1 против 19,4%), кашель (25 против 18,9%) и стоматит (15,3 против 5,9%). Частота возникновения головной боли, так же, как и частота приливов, в 1-й группе были ниже, чем во 2-й (21,4 против 26,1% и 20,9 против 30,6% соответственно). Более чем у 2,5% пациенток 1-й группы не наблюдалось негематологических событий 3 или 4 степени.

В целом серьезные побочные эффекты наблюдались у 19,6% пациенток 1-й группы и у 12,6% – 2-й. Тяжелая фебрильная нейтропения была зарегистрирована только у больных, получавших палбоциклиб + летрозол (1,6%). Легочная эмболия произошла у 0,9% пациенток 1-й группы и у 1,4% – 2-й. Смертельный исход наступил в 10 случаях в группе палбоциклиб + летрозол (2,3%) и в 4 случаях – в группе плацебо + летрозол (1,8%). Одна смерть во 2-й группе была связана с режимом исследования.

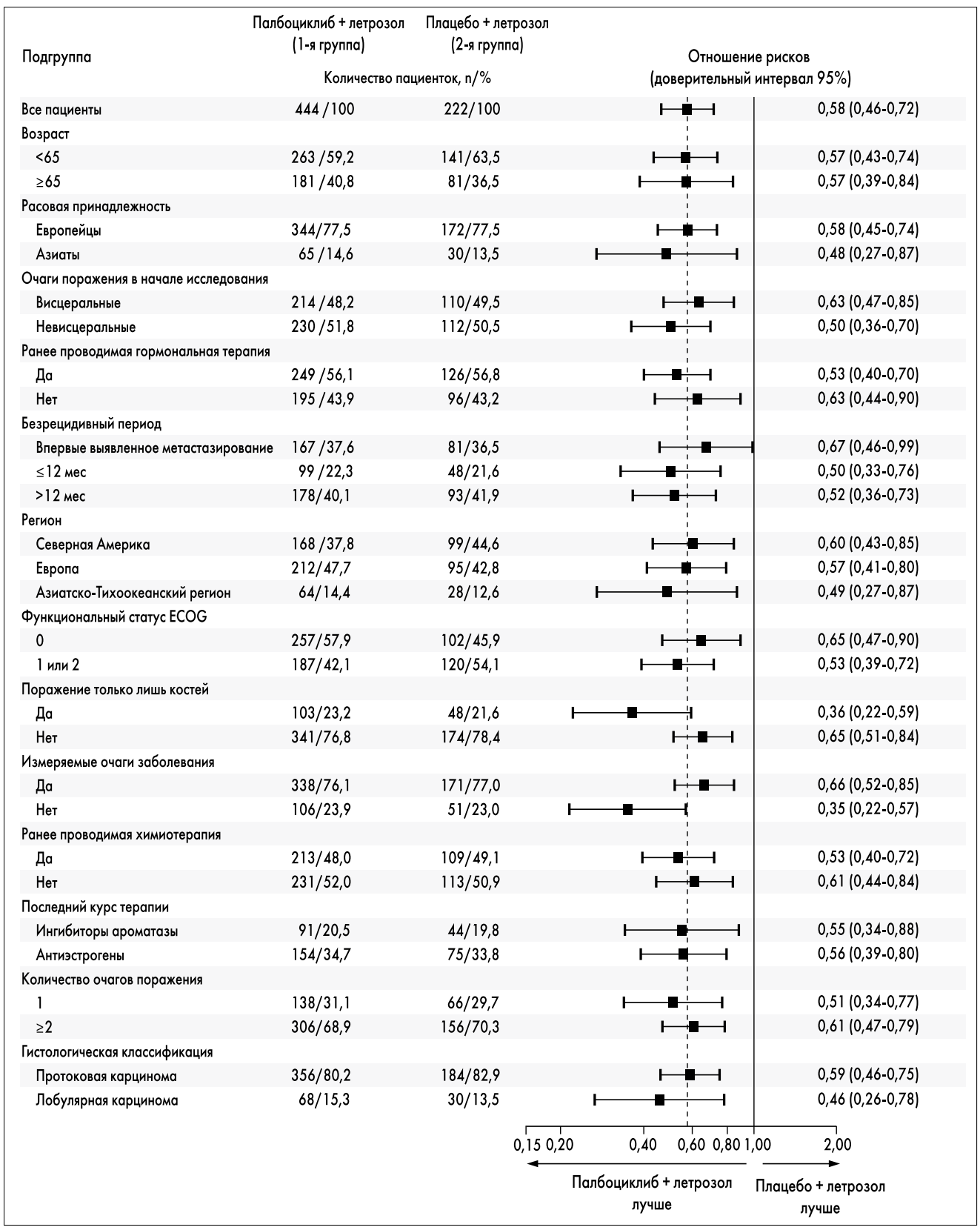


Рис. 2. Анализ ВБП в подгруппах

Показано отношение рисков (ДИ 95%) при прогрессировании заболевания или смерти в различных подгруппах. Впервые выявленное метастазирование, именуемое в протоколе «*de novo metastatic*», относится к пациенткам, которые не получали какой-либо предшествующей системной терапии, вследствие чего было невозможно определить безрецидивный период. Функциональный статус ECOG измеряется по пятибалльной шкале, 0 означает отсутствие симптомов, более высокие цифры указывают на снижение способности к самообслуживанию. Протоковая карцинома включает в себя диффузную аденокарциному, смешанную аденокарциному, аденокарциному и собственно протоковую карциному.
Данные о пациентках с различными гистологическими особенностями не приводятся из-за небольшого размера выборки.

Эффективность комбинации палбоциклиба и летрозола

В исследовании PALOMA-2 была достигнута первичная конечная точка, по результатам исследования медиана ВБП составила 24,8 мес (палбоциклиб + летрозол) и 14,5 мес (плацебо + летрозол), что также подтвердилось результатами независимого наблюдения. Медиана продолжительности наблюдения составила 23 мес (рис. 1.)

Анализ ВБП в подгруппах по факторам стратификации и другим исходным характеристикам подтвердил эффективность комбинации палбоциклиба и летрозола во всех подгруппах.

В анализ были включены пациентки с поражением (48,2% в 1-й группе против 49,5% во 2-й) и без поражения висцеральных органов (51,8 против 50,5%); пациентки, ранее получавшие гормональную терапию (56,1 против 56,8%), и те, которые ранее ее не получали (43,9 против 43,2%). Риск прогрессирования заболевания или смерти был также ниже в 1-й группе среди пациенток, у которых безрецидивный период составлял <12 мес (22,3 против 21,6%) и при безрецидивном периоде >12 мес (40,1 против 41,9%). В подгруппе пациенток с недавним метастазированием риск прогрессирования заболевания или смерти был ниже в 1-й группе: 37,6 против 36,5% (рис. 2).

Показатель ЧОО был также выше в группе больных, получавших палбоциклиб + летрозол (42,1 против 34,7%), и среди пациенток с измеряемыми очагами заболевания согласно критериям RECIST (55,3 против 44,4% соответственно). Показатель частоты клинического ответа составил 84,9 и 70,3% в 1-й и 2-й группах соответственно (табл. 3).

Это подтверждает эффективность и безопасность комбинации палбоциклиба и летрозола в качестве первой линии терапии у женщин в постменопаузе с распространенным ER-позитивным РМЖ. Установлено также, что эффективность данной комбинации не зависит от возраста, общего состояния, распространенности заболевания, предшествующей химио- или гормональной терапии, длительности безрецидивного периода после адъювантной терапии или гистологического подтипа.

Таким образом, исследование PALOMA-2 подтверждает полученные ранее данные о том, что палбоциклиб в сочетании с летрозолом приводит к значительному увеличению ВБП в сравнении с монотерапией летрозолом у женщин в постменопаузальном периоде с ER+/HER2- РМЖ, а ингибирование CDK4 и CDK6 эффективно в терапии первой линии. Применение этой комбинации в схемах клинических исследований может способствовать значительному улучшению результатов лечения пациенток с РМЖ.

Перевела с англ. ***Екатерина Марушко***

Статья печатается в сокращении.

Finn R. S., Martin M., Rugo H.S. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer, The New England Journal of Medicine, 2016.

WUKIBR0317010

Напечатано при поддержке Pfizer. H.C.P Corporation

ПРОРИВ
У ЛІКУВАННІ РМЗ[‡2]

ЗАРЕЄСТРОВАНО
В УКРАЇНІ[5,6]

ІБРАНС
палбоцикліб

ЗМІНЮЄ СТАНДАРТИ*

ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З МЕТАСТАТИЧНИМ HR+/HER2- РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ[1]

✓ **ІБРАНС + летрозол демонструє >2 років медіани ВБП у першій лінії терапії[3]**

✓ **ІБРАНС + фулвестрант подвоює медіану ВБП у другій лінії терапії[4]**

мРМЗ - метастатичний рак молочної залози
HR - рецептор гормону
HER2 - рецептор епідермального фактора росту людини 2
‡мається на увазі лікування ER+/HER2- мРМЗ
*мається на увазі внесення препарату Ібранс (палбоцикліб) до рекомендацій NCCN v1 2017 з присвоєнням «Категорії 1» рекомендацій[1]
ВБП – виживаність без прогресії

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 1; 2017. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf from 27.03.2017. **2.** The U.S. Food and Drug Administration News Release. Available at: https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm432871.htm from 22.03.2017. **3.** Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1925-36. **4.** Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17:425–39. **5.** Наказ МОЗ України від 23.01.2017 № 54. Available at: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170123_54.html from 06.04.2017. 6. Додаток 1 до Наказу МОЗ України від 23.01.2017 № 54. Available at: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170123_54.html from 06.04.2017.

ІБРАНС (IBRANCE®) - 1 капсула містить 75 мг, 100 мг або 125 мг палбоциклібу.

Коротка інструкція для медичного застосування.

Покази до застосування. ІБРАНС показаний для лікування гормон-рецептор-позитивного (HR-позитивного), негативного за рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2) поширеного або метастатичного раку молочної залози в комбінації з: летрозолом як початкова гормональна терапія у жінок у постменопаузі; фулвестрантом у жінок з прогресуванням захворювання після ендокринної терапії. Показання до застосування в комбінації з летрозолом затверджено відповідно до прискореної процедури затвердження на підставі показника виживаності без прогресування захворювання. Повна процедура затвердження для цього показання можлива тільки за умови перевірки та опису клінічної користі у підтверджувальному випробуванні. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза препарату ІБРАНС становить 1 капсула по 125 мг, що застосовується перорально 1 раз на добу протягом 21 дня поспіль із подальшою 7-денною перервою, щоб утворити повний цикл з 28 днів. ІБРАНС необхідно приймати з їжею. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза летрозолу становить 2,5 мг 1 раз на добу безперервно протягом циклу з 28 днів. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування летрозолу. При одночасному застосуванні з палбоциклібом рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг, яку застосовують в 1-й, 15-й, 29-й день лікування, а потім 1 раз на місяць. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування фулвестранту. Пацієнтам слід рекомендувати приймати дозу ІБРАНСу приблизно в один і той самий час кожен день. Якщо пацієнта знудило або він пропустив дозу, додаткову дозу приймати не потрібно. Наступну призначену дозу слід прийняти у звичайний час. Капсули ІБРАНС слід ковтати цілими (не розжовуючи, не ламаючи та не відкриваючи їх перед проковтуванням). Не слід приймати капсули, якщо вони зламані, тріснуті або мають інші пошкодження. Жінки в перед/перименопаузному періоді, які отримують лікування комбінацією препарату ІБРАНС та фулвестранту, повинні отримувати агоністи рилізинг-фактора лютеїнізуючого гормону відповідно до поточних стандартів клінічної практики. До початку лікування препаратом ІБРАНС та на початку кожного циклу, а також на 14-й день перших 2 циклів та у разі клінічної потреби необхідний загальний аналіз крові. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A та розглянути альтернативні лікарські засоби для одночасного застосування, які не пригнічують або мінімально пригнічують CYP3A. Якщо пацієнту необхідно одночасно застосовувати потужний інгібітор CYP3A, дозу препарату ІБРАНС слід знизити до 75 мг один раз на добу. Якщо застосування потужного інгібітору припиняється, дозу препарату ІБРАНС необхідно підвищити (по закінченню 3–5 періодів напіврозпаду інгібітору) до дози, яка застосовувалася до початку застосування потужного інгібітору CYP3A. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Протипокази:** Відсутні. **Побічна дія:** Найбільш поширеними побічними реакціями (частота виникнення ≥10 %) будь-якого ступеня, про які повідомлялося, у групі пацієнтів, які отримували препарат ІБРАНС з летрозолом, були нейтропенія, лейкопенія, втомлюваність, анемія, інфекції верхніх дихальних шляхів, нудота, стоматит, алопеція, діарея, тромбоцитопенія, зниження апетиту, блювання, астенія, периферична нейропатія і носова кровотеча. Найбільш поширені побічні реакції (≥ 10 %) будь-якого ступеня, що були зареєстровані у пацієнтів, які приймали препарат ІБРАНС та фулвестрант, включали нейтропенію, лейкопенію, інфекції, підвищену втомлюваність, нудоту, анемію, стоматит, головний біль, діарею, тромбоцитопенію, запор, блювання, алопецію, висипання, зниження апетиту та пірексію. *Діти*. Безпека та ефективність застосування препарату ІБРАНС дітям не досліджувалися. *Застосування у період вагітності або годування груддю*. Дані щодо застосування вагітним жінкам відсутні, тому ризики, пов'язані із застосуванням препарату, невідомі. Жінкам репродуктивного віку необхідно рекомендувати застосовувати ефективні засоби контрацепції в період лікування препаратом ІБРАНС та щонайменше протягом 3 тижнів після прийому останньої дози. Через можливу генотоксичність слід порадити пацієнтам-чоловікам, використовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування препаратом ІБРАНС та протягом як мінімум 3 тижнів після застосування останньої дози. Інформація щодо наявності палбоциклібу в грудному молоці людини, впливу препарату на вироблення молока та на немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, відсутня. З огляду на потенційний ризик виникнення тяжких побічних реакцій у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, жінкам слід рекомендувати припинити годування груддю під час лікування препаратом ІБРАНС та протягом 3 тижнів після застосування останньої дози. **Особливості застосування:** Нейтропенія була найбільш поширеною побічною реакцією в Дослідженні 1(Комбінована терапія препаратом ІБРАНС та летрозолом) (75 %) та Дослідженні 2(Комбінована терапія препаратом ІБРАНС та фулвестрантом)(83%). Необхідний загальний аналіз крові перед лікуванням препаратом ІБРАНС та на початку кожного циклу, а також на 14-й день перших 2 циклів та якщо існують клінічні показання. У разі якщо розвинулася нейтропенія ступеня 3 або 4, рекомендується тимчасове припинення застосування, зниження дози або відкладення початку циклу лікування. Фебрильна нейтропенія була зареєстрована приблизно у 1 % пацієнтів, які отримували препарат ІБРАНС. У Дослідженні 2 був зареєстрований один летальний випадок, спричинений нейтропенічним сепсисом. Лікарі повинні інформувати пацієнтів про необхідність негайного повідомлення про будь-які випадки лихоманки. У Дослідженні 1 щодо тромбоемболії легеневої артерії частіше повідомлялось у пацієнтів, які отримували лікування препаратом ІБРАНС та летрозолом (5 %), та у пацієнтів, які отримували лікування препаратом ІБРАНС та фулвестрантом в Дослідженні 2 (1 %), порівняно з відсутністю випадків у пацієнтів, які отримували монотерапію летрозолом або комбінацію фулвестранту та плацебо. Необхідно контролювати наявність симптомів тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів та призначати відповідне лікування. Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Палбоцикліб метаболізується головним чином за допомогою CYP3A та ферменту сульфотрансферази SULT2A1. In vivo палбоцикліб є інгібітором CYP3A, активність якого змінюється у часі. In vitro палбоцикліб не є інгібітором CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, та 2D6, не є індуктором CYP1A2, 2B6, 2C8 та 3A4 у клінічно значущих концентраціях. Слід уникати одночасного застосування з потужними інгібіторами CYP3A (наприклад з кларитроміцином, індинавіром, ітраконазолом, кетоконазолом, лопінавіром/ритонавіром, саквінавіром, телапревіром, телітроміцином та вориконазолом). Під час лікування препаратом ІБРАНС слід уникати вживання грейпфрутів або грейпфрутового соку. Слід уникати одночасного застосування з потужними індукторами CYP3A (наприклад з фенітоїном, рифампіном, карбамазепіном, ензалутамідом та звіробоєм продірявленим). **Фармакологічні властивості:** Палбоцикліб є інгібітором циклінзалежної кінази 4 та 6. Циклін D1 та циклін-залежні кінази 4 і 6 є компонентами низхідних сигнальних шляхів, які активують клітинну проліферацію. **Категорія відпуску:** За рецептом. Реєстраційні свідоцтва № UA/15747/01/01, UA/15747/01/02, UA/15747/01/03, Наказ МОЗ № 54 від 23.01.2017.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюджування на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.
Перед застосуванням препарата необхідно ознайомитись з повною інструкцією.

Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
03680, м. Київ вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50
www.pfizer.com

Pfizer Oncology

И.В. Литвин, зав. отделением химиотерапии, **А.В. Хоменко**, к. мед. н., зав. отделением хирургии № 3;
Н.Г. Звонарева, **М.Ю. Басараб**, отделение химиотерапии КУ «Клинический онкологический диспансер» Днепропетровского областного совета»;
Т.Е. Тетерядченко, зав. отделом онкопатологии Областного патологоанатомического бюро, г. Днепр

Роль современных методов обследования в диагностике опухолевых заболеваний. Клинический случай полинеоплазии

Исследование ПЭТ-КТ – современный и эффективный метод диагностики онкологических заболеваний, сочетающий позитронно-эмиссионную (ПЭТ) и компьютерную томографию (КТ). Он уникален своей способностью на молекулярном уровне оценивать интенсивность обмена веществ в тканях организма. Для злокачественных опухолевых клеток этот показатель гораздо выше, чем для здоровых, потому их скопления мельчайших размеров легко обнаруживаются.

На практике данный метод наиболее широко используется в диагностике онкологических заболеваний. С помощью ПЭТ можно с высокой достоверностью диагностировать опухоли размерами >1 см, которые не имеют каких-либо клинических проявлений, а также дифференцировать доброкачественные опухоли от злокачественных. Эти сведения критически важны при уточняющей диагностике злокачественного новообразования, планировании операции, лучевой или химиотерапии, контроле эффективности лечения.

Первично-множественные злокачественные опухоли (полинеоплазия) занимают особое место в клинической онкологии, их своевременная диагностика имеет большое значение.

Данный клинический случай демонстрирует сочетание классической лимфомы Ходжкина (вариант, богатый лимфоцитами) с аденокарциномой слизистой желудка, которая была выявлена благодаря проведению ПЭТ-КТ.

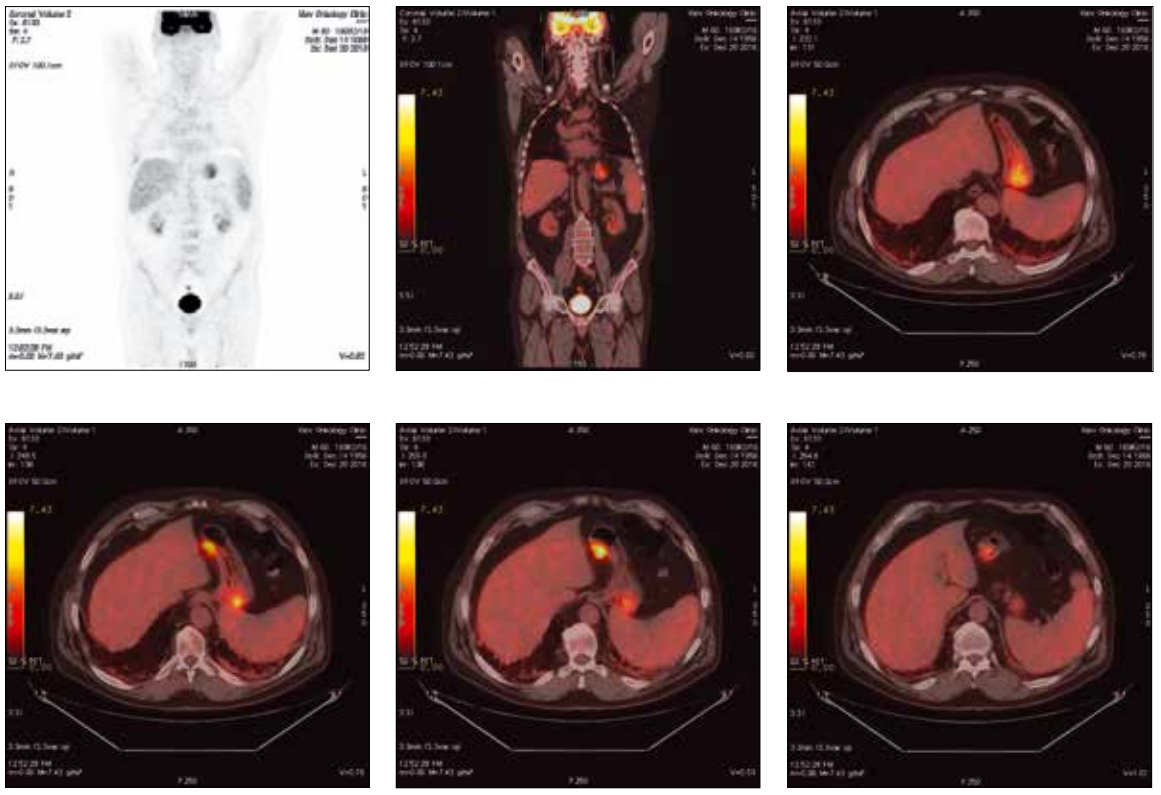


Рис. На снимках ПЭТ -КТ в проекции дна желудка и в пилорическом отделе желудка по малой кривизне определяются признаки патологического накопления радиофармпрепарата

Клинический случай

Пациент Д., 59 лет, обратился за медицинской помощью в КУ «Клинический онкологический диспансер» Днепропетровского областного совета» (КОД) в мае 2016 г. с жалобами на повышенную утомляемость, наличие образования в левом подреберье, ощущение тяжести, боль в левом подреберье.

Из анамнеза заболевания: считает себя больным с мая 2016 г., когда впервые отметил вышеперечисленные жалобы.

06.05.2016 пациенту проведена КТ органов грудной полости (ОГП), брюшной полости (ОБП) и малого таза (ОМТ). В средостении определяется множество увеличенных лимфоузлов всех групп от 5 до 18 мм; селезенка увеличена в размерах, структура неоднородна за счет множества разнокалиберных образований; определяется множество парааортальных, межаортокавальных, подвздошных, внутренних паховых лимфоузлов от 5 до 30 мм. Заключение: лимфаденопатия, очаговое поражение селезенки.

Объективно: функциональный статус по ECOG 1.B, симптомы отсутствуют. В надключичной области слева пальпируется увеличенный лимфоузел до 1,5 см. В левом подреберье определяется увеличенная селезенка +2+3 см, плотная, безболезненная. В остальном без особенностей.

Лабораторно: уровень Hb 122 г/л, СОЭ 11 мм/ч; остальные показатели в пределах референтных значений.

17.05.2016 произведена биопсия надключичного лимфоузла слева. Патогистологическое заключение (ПГЗ) № 29830-5 от 23.05.2016: классическая лимфома Ходжкина. Иммуногистохимическое исследование от 02.06.2016: классическая лимфома Ходжкина, вариант, богатый лимфоцитами.

08.06.2016 произведена стернальная пункция. Миелограмма № 28 от 15.06.2016 – костномозговой пунктат нормоклеточный.

Мультидисциплинарным консилиумом КОД пациенту поставлен диагноз: лимфома Ходжкина, ст. IIIAaS, рекомендовано проведение цикловой полихимиотерапии (ПХТ), лучевой терапии по показаниям (при наличии остаточных опухолей).

С июня 2016 по ноябрь 2016 г. пациент получил 6 курсов ПХТ по схеме ABVD с эффектом полного регресса всех очагов заболевания клинически по данным контрольной КТ ОГП, ОБП, ОМТ.

Для принятия решения о дальнейшей тактике лечения пациенту рекомендовано проведение ПЭТ-КТ.

20.12.2016 в г. Киеве проведена ПЭТ-КТ: в проекции дна желудка определяются признаки патологического накопления радиофармпрепарата (РФП), метаболические размеры 35 х 32 мм. В пилорическом отделе желудка по малой кривизне определяется утолщение стенки с участками фиксации РФП высокой интенсивности метаболическим размером 25 х 23 мм. В корне левого легкого визуализируется дольковый л/у с патологическим накоплением РФП (реактивные изменения на фоне воспалительных изменений в паренхиме обоих легких). Визуализируются аметаболические медиастинальные, забрюшинные, подвздошные лимфоузлы, что соответствует метаболическому регрессу на фоне проведенного лечения (рис.).

Пациенту рекомендовано дообследование в объеме эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) с биопсией подозрительных очагов.

20.01.2016 произведена ЭФГДС: в области угла желудка по передней стенке и большой кривизне эрозированная поверхность с неровными, но четко очерченными краями диаметром более 3 см и ярко-красными грануляционными очагами, взята биопсия № 1 (№ 362-66); в привратнике по малой кривизне и большой кривизне два небольших образования на широком основании, взята биопсия № 2 (367-70). Заключение: подозрение на рак желудка.

ПГЗ № 362-366 от 26.01.17 – высокодифференцированная аденокарцинома слизистой желудка с инвазией в собственной и мышечной пластинках слизистой оболочки, ПГЗ № 367-70 – гипертрофическая гастропатия мукозного типа на фоне хронического гастрита.

01.02.2017 пациент прооперирован в обьеме субтотальной дистальной резекции желудка с впередиободочным гастроеюноанастомозом, межкишечным соустьем по Брауну.

ПГЗ № 3375-407 от 08.02.2017 – высокодифференцированная аденокарцинома слизистой желудка с изьязвлением, глубоким ростом в мышечный слой; тубулярные аденомы слизистой желудка с умеренной дисплазией железистого эпителия, кишечной метаплазией. В перигастральных лимфоузлах, сальнике, по линиям отсечения желудка элементов опухолевого роста не обнаружено.

09.02.2017 проведен осмотр пациента мультидисциплинарной комиссией КОД. Окончательный диагноз: карцинома желудка, pT2pN0M0 ст. I B. Рекомендовано динамическое наблюдение.

В дальнейшем планируется проведение контрольной КТ ОГП, ОБП, ОМТ каждые 3 мес в течение первого года наблюдения, ЭФГДС каждые 6 мес. Проведение контрольной КТ запланировано на 20.04.2017.

Данный клинический случай подтверждает актуальность и целесообразность использования ПЭТ -КТ при обследовании онкологических больных.

Неоадъювантная терапия рака молочной железы на ранней стадии: клинические возможности пертузумаба

Рак молочной железы (РМЖ) остается серьезной проблемой во всем мире. Это гетерогенное заболевание является второй ведущей причиной смерти от рака у женщин. Хотя первоначально HER2-позитивный (HER2+) РМЖ считался агрессивной формой заболевания, клинический его профиль фактически трансформировался после одобрения анти-HER2 препаратов. Пертузумаб – новое моноклональное антитело, которое прицельно воздействует на внеклеточный домен димеризации рецептора HER2. Это также первый препарат, получивший ускоренное одобрение Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для использования в неоадъювантном режиме при ранних стадиях HER2+ РМЖ. В обзоре рассмотрены молекулярные и клеточные факторы, участвующие в патофизиологии HER2 РМЖ, а также обобщены знаковые доклинические и клинические данные, лежащие в основе одобрения и применения пертузумаба в неоадъювантной терапии.

Известно по меньшей мере 5 подтипов РМЖ, имеющих разные геномные профили. Примерно в 20% всех случаев РМЖ определяется HER2+ статус, характеризующийся чрезмерной экспрессией HER2 – рецепторной тирозинкиназы (PTK) семейства рецепторов эпидермального фактора роста, которая имеет молекулярную массу 185 кДа, кодируется 17а хромосомой человека и обусловливает аберрантную пролиферацию и выживание раковых клеток.

Подтип HER2+ РМЖ считается одним из наиболее агрессивных, что связано с избыточной активацией HER2 и соответствующей сигнальной системы. Тем не менее с появлением методов лечения, направленного на HER2, этот подтип рака поддается как неоадъювантной, так и адъювантной терапии. Действительно, первое клиническое исследование, посвященное изучению комбинированного применения анти-HER2 препарата трастузумаба в сочетании с химиотерапией (ХТ), показало увеличение общей выживаемости (ОВ) у пациенток с метастатическим HER2+ РМЖ. Аналогичным образом, применение трастузумаба у пациенток с ранней стадией местнораспространенного HER2+ РМЖ позволило увеличить их выживаемость, произведя революцию в терапии больных с данным подтипом РМЖ как в адъювантном, так и в неоадъювантном режимах.

Несмотря на клиническую эффективность трастузумаба, у пациенток отмечается склонность к развитию резистентности к этому препарату, что обусловило необходимость дальнейшего поиска и разработки новых лекарственных средств. Пертузумаб – гуманизированное моноклональное антитело, представляет собой анти-HER2 препарат второго поколения, который связывает HER2 и предотвращает его димеризацию, приводя к инактивации онкогенных сигнальных систем.

HER2 (или ErbB2) относится к семейству рецептора эпидермального фактора роста, которое также включает EGFR (еще известный как HER1, или ErbB1), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4) (рис. 1). Избыточная экспрессия HER2 при РМЖ в основном объясняется амплификацией генов, однако нарушение регуляции экспрессии или активности многочисленных транскрипционных факторов, регулирующих синтез матричной РНК HER2, может приводить к повышению его экспрессии. Недавние исследования также указывают на важную роль посттрансляционной активности в регуляции аберрантной экспрессии HER2, в частности способности к интернализации и деградации рецептора в опухолевых клетках при РМЖ.

Изучение эффективности применения пертузумаба в неоадъювантном режиме

Механизм действия пертузумаба

Исследование структурной функции белка и проведение кристаллографии показало, что члены семейства EGFR содержат три основных доменов: внеклеточного лигандсвязывающего домена, трансмембранного домена и внутриклеточного белкового тирозинкиназного (PTK) домена. Существенные отличия от данной структуры найдены у HER2, где отсутствует функциональный лигандсвязывающий домен, и у HER3, где сильно нарушена PTK-активность. Внеклеточный домен может быть дополнительно подразделен на четыре отдельных подтипа, причем основной функцией I и III домена является связывание бивалентных лигандов и факторов роста. В отсутствие лиганда HER3 и HER4 принимают «закрытую» и неактивную конформацию посредством взаимодействия II и IV доменов. Связывание лиганда с доменом I прерывает взаимодействие II и IV доменов, переводя конформацию в «открытую» и активную форму и позволяя II домену образовать димер с соответствующим лигандом. Неспособность HER2 связывать лиганды и факторы роста позволяет PTK принимать «открытую» конформацию, которая инициирует взаимодействие с другими членами семейства EGFR лигандзависимым и лигандзависимым образом. Эта особенность в сочетании с усиленной экспрессией HER2 в эпителиальных клетках молочной железы лежит в основе развития HER2+ РМЖ и его метастатического прогрессирования, обусловливая необходимость усовершенствования анти-HER2 терапии.

Мишенью для трастузумаба является IV домен, воздействие на который приводит к ингибированию образования лигандзависимых гомо- и гетеродимеров HER2. Однако трастузумаб не может увеличить способность HER2 к образованию высокоактивных гетеродимеров с другими лигандсвязанными членами семейства EGFR, поэтому у части пациенток ухудшается клинический ответ. Пертузумаб целенаправленно воздействует на домен II и предотвращает его гетеродимеризацию по лигандзависимому пути. Учитывая, что наличие лиганда практически не влияет на образование гомо- и гетеродимерных комплексов при помощи HER2, вполне логично, что комбинированное введение пертузумаба с трастузумабом значительно повысит эффективность лечения (рис. 2).

Исследование NeoSphere

NeoSphere представляет собой рандомизированное многоцентровое исследование II фазы с участием 417 пациенток. В исследование были включены пациентки с HER2+ РМЖ с операбельным местнораспространенным или воспалительным РМЖ, размер опухоли которых превышал 2 см в диаметре. Пациентки были стратифицированы по типу опухоли и уровню экспрессии рецепторов гормонов (эстрогенов и прогестерона), рандомизированы 1:1:1:1 в одну из четырех групп для получения 4 курсов (12 недель) неоадъювантной терапии: 1) доцетаксел + трастузумаб (DT); 2) доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб (DTP); 3) доцетаксел + пертузумаб (DP); 4) трастузумаб + пертузумаб (TP). По завершении неоадъювантного лечения подавляющее большинство пациенток подверглись хирургическому вмешательству, а затем получали адъювантную терапию трастузумабом в течение года и ХТ на основе антрациклинов (FEC, 5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид).

Первичной конечной точкой исследования было полное исчезновение опухоли на момент хирургического вмешательства – полный патоморфологический ответ (пПО). Частота достижения пПО была значительно выше для режима DTP по сравнению с остальными тремя неоадъювантными схемами. В исследовании учитывалось расширенное определение пПО – отсутствие инвазивного рака во всех исследованных региональных лимфатических узлах, что во всех группах лечения сопровождалось лишь незначительным снижением (на 5-10%) уровня пПО, определявшегося стандартным способом. При этом пПО в группе DTP оставался значительно выше – 39,3%, чем в группе DT – 21,5%, DP – 17,7% или TP – 11,2%. Наконец, был оценен уровень достижения пПО в зависимости от уровня экспрессии гормональных рецепторов, и при этом выяснилось, что наиболее высокий показатель пПО характерен для HR-негативных опухолей.

Результаты пятилетнего наблюдения в исследовании NeoSphere были представлены на ежегодном собрании Американского общества клинических онкологов (ASCO) в 2015 г. Действительно, увеличение частоты пПО коррелировало с улучшением безрецидивной выживаемости (БРВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). БРВ у пациенток, получавших DTP,

Продолжение на стр. 47.

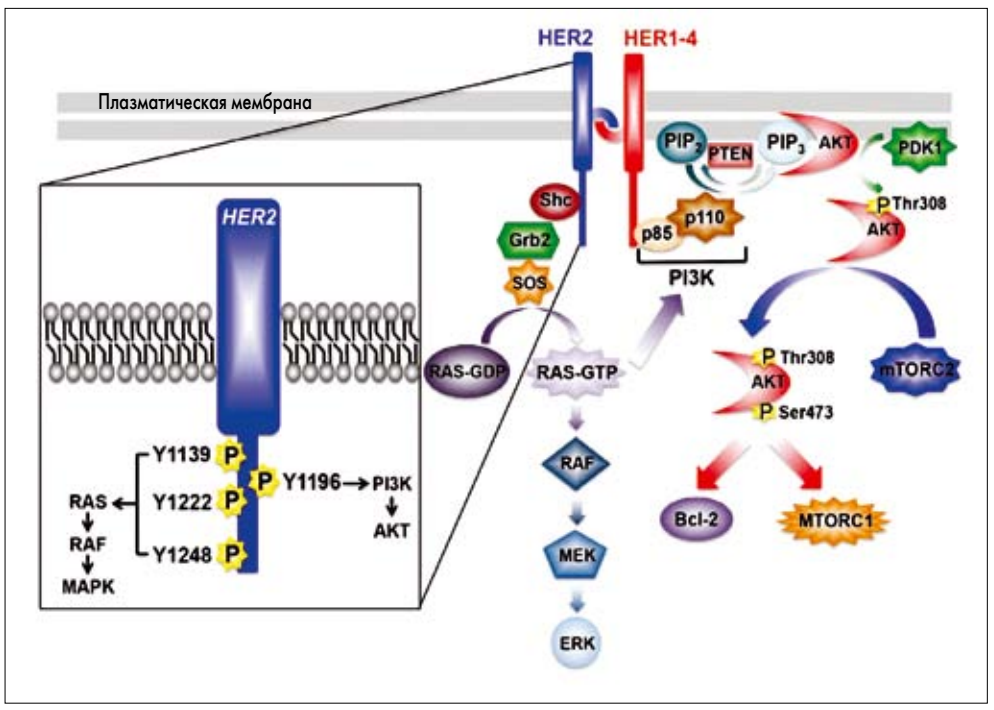


Рис. 1. Схематическое изображение сигнальной системы HER2

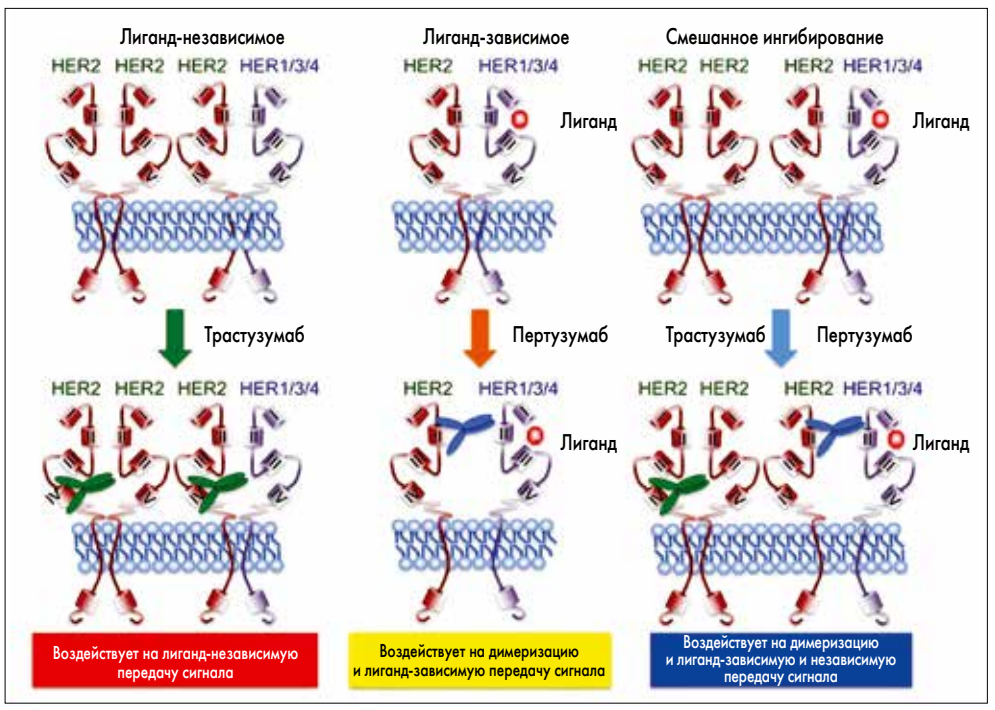
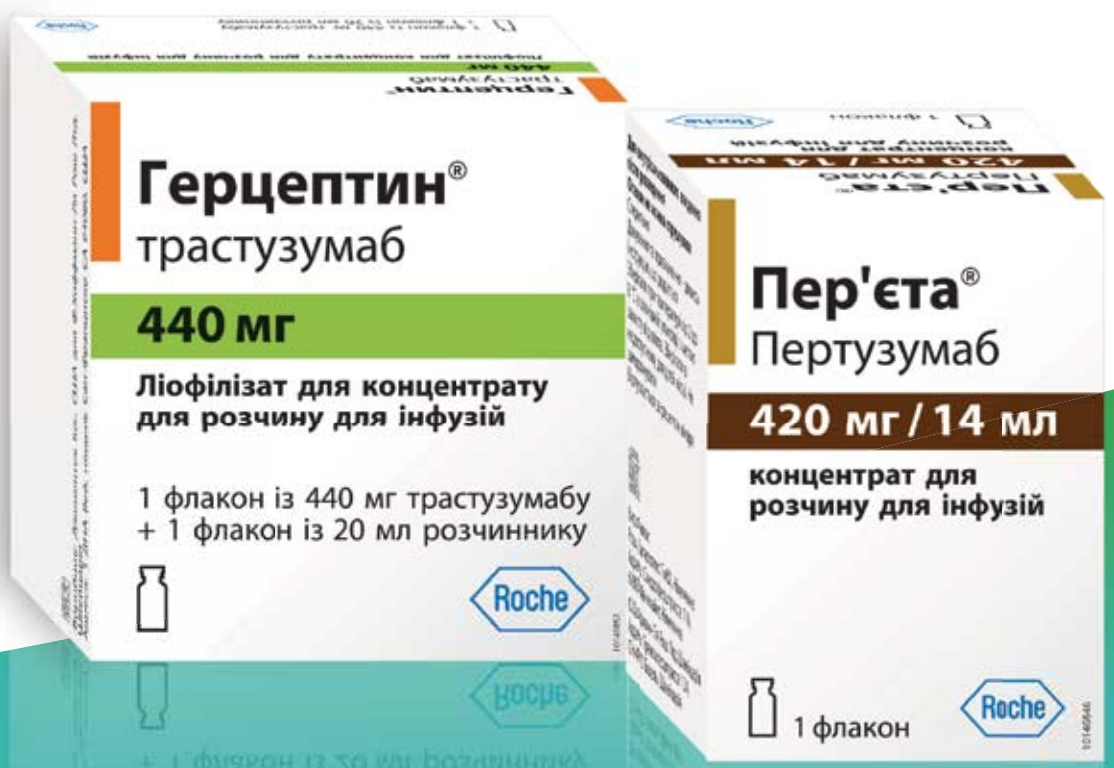


Рис. 2. Схема трастузумаб- и пертузумаб-опосредованного ингибирования активации рецептора HER2

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Местнораспространенного, воспалительного или раннего HER2-положительного рака молочной железы с высоким риском рецидива[4]

- Применение в качестве неоадъювантной терапии HER2-положительного рака грудной железы комбинации препаратов Перьета® + Герцептин® + доцетаксел в течение 4-х циклов почти в 2 раза увеличивает уровень достижения полного патоморфологического ответа (pCR) в сравнении с терапией только препаратами Герцептин® + доцетаксел[1,2]
- Применение в качестве неоадъювантной терапии HER2-положительного рака грудной железы комбинации препаратов Перьета® + Герцептин® + химиотерапия в течение 6 циклов позволяет увеличить уровень pCR до 63,6% и значительно улучшить отдаленные результаты терапии[3]



Литература

1. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, infl ammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 2016; 17: 791-800. 2. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol.2012;13:25-32. 3. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomised phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013;24:2278-2284 4. Инструкция для применения медицинского иммунобиологического препарата Перьета® (приказ МЗ Украины № 1389 от 22.12.2016).

Перьета®

Действующее вещество: пертузумаб. Форма выпуска: концентрат для раствора для инфузий. 1 флакон (14 мл концентрата для раствора для инфузий) содержит 420 мг (30 мг/мл) пертузумаба. Механизм действия: рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело IgG1. Пертузумаб избирательно взаимодействует с внеклеточным доменом белка (субдомен II), который отвечает за димеризацию HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа). Показания. Метастатический рак молочной железы. Препарат Перьета® показан для применения в комбинации с трастузумабом и доцетакселом у взрослых пациентов с HER2-положительным метастатическим или местнорецидивирующим нерезектабельным раком грудной железы, ранее не получавших предшествующую анти-HER2 терапию или химиотерапию в связи с метастатической стадией заболевания. Неоадъювантная терапия рака молочной железы. Препарат Перьета® показан для применения в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в неоадъювантной терапии пациентов с HER2-положительным, местнораспространённым, воспалительным или ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива. Противопоказания: повышенная чувствительность к пертузумабу или любому компоненту препарата. Способ применения и дозы: тестирование на наличие опухолевой экспрессии HER2 обязательно до начала лечения препаратом Перьета®. Вводят только внутривенно капельно. Рекомендуемая начальная нагрузочная доза – 840 мг в виде 60-минутной инфузии. Далее через каждые 3 недели – 420 мг в виде 30-60-минутной инфузии. При применении трастузумаба в комбинации с препаратом Перьета® рекомендуемая начальная нагрузочная доза трастузумаба составляет 8 мг/кг массы тела с последующим введением поддерживающей дозы 6 мг/кг каждые 3 недели. При применении доцетаксела в комбинации с препаратом Перьета® рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м2, после чего препарат следует вводить в той же дозе каждые 3 недели. Препараты следует применять последовательно. Препарат Перьета® и трастузумаб могут вводиться в любом порядке. Доцетаксел следует вводить после введения препаратов Перьета® и трастузумаб. Рекомендуется наблюдение за пациентом в течение от 30 до 60 мин. после каждой инфузии препарата Перьета®, а также перед началом следующей инфузии трастузумаба или доцетаксела. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности лечение препаратом Перьета® следует прекратить. Если время между двумя последовательными инфузиями составляет менее 6 недель, следует как можно быстрее ввести препарат Перьета® в дозе 420 мг, не дожидаясь следующего планового введения. Если время между двумя последовательными инфузиями составляет 6 недель и более, необходимо ввести препарат в первоначальной дозе 840 мг в виде 60-минутной инфузии. После этого продолжать введение препарата в поддерживающей дозе 420 мг каждые 3 недели в виде 30-60-минутной инфузии. Коррекция дозы: снижение дозы препарата Перьета® не рекомендуется. Препарат Перьета® следует отменить в том случае, если отменено лечение трастузумабом. При отмене доцетаксела лечение препаратами Перьета® и трастузумаб можно продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Правила приготовления и хранения раствора: препарат Перьета® предназначен только для однократного применения. Препарат следует вводить только в виде внутривенной инфузии. Флакон нельзя встряхивать. 14 мл концентрата для раствора для инфузий следует отобрать из флакона и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0,9% (9 мг/мл) раствора натрия хлорида. Концентрация пертузумаба в 1 мл готового раствора составляет примерно 3,36 мг (840 мг/250 мл) пертузумаба для начальной дозы при применении двух флаконов препарата и примерно 1,68 мг (420 мг/250 мл) для поддерживающей дозы при применении одного флакона препарата. Хранить готовый раствор можно не более 24 часов при температуре от 2 до 8°С, если разведение проводилось в контролируемых и валидированных асептических условиях. Побочное действие: инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, фебрильная нейтропения, нейтропения, лейкопения, анемия, гиперчувствительность/анафилактическая реакция, инфузионная реакция/синдром высвобождения цитокинов, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, головная боль, головокружение, нарушение вкуса, усиленное слезотечение, дисфункция левого желудочка (включая застойную сердечную недостаточность), плевральный выпот, интерстициальное заболевание легких, диарея, рвота, стоматит, тошнота, диспепсия, сыпь, нарушения со стороны ногтей, зуд, сухость кожи, миалгия, артралгия, мукозит. Несовместимость: не наблюдалось признаков несовместимости препарата Перьета® с поливинилхлоридными или не поливинилхлоридными полиолефиновыми (в том числе полиэтиленовыми) инфузионными пакетами. Препарат Перьета® не совместим с 5% раствором глюкозы. Срок годности: 2 года. Условия хранения: хранить при температуре от 2 до 8°С во внешней упаковке с целью защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать. Условия отпуска: по рецепту.
Важно! Если беременность наступает во время терапии препаратом Перьета® или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата Перьета® пожалуйста, немедленно сообщите о наступлении беременности Специалисту по фармаконадзору ООО «Рош Украина» по телефону +380 44 354 30 40. Дополнительная информация будет запрошена на момент окончания данной беременности и в течение первого года жизни ребенка. Данная информация даст компании возможность лучше понять профиль безопасности препарата Перьета® и сообщить необходимую информацию в регуляторные органы, специалистам здравоохранения и пациентам.

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Перьета® приведена в инструкции для применения медицинского иммунобиологического препарата (приказ МЗ Украины № 1389 от 22.12.2016). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного препарата. Регистрационное свидетельство UA/13062/01/01 от 20.01.2014, изменения внесены указом МЗ Украины № 1389 от 22.12.2016

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

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

UA.PER.17.005

Неоадъювантная терапия рака молочной железы на ранней стадии: эффективность пертузумаба

Продолжение. Начало на стр. 45.

составила 84%, DT – 81%, DP – 75% и TP – 80%. Аналогичный успех наблюдался в отношении ВБП: DTP – 86%, DT – 81%, DP – 73% и TP – 73%.

Важно отметить, что хотя впечатляющие 5-летние показатели выживаемости были достигнуты у пациенток, получавших только два анти-HER2 препарата (т.е. в группе TP), наилучшие общие результаты лечения были показаны за счет добавления XT. Несмотря на то что у пациенток, получавших режим TP, почти в три раза чаще отсутствовал ответ на лечение по сравнению с пациентками, получавшими режим DTP (33 против 11,9%), общие показатели БРВ и ВБП на фоне режима TP были весьма значимыми.

Исследование TRYPHAENA

В рандомизированном исследовании II фазы TRYPHAENA с участием 225 пациенток были использованы идентичные NeoSphere критерии отбора. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на группы, получавшие в течение 18 недель один из трех неоадъювантных режимов: 1) фторурацил + эпирубицин + циклофосфамид (FEC) в сочетании с TP, затем TP (FEC + T + P × 3 → D + T + P × 3); 2) FEC с последующей схемой DTP (FEC × 3 → D + T + P × 3); 3) DTP с карбоплатином (C; DCT + P × 6). После завершения неоадъювантного лечения все пациентки подверглись хирургическому вмешательству и впоследствии продолжали получать адъювантную терапию трастузумабом в течение 1 года. В отличие от NeoSphere, первичной конечной точкой исследования TRYPHAENA была оценка нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с одновременным введением пертузумаба и трастузумаба при отсутствии или в присутствии известных кардиотоксических агентов – антрациклинов. Кардиотоксичность оценивалась по частоте систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ), а также снижению фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более чем на 10%. Вторичная конечная точка включала определение пПО. Интересно, что показатели СДЛЖ и значительное снижение показателей ФВЛЖ были одинаковы во всех группах исследования: частота СДЛЖ составила 5,6, 4,0 и 2,6%, а ФВЛЖ была снижена у 5,6, 5,3 и 3,9% пациенток 1, 2 и 3-й групп соответственно. Терапия пертузумабом не была связана с повышением частоты сердечной дисфункции при использовании вместе с трастузумабом и стандартной XT вне зависимости от сочетания препаратов или последовательности их введения. Уровень достижения пПО был идентичным во всех трех группах, применение антрациклинов не влияло на показатель пПО; как и ожидалось, уровни достижения пПО были значительно выше у пациенток с HR-отрицательными опухолями.

Выводы по результатам исследований NeoSphere и TRYPHAENA

Исследования NeoSphere и TRYPHAENA показали более высокую эффективность применения комбинированной терапии пертузумабом, трастузумабом и химиопрепаратами по сравнению с анти-HER2 монотерапией. Более того, результаты исследования TRYPHAENA также продемонстрировали отсутствие значительной сердечной токсичности при комбинированном применении пертузумаба и трастузумаба. Интересно, что показатели пПО в исследовании TRYPHAENA были значительно выше, чем в исследовании NeoSphere, что предположительно может быть связано с большей продолжительностью комбинированной неоадъювантной анти-HER2 терапии (18 против 12 недель). Эффективность применения пертузумаба и трастузумаба в адъювантной терапии в настоящее время в исследовании APHINITY изучается.

На фоне благоприятных результатов этих исследований канадскими учеными была проанализирована экономическая эффективность применения двойной анти-HER2 терапии у больных РМЖ. Учитывались затраты на основные препараты, а также средства, необходимые для лечения побочных эффектов, поддерживающей терапии и проведения последующих схем лечения. Было обнаружено, что сочетание пертузумаба с трастузумабом в неоадъювантном режиме значительно увеличило продолжительность жизни пациенток и количество лет жизни с поправкой на качество (QALY). Действительно, дополнительные затраты на QALY варьировались от 25 388 (NeoSphere) до 46 196 долларов США (TRYPHAENA), что было признано экономически эффективным.

Наконец, помимо очевидной терапевтической эффективности, появление пертузумаба также изменило подход к разработке и получению одобрения к применению новых противоопухолевых агентов. Так, на основании результатов исследований пертузумаб прошел процедуру ускоренного одобрения FDA в 2013 г. для применения в неоадъювантной терапии с оценкой пПО. Важно отметить, что неоадъювантная терапия требует более коротких по продолжительности исследований, которые могут предоставить ценную информацию об общей эффективности препарата. Биопсия тканей, полученная для анализа пПО, также может быть использована для определения прогностических биомаркеров чувствительности и устойчивости к пертузумабу.

Прогностические биомаркеры чувствительности и резистентности к пертузумабу

Благодаря проведению XT с двойной блокадой HER2 пертузумабом и трастузумабом в неоадъювантном режиме удалось значительно повысить пПО при РМЖ. Однако у значительного числа пациенток, которые не достигли пПО, со временем возникает рецидив заболевания. В настоящее время ведутся масштабные исследования, направленные на выявление новых биомаркеров, способных прогнозировать ответ на терапию или развитие резистентности к таргетной анти-HER2 терапии. В исследованиях TRYPHAENA и NeoSphere, а также в более поздних исследованиях, посвященных адъювантной терапии, были проанализированы многочисленные биомаркеры для оценки ответа HER2+ РМЖ на анти-HER2 терапию, в особенности на пертузумаб. Наиболее достоверным предиктором ответа на пертузумаб является амплификация гена *HER2*. Проводится оценка дополнительных биомаркеров, включая наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ). Действительно, большое содержание ОИЛ в HER2+ опухоли коррелирует с хорошим ответом на трастузумаб. Более того, уровень ОИЛ >5% ассоциирован с более высоким показателем пПО, а увеличение количества ОИЛ на 1% было связано с 3%-ным снижением частоты рецидивов заболевания. Таким образом, в последующих исследованиях необходимо оценить наличие ОИЛ и их значимость для прогнозирования ответа на терапию пертузумабом.

Несколько биомаркеров рассматриваются в качестве критериев для прогнозирования плохого ответа на терапию пертузумабом. Так, в исследовании TRYPHAENA наблюдался более низкий уровень достижения пПО у пациенток с мутацией в гене *PIK3CA* по сравнению с *PIK3CA* дикого типа (49 против 64%), однако результат не был статистически значимым (p=0,17). Активация сигнального пути PI3K/AKT ведет к аномальному росту и выживанию опухолевых клеток при HER2+ РМЖ, поэтому в будущих исследованиях необходимо определять статус PIK3CA и других эффекторов в качестве новых предикторов развития резистентности к терапии на основе пертузумаба.

Механизм резистентности к анти-HER2 терапии

Изменения в экспрессии HER2 и корецепторов

Резистентность к анти-HER2 терапии может развиваться в нескольких точках сигнальной системы HER2. Действительно, устойчивость к анти-HER2 препаратам, в частности к трастузумабу, часто отражает резкое увеличение или уменьшение экспрессии HER2, а также генетические изменения, вызванные соответственно: 1) синтезом укороченных изоформ HER2 с отсутствием эпитопа, на который воздействует трастузумаб; 2) генерацией конститутивно активных молекул HER2, происходящей в результате либо образования высокостабильных гомодимеров HER2, либо появления активирующих мутаций в домене PTK.

И наконец, взаимодействие HER2 с гетерологичными рецепторами и молекулами адгезии также приводит к развитию резистентности к анти-HER2 терапии. Например, включение MUC4 в комплекс HER2-HER3 предотвращает связывание HER2 с трастузумабом. Аналогичным образом продукты расщепления MUC1 легко взаимодействуют с HER2, приводя к его конститутивной активации и устойчивости к трастузумабу. TGF- -зависимые и TGF- -независимые сигналы могут способствовать включению интегринов 6, 1 и 3 в комплексы HER2, вызывая резистентность к анти-HER2 терапии. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли указанных явлений в обеспечении долгосрочной чувствительности HER2+ клеток РМЖ к пертузумабу и возможности развития перекрестной резистентности между пертузумабом и трастузумабом у пациенток с HER2+ РМЖ.

Изменения в сигнальных системах, активируемых HER2 и другими факторами роста

Анти-HER2 терапия приводит к подавлению пролиферации и выживания опухолевых клеток, которые запускаются HER2 через Ras/MAP-киназный и PI3K/AKT сигнальные пути. Резистентность к анти-HER2 терапии может быть вызвана активирующей мутацией в ключевых позитивных регуляторах этих путей, включая PIK3CA, Ras, Src и NF- B, а также возникновением инактивирующей мутации в ключевых отрицательных регуляторах, таких как PTEN. Аналогично, терапевтическая резистентность может развиваться в результате стимуляции иных сигнальных систем, связанных с активацией Ras/MAP-киназного и PI3K/AKT сигнальных путей. Выявлено, что прицельная инактивация нескольких сигнальных систем, включая пути MET, AXL, FGFR, IGF-1R, EphA2 и Notch, уменьшает резистентность к трастузумабу и анти-HER2 терапии в целом. Интересно, что все вышеупомянутые сигнальные системы могут провоцировать эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), что способствует не только распространению и пролиферации раковых стволовых клеток, но и приобретению опухолевыми клетками фенотипа химиорезистентности. Таким образом, ЭМП также может вызывать резистентность к анти-HER2 терапии. Кроме того, сниженная экспрессия Ser/Thr фосфатазы (PPM1H) усиливает протеосомную деградацию ингибитора клеточного цикла (p27Kip1) и, следовательно, делает HER2+ клетки нечувствительными к трастузумабу. Синтез факторов выживания Bcl-2 и Bcl-XL в ответ на PRKACA72 или артемин также вызывает резистентность к трастузумабу и способствует прогрессированию заболевания. Таким образом, в будущих исследованиях необходимо оценить значимость вышеупомянутых путей при возникновении резистентности к пертузумабу, а также определить новые биомаркеры, способные оптимизировать применение новых двойных схем ингибирования, необходимых для восстановления чувствительности к анти-HER2 препаратам.

В исследованиях, посвященных применению неоадъювантной терапии, пертузумаб продемонстрировал эффективность, что способствовало его ускоренному одобрению FDA. Это событие в корне изменило особенности разработки лекарств и клинических исследований в США. Действительно, клинические рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN) 2015 г. предусматривают использование пертузумаба в неоадъювантном режиме у пациенток с HER2+ РМЖ при размере опухоли >2 см и распространении заболевания на лимфатические узлы. Более того, включение в руководство этого показания привело к широкому применению пертузумаба в неоадъювантном режиме. Несмотря на значительные достижения, нерешенным остается ряд вопросов, касающихся расширения показаний к применению пертузумаба в лечении пациенток с РМЖ и другими видами карцином. Необходимо установить, какие больные получают наибольшую пользу от терапии, и определить эффективные биомаркеры, способные прогнозировать ответ на лечение и развитие резистентности. Текущие исследования призваны дать ответы на эти вопросы, а также предоставить результаты, связанные с долгосрочной эффективностью комбинации пертузумаба с трастузумабом в условиях адъювантной терапии.

Статья печатается в сокращении.

Gollamudi J., Parvani J.G., Schiemann W.P.,
Vinaya S., Neoadjuvant therapy for early-stage breast cancer:
the clinical utility of pertuzumab.
Cancer Manag. Res. 2016; 8:21-31

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

І.В. Мацішевська, завідувач відділення хіміотерапії, **С.П. Шевня, А.С. Гонковська,** лікарі-ординатори відділення хіміотерапії, Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер;
Т.В. Ткачук, асистент кафедри онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова;
Д.О. Шапочка, молекулярний біолог, завідувач відділу молекулярної патології та генетики, Патоморфологічна лабораторія «CSD Health Care»

Сучасні підходи до лікування, індивідуалізована терапія хворих з метастатичним недрібноклітинним раком легені. Перший досвід застосування препарату Ксалкорі (кризотиніб) в Україні

Первинний рак легені (РЛ) – найпоширеніший після немеланоцитарного раку шкіри вид онкологічної патології. Він є основною причиною смерті, пов'язаної з раком, у чоловіків та другою найбільш поширеною причиною смерті в жінок. Упродовж багатьох років РЛ залишається однією з найбільш значущих і водночас досить складних проблем сучасної онкології, що зумовлено високим рівнем захворюваності і смертності, труднощами ранньої діагностики, невисокою ефективністю лікування. За останні 20 років спостерігається різке збільшення захворюваності.

Щорічно у світі реєструють понад 1,8 млн уперше діагностованих випадків РЛ. Україна належить до країн з високим рівнем захворюваності на РЛ. За даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я, РЛ лідирує у структурі онкозахворюваності (17,5%) і смертності (24,3%).

Основною причиною смерті є поширення хвороби. На момент встановлення діагнозу >75% усіх хворих мають неоперабельний місцевопоширений або метастатичний процес, і у 80-85% випадків це недрібноклітинний рак легені (НДРЛ), зокрема відзначається збільшення поширеності аденокарциноми, натомість захворюваність на дрібноклітинний РЛ зменшується протягом останніх двох десятиліть. П'ятирічна виживаність при РЛ залишається на низькому рівні – 7% для чоловіків і 9% для жінок (Verdecchia et al., 2007, матеріали конференції).

Останнім часом спостерігається збільшення частки пацієнтів з НДРЛ, які ніколи не палили, особливо в країнах Азії. Ці нові епідеміологічні дані стали причиною виділення РЛ, не пов'язаного з курінням, в окрему нозологічну одиницю, і відомо про наявність у таких пацієнтів специфічних молекулярних підтипів пухлин (*EGFR*-мутації, транслокації *ALK, ROS1*) [1, 3].

Сучасна медикаментозна терапія НДРЛ є більш ефективною, якщо вона здійснюється на підставі гістологічного підтипу та/або прогностичних маркерів (The ESMO Clinical Practice Guidelines 2013). Активуючі (сенсибілізуючі) мутації рецептора епідермального фактора росту (EGFR) є предикторами щодо відповіді пухлини на застосування інгібіторів тирозинкінази EGFR гефітинібу та ерлотинібу, що призводить до збільшення частоти відповіді й виживаності без прогресування (ВБП) хвороби при кращій переносимості лікування і вищій якості життя порівняно з першою лінією хіміотерапії, що засвідчено низкою рандомізованих досліджень. Було ідентифіковано ген *EML4-ALK*, що є результатом інверсії у хромосомі 2, який виявився онкогенним фактором [8]. Його здебільшого виявляють у пацієнтів, які ніколи не курили, хворих на аденокарциному і в молодих пацієнтів; його поширеність в аденокарциномах, імовірно, становить близько 5% [9]. Транслокація *ALK* зустрічається у 2-7% випадків РЛ, але в пацієнтів, які ніколи не курили, з EGFR-негативним НДРЛ частота виявлення цієї транслокації досягає 33%.

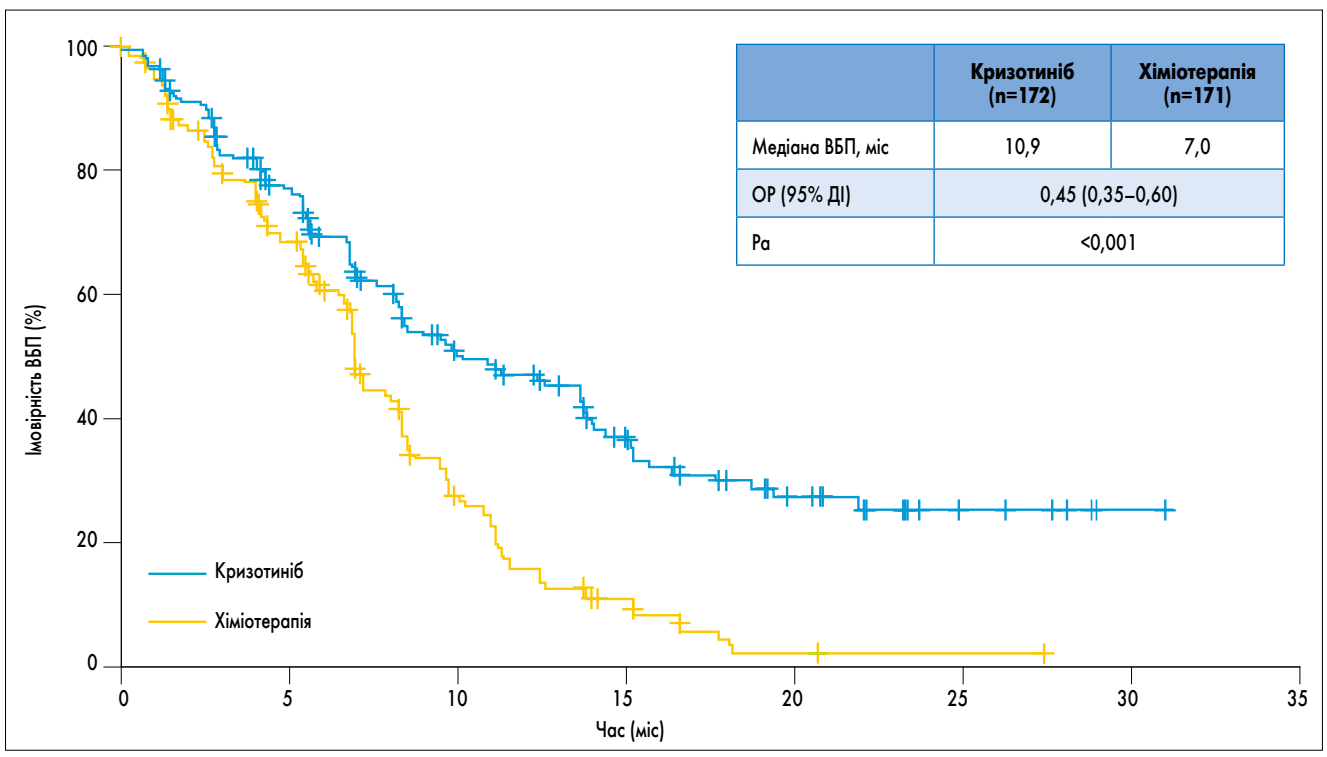
На активність ALK можна ефективно впливати за допомогою кризотинібу, і в разі наявності цього препарату слід обговорювати можливість рутинного тестування на пошкодження в гені *ALK*. Тестування можна зосередити на пацієнтах з неплоскоклітинною гістологією і хворих, які ніколи не курили або курили мало, особливо в разі відсутності активуючих (сенсибілізуючих) мутацій *EGFR* або *KRAS*. Ксалкорі (кризотиніб) – перший затверджений інгібітор ALK, ROS1 та MET тирозинкіназ. У двох дослідженнях фази III було продемонстровано значну протипухлинну активність у пацієнтів з метастатичним ALK-позитивним НДРЛ. Ці дослідження стали основою для затвердження Ксалкорі регуляторними органами – Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США та Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА), – а також внесення його в міжнародні рекомендації як стандарту першої та другої лінії терапії метастатичного ALK-позитивного НДРЛ.

Перше з цих досліджень – глобальне відкрите рандомізоване дослідження III фази PROFILE1014, в якому вивчалася ефективність та безпека Ксалкорі в пацієнтів з метастатичним ALK-позитивним НДРЛ (рис.). Пацієнти були рандомізовані на 2 групи, перша з яких приймала Ксалкорі (n=172), а друга отримувала хіміотерапію (n=171).

Ключові результати дослідження:

- Ксалкорі продемонстрував значне подовження ВБП у пацієнтів з метастатичним ALK-позитивним НДРЛ порівняно зі стандартною хіміотерапією. Медіана ВБП становила 10,9 міс у пацієнтів, що отримували Ксалкорі, та 7 міс у пацієнтів на хіміотерапії. Відношення ризиків (ВР) склало 0,45 (довірчий інтервал – ДІ – 95% 0,35-0,60; p<0,001), що означає зменшення на 55% відносного ризику прогресування захворювання або смерті при прийомі препарату Ксалкорі порівняно з хіміотерапією.
- Даних для висновків щодо загальної виживаності (ЗВ) на момент проведення аналізу ВБП було недостатньо. Тим не менше ВР для ЗВ на препараті Ксалкорі склало 0,82 (95% ДІ 0,54-1,26; p=0,36). Імовірність 1-річної виживаності у групі пацієнтів на Ксалкорі становила 84%, тоді як цей показник у групі пацієнтів на хіміотерапії дорівнював 79%. При цьому аналіз ЗВ не був скоригований на потенціальні ефекти від переведення пацієнтів, що спрогресували на хіміотерапії, на Ксалкорі з етичних міркувань (70% пацієнтів, що починали лікування хіміотерапією, отримували в подальшому Ксалкорі).
- Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) у групі Ксалкорі становила 74% (95% ДІ 67-81) порівняно з 45% (95% ДІ 37-53) для групи хіміотерапії (p<0,001).

Таким чином, терапія Ксалкорі у пацієнтів з метастатичним ALK-позитивним НДРЛ продемонструвала переваги над хіміотерапією відповідно до показників ВБП, ЧОВ, зменшення симптомів захворювання, покращення якості життя.



	Кризотиніб (n=172)	Хіміотерапія (n=171)
Медіана ВБП, міс	10,9	7,0
ОР (95% ДІ)	0,45 (0,35–0,60)	
Pa	<0,001	

Рис. Виживаність без прогресування при застосуванні Ксалкорі та хіміотерапії в першій лінії терапії метастатичного ALK-позитивного НДРЛ

У другому відкритому дослідженні III фази – PROFILE1007 – порівнювали Ксалкорі з хіміотерапією у 347 пацієнтів з місцевопоширеною чи метастатичною формою ALK-позитивного НДРЛ, що раніше отримували першу лінію хіміотерапії препаратами платини. Пацієнти в групі хіміотерапії, що мали прогресування захворювання, могли переходити на терапію Ксалкорі.

Відповідно до результатів дослідження:

- медіана ВБП становила 7,7 міс у групі пацієнтів, що отримували Ксалкорі, та 3 міс у групі хіміотерапії. ВР прогресування чи смерті склало 0,49 (ДІ 0,37-0,64; p<0,001);
- ЧОВ становила 65% (95% ДІ 58-72) у групі Ксалкорі порівняно з 20% (95% ДІ 14-26) у групі хіміотерапії (p<0,001);

- найчастішими побічними реакціями, асоційованими з прийомом Ксалкорі, були розлади зору, шлунково-кишкові розлади, підвищення активності амінотрансфераз. Пацієнти відзначали суттєве зменшення симптомів РЛ та значне поліпшення якості життя при прийомі Ксалкорі порівняно з хіміотерапією.

За відсутності мутацій можливе застосування цитостатиків 3-го покоління в поєднанні з пеметрекседом або бевацизумабом, а пацієнтам з незадовільним функціональним статусом рекомендована монотерапія [8, 9, 10]. Стандартом лікування при прогресуванні НДРЛ після першої лінії терапії був доцетаксел; пеметрексед порівняно з доцетакселом продемонстрував більш тривалу виживаність (9,3 міс проти 8) і асоціювався з меншою токсичністю (G. Scagliotti et al., 2009).

Наразі не існує чітко розробленої другої лінії терапії хворих з НДРЛ, здійснюється пошук нових варіантів лікування. Для аденокарциноми найбільш вивчені мутації *EGFR*, *ALK* і *ROS1*, також вивчаються мутації *BRAF*, *RET*, *MET*. Вважається, що ще близько 36% мутацій залишаються невідомими (M. Sholl et al., 2015).

У минулому віддалені результати лікування хворих з поширеним НДРЛ були невтішними, медіана виживаності становила 4-5 міс, а однорічна виживаність не перевищувала 10%. Метою лікування таких пацієнтів є подовження їх життя, зняття різних симптомів, що супроводжують хворобу, і, таким чином, поліпшення якості життя.

Останнім часом все більше уваги приділяється індивідуалізованому лікуванню, досягнуто значного прогресу в лікуванні НДРЛ.

На сьогоднішній день найбільш перспективним методом лікування онкологічних пацієнтів вважається імунотерапія, яка має досить високий потенціал змінити парадигму лікування онкологічних пацієнтів завдяки перетворенню раку зі смертельного захворювання на хронічне.

Імуноонкологія – революційний напрям, який забезпечує імунній системі людини можливість активувати природні механізми захисту для пригнічення пухлинного росту. Злоякісні клітини використовують декілька механізмів уникання імунної відповіді, один з яких безпосередньо пов'язаний з гіперекспресією PD-L1 і пригніченням активності Т-лімфоцитів [4].

Рецептор програмованої клітинної смерті – 1 (PD-1) – мембранний білок суперсімейства імуноглобулінів, що в нормі експресується на Т- і В-лімфоцитах, моноцитах, природних кілерних клітинах і відіграє важливу роль у забезпеченні периферичної толерантності. Він був ідентифікований у 1992 р. японською дослідницькою групою на чолі з Tasuku Honjo в Університеті Кіото.

Рецептор PD-1 має два ліганди – PD-L1 і PD-L2. У нормі PD-L1 експресується на Т- і В-лімфоцитах, дендритних клітинах, макрофагах, ендотеліальних клітинах судин і острівцевих клітинах підшлункової залози, тоді як експресія PD-L2 характерна лише для макрофагів і дендритних клітин.

Білок PD-1 також часто виявляють на лімфоцитах, що інфільтрують пухлину. Вважають, що PD-L2 контролює активацію Т-клітин у лімфоїдних органах, тоді як PD-L1 пригнічує функцію периферичних Т-клітин [4, 11].

Пухлина, експресуючи рецептори PD-L1 і PD-L2 на своїй поверхні, зв'язується цими рецепторами з рецептором PD-1, тим самим інгібує проліферацію Т-клітин, спричиняє їх апоптоз або анергію, пригнічує продукцію цитокінів і хемокінів, таким чином уникає імунної відповіді.

Завдяки досягненням імуноонкології, а саме відкриттю можливості селективної блокади взаємодії в системі PD-1/PD-L1 і PD-1/PD-L2 за допомогою гуманізованого моноклонального Ig G4-к антитіла пембролізумаба, який запобігає інактивації цитотоксичних Т-лімфоцитів, сприяє відновленню їх активності й підсилює реакцію імунної системи на пухлину, можна досягти вражаючої виживаності хворих з НДРЛ порівняно з іншими методами лікування. Наразі пембролізумаб є єдиним анти-PD-1 препаратом, який продемонстрував перевагу в поєднанні з хіміотерапією порівняно зі стандартним режимом лікування, і дослідження в цьому напрямі тривають [5, 6, 7].

Пропонуємо вашій увазі досвід лікування метастатичного НДРЛ.

Пацієнтка Д. 1977 р.н. госпіталізована в торакальне відділення ВОКОД 06.08.2015 з діагнозом: периферичний рак нижньої долі правої легені G3T1N2M1 (mts в плеврі, кістках), канцероматозний правобічний ексудативний плеврит IV ст. IV кл. гр.

Хвора скаржилася на загальну слабкість, періодичний непродуктивний кашель, задишку при фізичному навантаженні.

З анамнезу: вважає себе хворою близько 1,5 міс. 27.07.2015 госпіталізована в пульмонологічне відділення Міської клінічної лікарні № 1 з діагнозом «негоспітальна пневмонія нижньої долі правої легені III кл. гр. ЛН I».

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) органів грудної клітки (ОГК) від 30.07.2015: КТ-ознаки лімфаденопатії середостіння і заочеревинного простору (вторинний генез). Зміни легень можуть відповідати карциноматозу. Вторинні зміни кісток. Плевральний випіт справа.

04.08.2015 виконано плевральну пункцію справа. Цитологічний висновок № 12880-6 від 04.08.2015 – аденокарцинома.

Пацієнтку скеровано на дообстеження й лікування в торакальне відділення ВОКОД.

Фібробронхоскопія від 04.08.2015: ендоскопічні явища катарального ендобронхіту нижньої долі справа.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) від 04.08.2015: дифузні зміни підшлункової залози. Правобічний гідроторакс. Лімфаденопатія парапанкреатичної зони.

Фіброгастродуоденоскопія від 04.08.2015: деформація просвіту стравоходу за рахунок компресії ззовні збільшеними лімфатичними вузлами середостіння.

Фіброколоноскопія від 05.08.2015: онкопатології не виявлено.

10.08.2015 проведено операцію. Відеоторакоскопія справа. Біопсія плеври.

Імуногістохімічне дослідження № 362 від 13-14.08.2015: метастаз залозисто-плоскоклітинного РЛ G3. Враховуючи виражену експресію близько 75-85% TTF-1 та Cytoceratin 7, має місце аденокарцинома.

Продовження на стор. 50.

І.В. Мацішевська, завідувач відділення хіміотерапії, **С.П. Шевня, А.С. Гонковська,** лікарі-ординатори відділення хіміотерапії, Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер;
Т.В. Ткачук, асистент кафедри онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; **Д.О. Шапочка,** молекулярний біолог, завідувач відділу молекулярної патології та генетики, Патоморфологічна лабораторія «CSD Health Care»

Сучасні підходи до лікування, індивідуалізована терапія хворих з метастатичним недрібноклітинним раком легені. Перший досвід застосування препарату Ксалкорі (кризотиніб) в Україні

Продовження. Початок на стор. 48.

Молекулярне дослідження від 12.09.2015 на виявлення:

- ALK-Fish – результат позитивний;
- EGFR – негативний;
- PDL-1 – позитивний.

Спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) головного мозку, ОГК, ОЧП, органів малого таза від 21.09.2015: КТ-ознаки периферичного Са D5 (вимірюване периферичне м'якотканинне вогнище розміром 35 × 19 мм) з поширенням на медіастинальну плевру, mts-ураження кісток (у тілі Th5 L1, L4, S1 вогнища ущільнення кісткової структури за типом баластного mts-ураження).

Отримала поліхіміотерапію (ПХТ), 1-й цикл з 09.10.2015 по 10.10.2015 за схемою: паклітаксел 200 мг/м^2 (315 мг) + карбоплатин AUC6 (812 мг) + бевацизумаб 15 мг/кг (825 мг); 2-й цикл з 03.11.2015 по 04.11.2015 за схемою: паклітаксел 200 мг/м^2 (315 мг) + карбоплатин AUC6 (812 мг) + бевацизумаб 15 мг/кг (825 мг).

Виконано СКТ-контроль: позитивна динаміка – КТ-ознаки периферичного Са D5 з mts-ураженням кісток. Загальний розмір контрольованих вогнищ 29 мм – 17,2%, що є стабілізацією за шкалою RECIST.

Продовжено лікування, 3-й цикл з 24.11.2015 по 25.11.2015 за схемою: паклітаксел 200 мг/м^2 (315 мг) + карбоплатин AUC6 (692 мг) + бевацизумаб 15 мг/кг (825 мг); 4-й цикл з 17.12.2015 по 18.12.2015 за схемою: паклітаксел 200 мг/м^2 (315 мг) + карбоплатин AUC6 (728 мг) + бевацизумаб 15 мг/кг (795 мг).

СКТ-контроль від 04.01.2016: на СКТ у D5 вогнище 23 мм, поява нових вогнищ у D6, D8, D4 від 5 до 20 мм у діаметрі. Прогресування за шкалою RECIST.

На тлі прогресування захворювання загальний стан пацієнтки за шкалою ECOG становив 3.

Пацієнтці проведено молекулярне дослідження. Патогістологічний висновок (ПГВ) № 16MOL00013 від 19.01.2016: у пухлині виявлено транслокацію *ALK/ELM4*. Пухлини легені з транслокацією *ALK/ELM4* чутливі до терапії таргетним препаратом Ксалкорі (кризотиніб).

21.01.2016 пацієнтці розпочато лікування препаратом Ксалкорі в дозі 250 мг двічі на добу. На тлі прийому препарату Ксалкорі загальний стан пацієнтки значно поліпшився за шкалою ECOG-0 і зберігався до прогресування. Терапія тривала 6,5 міс.

Таким чином, Ксалкорі має переваги перед стандартною хіміотерапією в пацієнтів з метастатичним ALK-позитивним НДРЛ у другій лінії терапії.

УЗД плевральних порожнин від 30.05.2016: адгезивний плеврит справа. Зліва у плевральній порожнині вільна рідина V=84 см^3.

МСКТ від 10.08.2016, контроль ОГК, ОЧП: КТ-ознаки вторинних змін плеври з обох сторін (негативна динаміка). Ателектаз задньобазальних відділів нижньої долі правої легені. Двосторонній ексудативний плеврит. Вторинні зміни кісток (стабільна КТ-картина).

22.08.2016 у пацієнтки з'явилися скарги на кашель при фізичному навантаженні, задишку, біль в грудній клітці. Враховуючи прогресування захворювання на тлі прийому кризотинібу, прийнято рішення змінити тактику лікування. Пацієнтці призначено ПХТ, 1-й цикл з 12.09.2016 по 13.09.2016 за схемою: карбоплатин AUC4 (456,8 мг) + пеметрексед 500 мг/м^2 (727 мг).

МСКТ від 20.09.2016, контроль ОГК, ОЧП: КТ-ознаки двостороннього плевриту. Плевральний випіт з обох сторін (справа товщина накопичення приблизно складає 20 мм, зліва –17 мм). Зникнення вторинних утворень плеври. Вторинні зміни кісток (стабілізація процесу).

Проведено 2-й цикл ПХТ з 03.10.2016 по 04.10.2016 за схемою: карбоплатин AUC4 (446,8 мг) + пеметрексед 500 мг/м^2 (727 мг); 3-й цикл з 24.10.2016 по 26.10.2016 за схемою: карбоплатин AUC4 (450 мг) + пеметрексед 500 мг/м^2 (727 мг).

СКТ від 10.11.2016, контроль ОГК, ОЧП: КТ-ознаки двостороннього плевриту. Плевральний випіт з обох сторін (зменшення кількості порівняно з попереднім дослідженням: справа товщина накопичення приблизно складає 15 мм, зліва – 10 мм). Вторинні зміни кісток (стабілізація процесу).

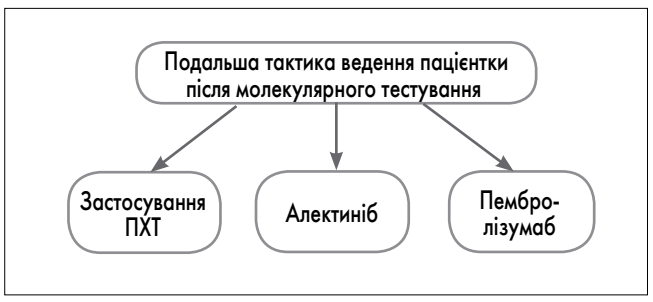
Вирішено продовжити лікування пеметрекседом в монорежимі: 4-й цикл з 14.11.2016 по 16.11.2016 за схемою: пеметрексед 500 мг/м^2 (727 мг); 5-й цикл з 05.12.2016 по 06.12.2016 за схемою: пеметрексед 500 мг/м^2 (727 мг); 6-й цикл з 26.12.2016 по 28.12.2016 за схемою: пеметрексед 500 мг/м^2 (727 мг); 7-й цикл з 16.01.2016 по 17.01.2016 за схемою: пеметрексед 500 мг/м^2 (727 мг).

МСКТ від 25.01.2017, контроль ОГК, ОЧП: вторинні зміни кісток (стабільна КТ-картина). Поява вторинних вогнищевих утворень печінки. Двосторонній плевральний випіт. Потовщення паренхіми задньобазальних відділів легень.

За даними СКТ-контролю, у пацієнтки має місце прогресування пухлини, mts у печінці. Для визначення подальшої тактики лікування рекомендована біопсія пухлини з подальшим молекулярним тестуванням.

31.01.2017 проведено операцію – лапаротомію. Біопсія печінки.

ПГВ № 4566-69 від 02.02.17: метастази залозисто-плоскоклітинного раку.



Оскільки в Україні препарат алектиніб не зареєстрований, ми не мали можливості використати його для лікування. Враховуючи високий рівень експресії PD-L1, за наполяганням пацієнтки вирішено продовжити лікування.

10.02.2017 пацієнтці внутрішньовенно введено пембролізумаб 2 мг/кг маси тіла (100 мг).

Після введення пембролізумабу розвинулись явища пульмоніту III ст. Призначено гормональну терапію. Стан поліпшився. Проте від подальшого лікування пембролізумабом пацієнтка відмовилася.

Подальша тактика ведення пацієнтки ґрунтувалася на результатах молекулярного профілювання пухлини, пухлинної тканини та циркулюючої в крові пухлинної ДНК, OncoSTRAT&60.

Проведено цикл ПХТ за схемою: доцетаксел 30 мг/м^2 + вінорельбін 25 мг/м^2, щотижневе введення.

За пацієнткою ведеться спостереження. На момент написання статті триває лікування згідно з проведеним молекулярним профілюванням пухлини за схемою: доцетаксел 30 мг/м^2 + вінорельбін 25 мг/м^2, щотижневе введення.

Висновки

1. Персоніфікована терапія хворих з метастатичним НДРЛ, проведення молекулярного профілювання пухлини дозволить оптимізувати лікування найбільш ефективними протипухлинними препаратами, що, відповідно, збільшить виживаність пацієнтів.

2. Застосування препарату Ксалкорі (кризотиніб) при ALK-позитивному НДРЛ дозволяє не лише подовжити тривалість, але й значно поліпшити якість життя пацієнтів.

Література

1. Використання хіміомодифікації для направленої індукції церамідного шляху апоптозу пухлини / Н.А. Мітряєва, Т.С. Бакай, Т.В. Сегеда [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 2012. – Т. 20. – Вип. 2. – С. 176-177.
2. Заридзе Д.Г. Профилактика рака / Д.Г. Заридзе: руководство для врачей. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. – 224 с.
3. Хіміопроменеве лікування недрібноклітинного раку легені, спрямоване на індукцію апоптозу / Н.В. Білозор, В.П. Старенький, Н.А. Мітряєва, О.М. Сухіна, Л.В. Гребінник, Т.С. Бакай. // Український радіологічний журнал . – 2014. – № 2. – С. 98-102.
4. Блокування PD-1/PD-L1/2 шляхів – перспективна стратегія лікування пацієнтів із В-клітинними лімфомами (огляд літератури) / І.А. Крячок, І.О. Новосад, Н.М. Храновська, Н.М. Свергун, К.С. Філоненко, Я.А. Степанішина, І.Б. Титоренко, Т.В. Каднікова, Т.В. Скрипець // Клиническая онкология. – 2015. – № 1(17). – С. 44-46.
5. Ингибирование PD-L1 в современной иммунотерапии злокачественных новообразований // Здоров'я України, Онкологія. – 2016. – № 4(45). – С. 14-15.
6. Ингибирование PD-1 в иммунотерапии рака // Здоров'я України, Онкологія. – 2016. – № 5(46). – С. 41-42.
7. Мальцев Д.В. Прорыв в иммунотерапии опухолей: возможности пембролизумаба / Д.В. Мальцев // Здоров'я України, Онкологія. – 2016. – № 5(46). – С. 41-42.
8. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363: 1693-1703.
9. Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol 2009; 27: 4247-4253.
10. Yi E.S., Chung J.H., Kulig K., Kerr K.M. Detection of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer and related issues in ALK inhibitor therapy: a literature review. Mol Diagn Ther 2012; 16: 143-150.
11. Ghiotto M., Gauthier L., Serriari N. et al. (2010) PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1. Int Immunol, 22(8): 651-660.
12. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2014; 371: 2167-77.

WUKXAK0317005

Стаття надрукована за підтримки
Представництва «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн»
в Україні.

М.А. Суркис, психолог, ВОО «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями», г. Киев

Интимная жизнь онкологических больных во время лечения

М.А. Суркис

Поступая в клинику с онкологическим диагнозом, человек сталкивается с новым и неизвестным для него миром. С этого момента его жизнь делится на «до» и «после». На протяжении лечения он мечется между клиникой и домом, пытаясь сохранить свой социальный и личный статус на прежнем уровне.
При этом неизбежно возникает множество проблем и вопросов, которые далеко не всегда получается решить в одиночку. В этом случае только самые близкие люди могут понять, поддержать и помочь, особенно в том, что касается интимной жизни во время лечения. Но часто они сами не знают, что говорить, им непросто решиться на честный и откровенный разговор с любимым человеком на тему сексуальных отношений.

По мнению директора Украинского института сексологии и андрологии, заведующего отделением сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Игоря Ивановича Горпинченко, каждый пациент в начале лечения должен быть проинформирован о проблемах и их последствиях, с которыми он может столкнуться после хирургического лечения, лучевой и химиотерапии. Врач обязан обсудить с больным сопряженные с терапией риски, а также возможные способы сексуальной реабилитации. Своевременная информированность поможет человеку подготовиться к трудностям, мобилизоваться, преодолеть страх и настроиться на активную борьбу. В реабилитации всегда важен индивидуальный подход, и пациент должен знать, что современные методы позволяют лечить даже самые сложные сексуальные нарушения. *«По моему мнению, в большинстве случаев достаточно одного специалиста, которому бы доверял пациент. Приемы психотерапевта обязан знать каждый врач, независимо от его специальности. Неслучайно пациенты доверяют тем хирургам, которые наряду с высоким качеством выполняемых операций обладают человечностью, понимают сложности больного, разговаривают с ним. Пациент не может одинаково открываться каждому врачу»* [5].

Онкологическое заболевание и процесс его лечения воздействуют на весь организм человека, они сопряжены с дополнительными психологическими и материальными нагрузками, что в свою очередь может повлиять на интимную жизнь и привести к снижению сексуальной активности. Исследования показывают, что интимные отношения являются одной из основных проблем для людей с диагнозом «рак». Первая стадия – шок от поставленного диагноза – лишает человека сил, и вопрос интимных отношений отходит на задний план. Но со временем пациент сталкивается с этой проблемой.

В процессе лечения у больного возникает ряд вопросов.

✓ *Может ли интимная близость во время лечения усугубить заболевание?*

✓ *Есть ли какая-нибудь опасность для моего близкого человека?*

✓ *Как скоро наладится интимная жизнь после лечения?*

✓ *Как принять себя после операции?*

✓ *Смогу ли я иметь детей? И когда?*

✓ *Как правильно объяснить жене (мужу) свою усталость?*

✓ *Буду ли я когда-нибудь снова получать удовольствие от секса?*

✓ *Как не потерять привлекательность для супруга и не перестать быть желанной (желанным) во время лечения?*

Исследование, проведенное в Гамбурге в 1984 г., показало, что с проблемами интимного характера сталкивается каждый 4-й онкологический пациент. О снижении сексуальной активности сообщили 18-25% больных с лимфомой Ходжкина, 21-29% – с лейкемией, 35% – с раком простаты и 60% женщин с диагнозом «рак молочной железы» [1]. Многие пациенты, перенесшие болезнь Ходжкина и находящиеся в ремиссии, жалуются на постоянное чувство тревоги, снижение социальной активности; фактически у всех больных с раком яичка имеются сексуальные трудности, 24% из них испытывают трудности с семяизвержением и у 10% отмечается неспособность поддерживать эрекцию [3]. Исследование сексуального качества жизни за 2008 г., включавшее 191 пациентку с раком молочной железы, позволило обнаружить, что 60% участниц имели нарушения в интимной жизни, также была отмечена депрессия, что в свою очередь приводило к снижению чувства сексуальности [2]. Депрессия – это очень трудное и полное боли время, это кризис, неизбежно вызывающий сексуальные расстройства. К сожалению, частота развития депрессивных состояний увеличивается, особенно среди онкологических больных [7].

На психологическое состояние онкологического пациента влияет ряд факторов: стадия и симптомы болезни, вид и стоимость лечения, беспокойство по поводу рубцов, возраст, пониженная самооценка, стрессоустойчивость, недостаточная социальная поддержка на общем фоне низкой культуры и нравственности в нашем обществе.

При лечении больных с онкологическими заболеваниями возникают следующие побочные эффекты [3]:

✓ **общие для мужчин и женщин:**

- изменение внешности (шрамы после операции, потеря части тела, снижение плотности костной ткани и массы тела, выпадение волос и пр.);
- состояние усталости, депрессии, тревоги, нарушение сна;
- тошнота и рвота;
- трудности с осуществлением полового акта;
- частые позывы к мочеиспусканию;
- проблемы фертильности;
- снижение либидо, вызванное гормональным изменением в организме;
- состояние повышенной тревожности;

✓ **мужчины жалуются на:**

- проблемы с эрекцией;
- трудности с семяизвержением;
- усталость, слабость;
- боль в половом члене или яичках во время интимной близости;

✓ **женщины сталкиваются с симптомами, характерными для менопаузы:**

- приливы – ощущение жара и покраснение кожи головы, лица, шеи, груди;
- ночная потливость;
- учащенное сердцебиение, аритмия;
- истончение, сухость и ранимость слизистой оболочки влагалища, что затрудняет половые акты;
- потеря сексуального желания;
- возможны приступы слабости, озноб, одышка, сонливость, беспокойство, раздражительность, амбивалентность настроения.

Это приводит к проблемам в брачных отношениях, к дискомфорту из-за боли и слабости, к потере женственности и сексуальной самооценки, связанных с восприятием своего тела, к угнетению репродуктивной функции, к бесплодию и действует разрушительно на многих женщин.

Таким образом, проблемы пациентов с онкологическим диагнозом и больных, находящихся в ремиссии, охватывают целый ряд факторов – от клинических до социально-психологических.

Как помочь наладить интимную жизнь во время лечения?

Сексуальные отношения – неотъемлемая составляющая жизни человека в целом наряду с его профессиональной активностью, интеллектуальным, социальным и духовным развитием. Сексуальность включает в себя намного больше, чем просто половой акт. Роль, которую она играет в жизни человека, зависит от возраста, окружающей среды, здоровья, отношений, культуры, уровня самооценки, интересов и социальных возможностей. Сексуальность выражается внешностью человека: как он ухаживает за собой, как одевается, как двигается, как себя ведет, что и как говорит.

Физическая привязанность необходима. Даже если люди не могут быть сексуально активны в связи с состоянием здоровья, они нуждаются в ласковых прикосновениях и объятиях близкого человека.

Если у пары были хорошие отношения до постановки онкологического диагноза, то, как правило, с временными трудностями, возникающими в период лечения, она успешно справляется. Но от проблем никто не застрахован. Они могут возникнуть из-за недосказанности, неуверенности, недостатка информации, а также неоправданных ожиданий обеих сторон.

Специалисты американской клиники Dana-Farber Cancer Institute [2], изучающие сексуальное здоровье пациентов, дают ряд рекомендаций, как не отказываться от интимных отношений во время лечения онкологического заболевания.

✓ Каждая пара, столкнувшаяся с онкологическим заболеванием, проходя через диагностику и лечение, испытывает тревогу и печаль. Важно открыто поговорить с близким человеком: поделиться своими чувствами, опасениями. Молчание – враг сексуального здоровья.

✓ По возможности следует оказывать больному помощь в домашних делах, чтобы сберечь его силы.

✓ Хорошее чувство юмора сгладит многие сложные моменты, возникающие в период лечения.

✓ Выпадение волос тяжело переживают женщины и мужчины, но для женщин это более тяжелое психологическое испытание. Здесь пациенту важно помнить, что выпадение волос не портит его и не делает менее привлекательным. Человека портят уныние, злость, ненависть, недовольство и неблагодарность!

Несколько общих рекомендаций

✓ Могут ли сексуальные отношения усугубить болезнь? Нет. Интимная близость позволяет человеку чувствовать себя желанным, нужным, любимым. Она дает положительные эмоции и прибавляет жизненных сил, помогает быстрее восстанавливаться. *(При сниженном уровне лейкоцитов и тромбоцитов необходимо воздержаться от интимной близости во избежание инфекций и кровотечений. Данный вопрос пациенту следует обсудить с врачом индивидуально.)*

✓ Важно знать, что рак не передается половым путем, он не заразен.

✓ Лучевая и химиотерапия влияют только на больного, не оказывая при этом воздействия на других людей.

✓ Перед началом химиотерапии больному рекомендуется сделать короткую стрижку. Это эмоционально подготовит его к изменениям внешности.

Продолжение на стр. 52.

М.А. Суркис, психолог, ВОО «Ассоциация помощи инвалидам и пациентам с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями», г. Киев

Интимная жизнь онкологических больных во время лечения

Продолжение. Начало на стр. 51.

✓ В период отрастания выпавших волос можно использовать парик. Женщины могут носить шляпки, декоративные головные уборы из платков и шарфов. Некоторые пациенты не используют парик, а воспринимают свой новый облик как символ борьбы и победы над недугом.

✓ Лечение вызывает у онкологических больных усталость и слабость, часто – временную потерю интереса к интимной близости. Здесь необходимо терпение и время – это основные ключи к решению проблемы. Главное не отчаиваться.

✓ Эксперименты в интимной жизни с любимым человеком помогут паре сохранить и улучшить отношения.

✓ Все действия во время близости должны быть осторожными и аккуратными.

✓ Партнеры должны совместно выбирать удачное время для интимной близости, когда самочувствие обоих удовлетворительное. Важно не стесняться говорить о своем плохом самочувствии.

✓ Партнерам следует выбирать наиболее удачные позы, не причиняющие неудобств и дискомфорта.

✓ Часто, столкнувшись с онкологическим заболеванием, люди замыкаются в себе и отдаляются от близкого человека, таким образом причиняя ему страдание. В этой ситуации важно проявить терпение и поднимать тему интимных отношений не требованиями и обвинениями, а заботой и любовью.

✓ Проблема пониженного либидо зачастую бывает вызвана тревогой или стрессом. Своевременное обращение к специалисту (психотерапевту, сексологу или психологу) может помочь супругам решить возникшую проблему.

✓ По возможности следует использовать красивое нижнее белье, позволяющее скрыть последствия операций.

✓ Нужно постоянно напоминать себе о своих достоинствах.

✓ Для мужчин важно использовать презерватив, а вагинальные увлажнители на водной основе помогут женщинам снизить дискомфорт во время интимной близости *(более подробно этот вопрос следует обсудить с врачом)*.

✓ Правильное питание и физические упражнения помогут укрепить тело и поддержать бодрость духа. Важно найти то, что помогает расслабиться: фильмы, хобби, прогулки на свежем воздухе.

✓ Рекомендуются упражнения Кегеля [4], которые улучшают циркуляцию крови в малом тазу, что в свою очередь способствует оздоровлению всей мочеполовой системы и повышению либидо.

Например:

• Сожмите мышцы тазового дна, подтянув их вверх, и удерживайте в таком положении 10 с.

• Полностью расслабьте мышцы и 10 с отдыхайте.

• Повторяйте упражнение 10 раз на протяжении 5 мин три раза в день (утром, в обед, вечером). Первые результаты чувствуются уже через 4-6 недель регулярных занятий.

Главное для хорошего результата – не забывать выполнять упражнения регулярно, и чем чаще, тем лучше *(важно обсудить с лечащим врачом, какие физические нагрузки и упражнения вам подходят)*.

✓ Исследования показывают, что общение с людьми, победившими онкологическое заболевание и ведущими активный образ жизни, обеспечивает пациентам эмоциональную поддержку и заряжает их позитивными эмоциями.

✓ Комплименты, поцелуи, объятия партнера придадут уверенности и помогут почувствовать себя нужным.

Одна из важнейших задач, стоящих перед онкологией, – улучшить качество жизни пациентов, проходящих лечение и находящихся в ремиссии. Сексуальность онкологического больного зависит от диагноза, лечения, а также оказанной своевременно медико-психологической помощи. Очень важно, чтобы человек не чувствовал себя «выброшенным за борт», а был полноценным членом общества.

Онкологическому больному необходимо постоянно напоминать, что даже в самый тяжелый период жизни он может быть счастлив, он может не только брать, но и отдавать. В счастливом браке самоценность человека нерушима, партнеры помогают друг другу, поддерживают и направляют, а любовь крепнет и возрастает, невзирая на возникающие на ее пути испытания. Роберт Хайнлайн писал: *«Любовь – это когда счастье другого есть необходимое условие вашего счастья»* [6]. Онкологическому пациенту важно это понять.

Литература

1. Niederhuber J., Artitage J., Doroshow J., Kastan M., Tepper J. Abeloffe's clinical oncology, 2008.
2. Basson R. Women's sexual dysfunction. CMAJ 20057.
3. Dana-Farber Cancer Institute: Sexual Health Program for Cancer Patients and Survivors, Boston.
4. How to talk about sexual issues with cancer patients. Contemporary OB/GYNObstetrics-Gynecology & Women's Health. May 01, 2012.
5. «Сексуальная реабилитация онкологических пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах репродуктивной системы», – статья доктора медицинских наук, профессора И.И. Горпинченко в журнале «Здоров'я України» за октябрь 2015 г.)
6. Хайнлайн Р. Чужак в чужой стране: Научная фантастика. – Изд. дом «Эксмо», 2003.
7. Sexual Quality of Life in Women with Newly Diagnosed Breast Cancer. – Article in Journal of Psychosocial Oncology, 25(2), February 2007.

Раннее выявление меланомы – дело каждого

13 апреля 2017 года в Украине был проведен IX Всеукраинский день диагностики меланомы. Эта акция осуществляется в рамках международной программы «Евромеланома» и охватывает все страны Европы.

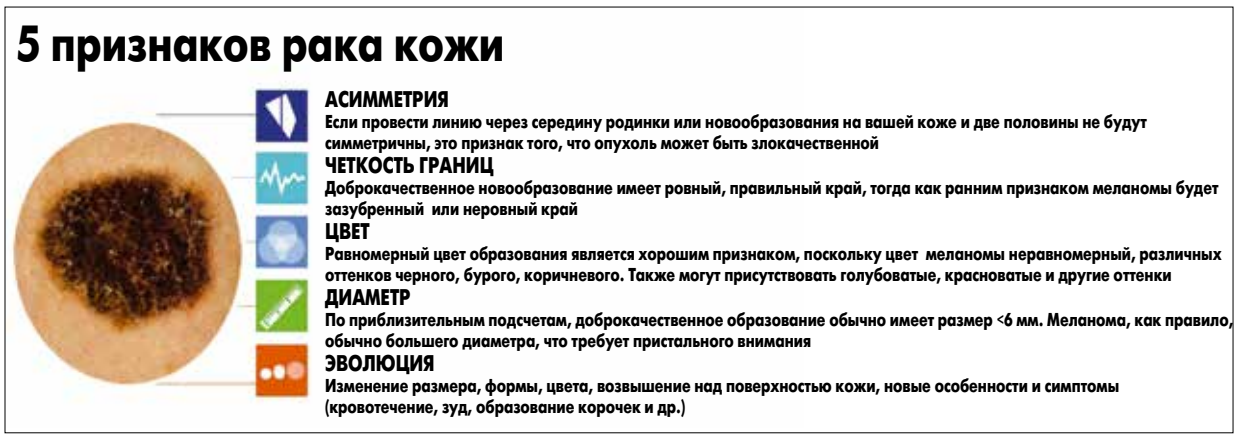
Всеукраинский день диагностики меланомы проводится ежегодно начиная с 2009 года под эгидой Министерства здравоохранения Украины, Украинской ассоциации врачей-дерматовенерологов и косметологов, а также при поддержке общественных организаций и представителей социально ответственного бизнеса. В этот день все желающие могут пройти бесплатное обследование с целью выявления на ранней стадии злокачественных новообразований кожи. Информация о возможностях обследования заблаговременно размещается в сети интернет.

По результатам прошедшего года, в День меланомы было осмотрено более 95 тыс. человек, среди которых предварительный диагноз меланомы был установлен в 222 случаях. В общей сложности за 8 лет (2009-2016 гг.) реализации программы в Украине было осмотрено 235 958 человек, среди которых выявлено 769 случаев меланомы и 2101 случай рака кожи.

В этом году при реализации проекта использовались современные технологии связи: каждый человек, не имевший физической возможности посетить врача для осмотра, мог бесплатно определить свою принадлежность к группе риска, сделав качественную фотографию родимого пятна и отправив ее врачу по электронной почте.

В Украине и зарубежных странах практикуется информирование населения о признаках меланомы и факторах риска в виде инфографики (рис.). Материалы, содержащие актуальную информацию в краткой и доступной форме, могут быть переданы пациенту.

www.uadvc.org.ua
www.bogomoletsclinic.com.ua



Династат® (парекоксиб) у мультимодальній аналгезії при онкогінекологічних хірургічних втручаннях

Сучасна анестезіологічна практика поширилася на такі напрями, як ведення післяопераційного болю і хірургічна анестезія поза операційною. Післяопераційна аналгезія може істотно полегшувати гострий біль, викликаний хірургічною травмою, зменшувати дискомфорт і стрес, підвищувати задоволеність пацієнтів і знижувати витрати на їх реабілітацію. Високої ефективності післяопераційної аналгезії за мінімальних побічних ефектів можна досягти завдяки застосуванню збалансованої мультимодальної аналгезії.

Збалансована мультимодальна аналгезія передбачає одночасне використання двох і більше аналгетиків, що мають різні механізми дії і дозволяють досягти адекватного знеболення за мінімальних побічних ефектів, пов'язаних із призначенням великих доз аналгетика в монотерапії. У сучасній онкологічній практиці мультимодальна аналгезія є методом вибору для знеболювання тих пацієнтів, яким проводиться хірургічне втручання.

Парекоксиб натрію – перший специфічний інгібітор циклооксигенази 2 типу (ЦОГ-2), доступний в ін'єкційній формі. Після введення в організм людини парекоксиб зазнає ферментативного гідролізу в печінці з утворенням активного метаболіту вальдекоксибу. Останній діє як селективний інгібітор ЦОГ-2 щодо простагландинів як на периферичному, так і на центральному рівнях.

Парекоксиб за ефективністю перевершує неселективні нестероїдні протизапальні препарати і, на відміну від них, практично не впливає на агрегацію тромбоцитів і функцію гастроінтестинального тракту. Важливо, що парекоксиб забезпечує контроль болю не лише в спокої, а й під час рухів, що створює передумови для ранньої мобілізації пацієнтів і швидкого відновлення їх фізіологічних функцій в післяопераційному періоді. Крім того, останніми роками отримано обнадійливі дані, що свідчать про його протипухлинну активність.

У клінічних дослідженнях парекоксиб застосовували як у монотерапії, так і в комбінації з опіоїдами або іншими аналгетиками для контролю легкого і помірного болю у пацієнтів при мініінвазивних хірургічних втручаннях. Результати цих досліджень свідчать про те, що комбінування парекоксибу з парентеральними опіоїдами підвищує ефективність знеболення і знижує сумарні дози препаратів при веденні та профілактиці післяопераційного болю. Загалом завдяки своїм характеристикам парекоксиб можна вважати оптимальним вибором відповідно до принципів збалансованої мультимодальної аналгезії.

Мета дослідження, проведеного L. Nong і співавт. (2013), – вивчення ефективності та безпеки парекоксибу при його застосуванні в комбінації з морфіном та оцінка його опіоїдзберігаючого ефекту в пацієнток, яким проводяться хірургічні втручання з приводу пухлин жіночих статевих органів.

Критеріями включення в дослідження були вік пацієнток – від 18 до 60 років – і соматичний статус I-II за класифікацією Американського товариства анестезіологів (ASA). Показаннями до хірургічного втручання були міома матки, рак тіла або шийки матки, карцинома фалопієвої труби або пухлина яєчника.

Жінок (n=79) було рандомізовано на дві групи. Пацієнткам основної групи призначили парекоксиб натрію 40 мг (2 мл) внутрішньовенно за 30 хв до індукції анестезії з подальшим введенням 40 мг кожні 12 год протягом 48 год після операції. Хворі контрольної групи отримували фізіологічний розчин 2 мл внутрішньовенно як плацебо з такою самою періодичністю введення. За день до хірургічного втручання пацієнткам пояснили принципи використання пристрою ПКА (пацієнт-контрольованої аналгезії) і видали опитувальники, призначені для оцінки післяопераційного болю і несприятливих подій за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).

В операційній залі всі пацієнтки отримували пенехіклідин 0,5 мг внутрішньовенно. Анестезію індукували фентанілом (4 мкг/кг), мідазоламом (0,1 мг/кг), пропофолом (2 мг/кг) і рокуронієм (0,6 мг/кг). Після оротрахеальної інтубації анестезію підтримували севофлураном 2-3% (концентрація в кінці видиху), фентанілом (1-2 мкг/кг/год) і цизатракурієм (1-2 мкг/кг/год). Дози препаратів автоматично коригував апарат MT Monitor Technik для досягнення рівня Narcotrend D2-E0.

Внутрішньовенну ПКА морфіном починали відразу після того, як пацієнтка була здатна контролювати помпу, і припиняли через 48 год після операції. Апарат ПКА було запрограмовано на болюсне введення 1 мл морфіну (1 мг/мл) на вимогу з мінімальними інтервалами 5 хв і лімітом 10 мг/год. Анестетики та інші потенційні коаналгетики інтраопераційно і протягом 48 год після операції не призначали. Однак пацієнтки з дуже інтенсивним болем, який неадекватно контролювався ПКА морфіном, мали можливість вийти з дослідження і отримати додаткову аналгезію.

Через 2, 6, 12, 24 і 48 год після операції здійснювали оцінку болю за ВАШ (0 – біль відсутній; 10 – найбільш інтенсивний біль), кумулятивного споживання морфіну, седації і несприятливих подій. Крім того, визначали ступінь задоволеності пацієнток знеболенням (0 – незадовільно; 10 – найбільша задоволеність) і тяжкість побічних ефектів (нудоти/блювання, свербежу, тремору і седації). Побічні ефекти коригували на вимогу пацієнток. При нудоті та блюванні призначали ондансетрон 4 мг внутрішньовенно.

Аналіз споживання морфіну показав, що пацієнтки, які отримували парекоксиб натрію 40 мг кожні 12 год, потребували значно менше морфіну, ніж ті хворі, яким вводили плацебо, через 2, 6, 12, 24 і 48 год після операції ($p<0,05$) (рис. 1). Порівняно з групою плацебо, у групі парекоксибу сумарні потреби в морфіні були нижчими приблизно на 9%.

Інтенсивність болю у пацієнтів у стані спокою і під час рухів була значно нижчою в групі парекоксибу порівняно з групою плацебо у всіх точках часу після операції ($p<0,05$) (рис. 2). Отже, парекоксиб натрію, який призначається в комбінації з морфіном, забезпечує більш ефективне полегшення післяопераційного болю порівняно із застосуванням тільки морфіну.

Загальна задоволеність пацієнток післяопераційним веденням болю в основній і контрольній групах становить 8,6 vs 6,8 відповідно, різниця між групами є статистично значущою ($p<0,001$).

Несприятливі події моніторували протягом 48 год після операції. У групі парекоксибу спостерігалася тенденція до зниження частоти таких опіоїд-індукованих побічних ефектів, як нудота (8 vs 15% у групі плацебо), блювання (5 vs 10%), свербіж (3 vs 5%) і седація (13 vs 20%). Інших серйозних побічних ефектів протягом проведення дослідження не зареєстровано.

Таким чином, результати дослідження підтвердили те, що Династат® (парекоксиб) має характеристики, необхідні для мультимодальної аналгезії. У пацієнток онкогінекологічного профілю, котрим проводять великі хірургічні втручання, періопераційна аналгезія з включенням парекоксибу покращує контроль післяопераційного болю і зменшує потребу в опіоїдах із тенденцією до зниження частоти післяопераційних несприятливих подій.

За матеріалами статті: Nong L., Sun Y., Tian Y. et al. Effects of parecoxib on morphine analgesia after gynecology tumor operation: a randomized trial of parecoxib used in postsurgical pain management. J Surg Res. 2013 Aug; 183 (2): 821-6.

Підготував ***Олександр Гладкий***

Статтю надруковано за підтримки Представництва «Файзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн» в Україні.

WUKDYN0317032

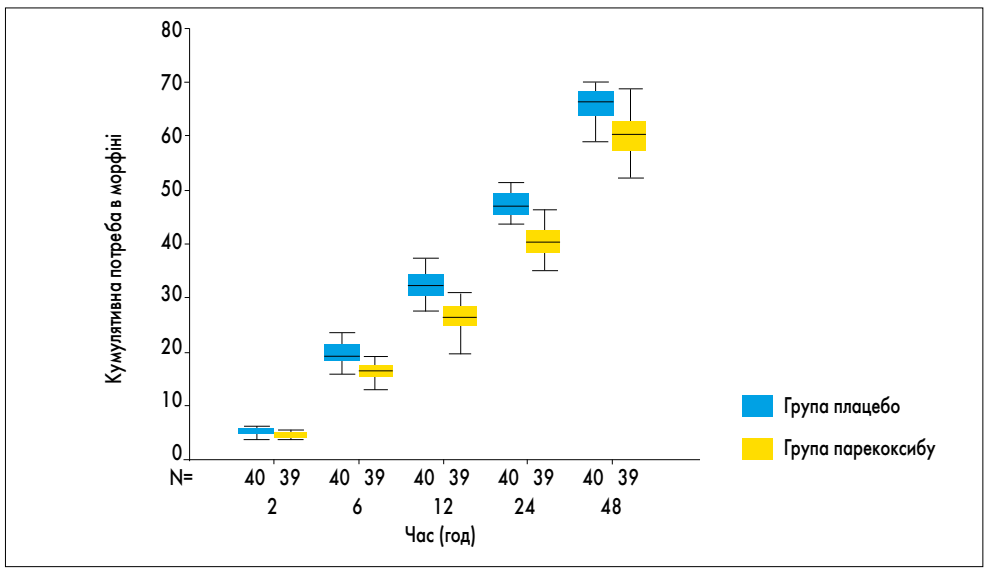


Рис. 1. Потреба в морфіні через 2, 6, 12, 24 і 48 год після операції

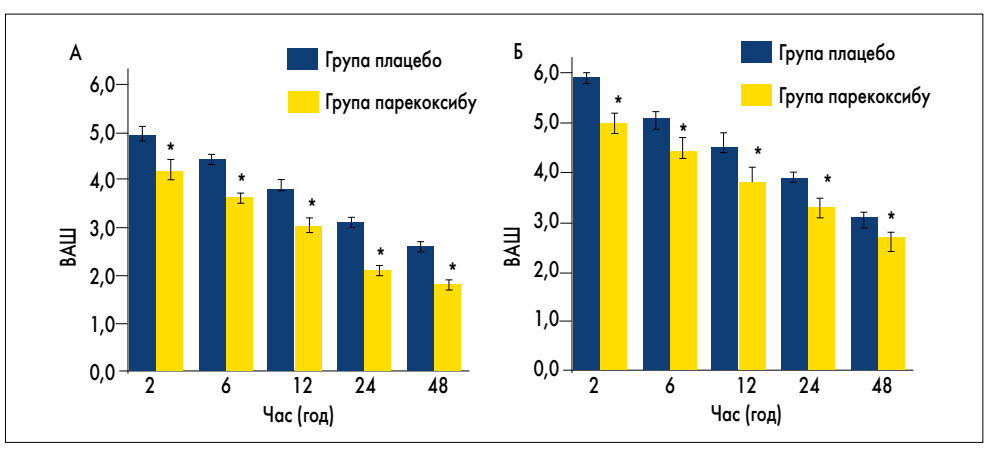


Рис. 2. Середня оцінка інтенсивності болю (ВАШ) у стані спокою (А) і під час рухів (Б) через 2, 6, 12, 24 і 48 год після операції

* Статистично значуща різниця між групами ($p<0,05$).

ВОТРІЄНТ™ — перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми[2-4]

СИЛА для руху вперед

Посилення першої лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта[1,6-9]

Рекомендований для
1-ї лінії терапії НКК[2-4]

Показання. Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК)[5]

Коротка інформація про лікарський засіб Вотрієнт™. Склад: діюча речовина: пазопаніб; 1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. **Код АТС** L01X E11. **Показання.** Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертонія, задній оборотної енцефалопатії синдром (ПРЕС) / задній лейкоенцефалопатія синдром оборотної (RPLS), інтерстиціального захворювання легень / пневмоніт, порушення функції серця, QT пролонгації і Torsades де пуантах, тромбоз артеріальні, венозний тромбоемболії, тромботической микроангиопатии, геморагічні події, шлунково-кишкові перфорації і свищів, ранозагоювальну, гіпотиреоз, протеїнурія, інфекції, комбіновані з іншими системними терапії протипухлинними, ювенільного токсичності тварин, вагітність, і взаємодій. **Побічні реакції.** ***Дуже часто:*** зниження апетиту, включаючи анорексію; дизгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію); головний біль; артеріальна гіпертензія; діарея; нудота; блювання; біль у животі зміна кольору волосся; висипання; алопеція; синдром долонно-підошовної еритродизестезії протеїнурія; підвищена втомлюваність; підвищення рівня аланінамінотрансферази; підвищення рівня аспартатамінотрансферази. ***Часто:*** нейтропенія; тромбоцитопенія; лейкопенія; гіпотиреоїдизм; дегідратація; гіпофосфатемія; безсоння; запаморочення; летаргія; парестезія; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз); приливи, прилив крові до обличчя; (почервоніння обличчя); дисфонія; носові кровотечі; кровохаркання; диспное; диспепсія; стоматит; метеоризм; здуття живота; сухість у роті; виразки ротової порожнини; порушення печінкової функції; гіпербілірубінемія; гепатотоксичність; гіпопігментація шкіри; еритема; свербіж; депігментація шкіри; сухість шкіри; гіпергідроз; міальгія; м'язові спазми; артралгія; астенія; запалення слизової оболонки; набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя); біль у грудях; зменшення маси тіла; підвищення рівня креатиніну крові; підвищення рівня білірубіну крові; зменшення кількості білих кров'яних клітин, включаючи зменшення рівня нейтрофілів та лейкоцитів; збільшення рівня ліпази крові; підвищення артеріального тиску крові; збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамаглутамілтрансферази; зменшення рівня магнію крові. ***Нечасто:*** інфекції (з нейтропенією або без неї); інфекції ясен; інфекційний перитонит; пухлинна біль; гіпомагніземія гіпоестезія; ішемічний інсульт; транзиторні ішемічні атаки; церебральний інфаркт сонливість; відшарування/розрив сітківки; знебарвлення вій; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія); брадикардія; інфаркт міокарда; ішемія міокарда; поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (Torsade de pointes); кровотечі; гіпертонічний криз; легенева емболія; легеневі кровотечі; пневмоторакс; риноррея; часті випорожнення; шлунково-кишкова кровотеча; ректальна кровотеча; анальна кровотеча; перфорація товстої кишки; кровотечі ротової порожнини; фістула шлунково-кишкового тракту; блювання кров'ю; випорожнення з домішками крові; геморої дальна кровотеча; перфорація клубової кишки; мелена; кровотеча ставоходу; панкреатит; ретроперитонеальна кровотеча; кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту; жовтяниця; медикаментозно індуковане ураження печінки; печінкова недостатність; реакції фоточутливості; ексфоліативний висип; порушення з боку нігтів; висипання везикулярні; висипання папульозні; висипання еритематозні; висипання генералізовані; висипання макулярні; висипання сверблячі; свербіж генералізований; еритема долонь; біль у скелетно-м'язовій системі; кровотеча сечовидільного тракту; менорагія; метрорагія; вагінальна кровотеча; озноб; порушення слизової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; збільшення рівня сечовини крові; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі; підвищення рівня амілази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові; аномальні тести щитовидної залози; підвищення систолічного тиску крові; аномальні печінкові проби. ***Рідко:*** тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремічний синдром); синдром задньої оберненої енцефалопатії/ задньої оберненої лейкоенцефалопатії; інтерстиційне захворювання легенів /пневмоніт. **Перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із повною Інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.** 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 медичною тематикою. Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014 ;32 (14):1412–1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49–iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/. 4. NCCN NCCN Guidelines®; Kidney Cancer. V 2.2016. http://www.nccn.org. 5. Інструкція по медичному застосуванню препарату Вотрієнт. 6. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061–1068. 7. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287–1296. 8. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, N Engl J Med. 2014;370(18):1769–1770. 9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. N Engl J Med. 2013;369(8):722–731.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г)
тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

Вотрієнт™
пазопаніб

722213/VOR/A3/04.17/ 12000

NOVARTIS

Таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK: новый стандарт терапии меланомы с мутацией BRAF

До недавнего времени ни один терапевтический подход не улучшал показателей общей выживаемости (ОВ) пациентов с распространенной меланомой: в метаанализе 42 исследований II фазы, независимо от режима химиотерапии (ХТ) или биохимиотерапии, медиана ОВ составляла всего 6,2 мес, при этом выживаемость >1 года наблюдалась только у 25,5% пациентов. За последние 5 лет было одобрено несколько высокоэффективных препаратов. Открытие мутации BRAF V600 привело к разработке высокоактивных малых молекул – ингибиторов MAP-киназы. В парадигме иммунотерапии долговременная выживаемость была достигнута благодаря применению ингибиторов чекпоинтов CTLA-4 и PD-1.

В 50% случаев меланома содержит активирующую мутацию гена BRAF (чаще всего – BRAF V600E), который активирует сигнальный путь MAP-киназы. Ингибиторы BRAF вемурафениб и дабрафениб – первые одобренные препараты для монотерапии пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой при наличии мутации BRAF. Понимание механизмов устойчивости к монотерапии ингибиторами BRAF, учитывая то, что комбинация ингибиторов BRAF и MEK замедляет развитие резистентности, способствовало дальнейшему изучению применения этой комбинации. Исследования III фазы продемонстрировали преимущество одновременного ингибирования BRAF и MEK по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF, что стало основанием для одобрения применения комбинированной терапии при распространенной меланоме с мутацией BRAF. Одновременное ингибирование BRAF и MEK имеет умеренную клиническую активность у пациентов с прогрессированием на фоне монотерапии ингибиторами BRAF, поэтому применение этой комбинации необходимо начинать на раннем этапе.

Несмотря на более высокие показатели частоты ответа (ЧО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне таргетной терапии, иммунотерапия ингибиторами чекпоинтов обеспечивает более длительную ОВ у пациентов с распространенной меланомой. Так, согласно результатам долгосрочного анализа, ипилимумаб – моноклональное антитело IgG1, блокатор цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена (CTLA)-4 – обеспечивает более чем 3-летнюю выживаемость примерно в 20% случаев. Ипилимумаб – первый ингибитор чекпоинтов, который был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). В двух рандомизированных исследованиях III фазы он продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность по сравнению с моноклональными антителами PD-1 – ниволумабом и пембролизумабом: оба этих агента получили одобрение для применения в лечении пациентов с распространенной меланомой, независимо от наличия мутации BRAF. Комбинация ипилимумаб + ниволумаб продемонстрировала лучшие показатели ВБП и ЧО по сравнению с монотерапией и, несмотря на более высокий уровень токсичности, была одобрена FDA и EMA.

Первичные результаты исследования COMBI-d, предметом которого была оценка эффективности сочетания дабрафениб + траметиниб по сравнению с дабрафенибом и плацебо в качестве терапии первой линии при метастатической меланоме с мутацией BRAF, показали статистически значимое, но клинически умеренное увеличение ВБП на фоне комбинированной терапии (9,3 vs 8,8 мес). Согласно обновленным данным, сочетание дабрафениб + траметиниб обеспечивает почти 2-кратное увеличение ВБП через 2 года (30 vs 16%) и 3 года (22 vs 12%) по сравнению с монотерапией дабрафенибом. Медиана ОВ была 25,1 vs 18,7 мес, ЧО – 69 vs 53%, выживаемость через 2 года – 52 vs 43% и через 3 – 44 vs 32% у пациентов в группе комбинированной терапии и монотерапии соответственно.

Результаты исследования COMBI-v, в котором изучалась эффективность применения сочетания дабрафениб + траметиниб по сравнению с монотерапией вемурафенибом в качестве первой линии терапии метастатической меланомы с мутацией BRAF, подтвердили преимущество одновременного ингибирования BRAF и MEK. Согласно обновленным данным, ВБП через 2 года составляет 30 и 16%, через 3 года – 22 и 12% соответственно. Общий ответ – 67 vs 53%, при этом у 19% пациентов был достигнут полный ответ в группе комбинированной терапии и 12% – в группе монотерапии вемурафенибом. Медиана ОВ была более высокой в группе комбинированной терапии – 26,1 vs 17,8 мес. Улучшение показателей выживаемости (2-3 года) также было установлено в группе комбинированной терапии (53 vs 39% и 45 vs 31%).

В исследовании co-BRIM ранее не леченные пациенты с мутацией BRAF были рандомизированы в 2 группы: 1-я принимала вемурафениб + кобиметиниб, 2-я – вемурафениб и плацебо. Комбинированная терапия привела к увеличению ОВ (22,3 vs 17,4 мес), ВБП (медиана ВБП – 11,0 vs 8,8 мес) и ЧО (70 vs 50%) по сравнению с монотерапией.

Результаты, полученные во всех 3 указанных исследованиях, были аналогичными, поэтому, несмотря на отсутствие прямого сравнения, оба сочетания можно считать одинаково активными и эффективными. Медиана ОВ и показатели ВБП были немного ниже в исследовании co-BRIM по сравнению с соответствующими данными COMBI-d и COMBI-v, но эта разница может быть обусловлена большим числом пациентов с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ), которые были включены в исследование co-BRIM (46 vs 34 и 36%).

Уровень ЛДГ, действительно, является основным прогностическим фактором у пациентов с метастатической меланомой. В 3 указанных исследованиях у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ ВБП и исходные показатели были стабильно ниже по сравнению с теми, у которых уровень ЛДГ был в норме. Примерно у 30% пациентов с нормальным уровнем ЛДГ, которые получали комбинированную терапию, не отмечалось прогрессирования заболевания, а 50% участников исследований были живы по истечении 3 лет. Показатели были еще более высокими у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ и ограниченным числом метастатических очагов (<3 органов с метастазами), причем у 40% пациентов заболевание не прогрессировало и 2/3 пациентов были живы через 3 года.

Не исключено, что для лечения этих пациентов также эффективна иммунотерапия, что значительно усложняет выбор первой линии терапии при наличии мутации BRAF. Не существует прямого сравнения между ингибиторами BRAF/MEK и анти-PD-1 препаратами, и перекрестное сравнение ограничено из-за гетерогенности групп исследования. Пациенты с мутацией BRAF или недостаточно представлены, или были исключены из исследования по применению иммунотерапии, или нуждаются в предварительной терапии ингибиторами BRAF/MEK.

Согласно данным объединенного анализа применения ниволумаба у пациентов с «диким» типом BRAF и мутацией BRAF, ЧО составляет 35 и 30% соответственно. В исследовании III фазы относительно применения пембролизумаба ЧО составляет 38% при «диком» типе BRAF и 32% у пациентов с мутацией BRAF, при стратификации: 22% у пациентов, предварительно получавших ингибиторы BRAF/MEK, и 41% у ранее не леченных пациентов. С одной стороны, ингибиторы BRAF/MEK обеспечивают более высокую вероятность ответа у пациентов с мутацией BRAF по сравнению с анти-PD-1 терапией, а с другой – анти-PD-1 препараты могут уменьшить клиническую активность у пациентов с мутацией BRAF, которые ранее получали ингибиторы BRAF/MEK. Поскольку ни в одном из рандомизированных клинических исследований не проводилось сравнение таргетной и иммунотерапии, остается неопределенность в отношении оптимальных методов терапии первой линии.

Был проведен систематический обзор рандомизированных исследований для оценки относительной эффективности системной терапии у тех пациентов с прогрессирующей меланомой и мутацией BRAF, которые ранее не получали лечения. В результате применения как ингибиторов BRAF/MEK, так и анти-PD-1 препаратов было достигнуто улучшение показателей ОВ по сравнению с другими методами. При сравнении двух стратегий не установлено существенной разницы между показателями ОВ, в то время как терапия ингибиторами BRAF/MEK продемонстрировала улучшение показателей ВБП и ЧО по сравнению с анти-PD-1 терапией.

Экспрессия PD-L1 является основным прогностическим биомаркером для терапии анти-PD-1/PD-L1 препаратами, положительный статус PD-L1 связан с более высокими показателями ЧО и ВБП. Однако у пациентов с негативным PD-L1 статусом все же может быть достигнут клинический эффект, что затрудняет применение этого биомаркера в клинической практике. Положительный PD-L1 статус не является обязательным при лечении анти-PD-1 препаратами, вместе с тем экспрессия PD-L1 по-прежнему играет важную роль при стратификации пациентов в клинических исследованиях. В настоящее время продолжается изучение других биомаркеров. Увеличение количества лимфоцитов CD8+, инфильтрирующих опухоль, коррелирует с ответом на анти-PD-1 терапию. Высокая мутационная нагрузка ассоциировалась с более длительной ОВ и долговременной клинической эффективностью у пациентов, получавших ингибиторы чекпоинтов, особенно в случаях с низкой гетерогенностью внутриопухолевого антигена. Некоторые маркеры периферической крови, такие как исходный уровень нейтрофилов и отношение нейтрофилы/лимфоциты, ассоциированы с увеличением выживаемости, но они не утверждены в качестве прогностических биомаркеров.

Для прогнозирования ответа на терапию, оценки соматических мутаций и изменения количества копий в опухолях до начала лечения может быть проведено цельное секвенирование. Например, мутации и делеции CDKN2A были связаны с более низкой ОВ и ВБП у пациентов, включенных в исследование combi-D и получавших дабрафениб и траметиниб. Ожидается дальнейшее изучение связей между геномным профилем и клиническими исходами у пациентов, получавших одновременно ингибиторы BRAF и MEK.

Прогностические биомаркеры будут иметь большое значение для выбора начальной терапии, особенно у пациентов с мутацией BRAF. До утверждения биомаркеров, одобренных к использованию в обычной клинической практике, терапия с применением ингибиторов BRAF/MEK предпочтительнее анти-PD-1 терапии в тех случаях, когда достижение ответа является приоритетом. В других случаях клинические особенности и прогностические факторы, такие как уровень ЛДГ и наличие метастазов в головном мозге, следует тщательно оценивать в индивидуальном порядке.

Сочетание ипилимумаб + ниволумаб показало сходную клиническую активность по сравнению с ингибиторами BRAF/MEK, с ЧО 58% vs 67-70% и медианой ВБП 11,5 vs 11,0-12,3 мес соответственно. В настоящее время недоступны данные по ОВ в исследованиях III фазы относительно комбинированной иммунотерапии. Учитывая то, что последняя может быть связана с тяжелой, а иногда и смертельной токсичностью, пока не будут получены данные исследований III фазы, терапия ингибиторами BRAF/MEK будет более предпочтительна, чем применение комбинации ипилимумаб + ниволумаб у пациентов с распространенной меланомой и мутацией BRAF.

Продолжение на стр. 56.

Таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK: новый стандарт терапии меланомы с мутацией BRAF

Продолжение. Начало на стр. 55.

Метастазирование в головной мозг (ГМ) у пациентов с меланомой происходит довольно часто и связано с плохим прогнозом. Пациенты с метастазами в ГМ исключены из большинства клинических испытаний, однако некоторые из них были специально разработаны для этой группы пациентов. Установлено, что ингибиторы BRAF в качестве отдельных агентов активны в отношении метастазов в ГМ: в частности на фоне терапии дабрафенибом был достигнут ответ у 39,2% пациентов, которым ранее не проводилось местное лечение метастазов, и у 30,8% пациентов с прогрессированием метастазов в ГМ после предшествующей местной терапии. В случаях опухолей с мутацией BRAF V600K ЧО была ниже – 6,7 vs 22,2%.

По сравнению с ХТ, применение траметиниба – ингибитора MEK – увеличивает ВБП и ОВ пациентов с метастатической меланомой при наличии мутации BRAF. Монотерапия траметинибом при меланоме с мутацией BRAF более эффективна, чем терапия ингибиторами BRAF и их сочетанием с ингибиторами MEK. Биниметиниб – другой ингибитор MEK – в исследовании III фазы при сравнении с ХТ продемонстрировал увеличение ВБП и ОВ у пациентов с меланомой и мутацией NRAS. Изменение показателей ВБП было статистически, но не клинически значимым (2,8 vs 1,5 мес). Из этого следует, что иммунотерапия предпочтительнее применения одного только биниметиниба в первой линии терапии при наличии мутации NRAS.

Учитывая сходную клиническую активность и эффективность, выбор режима терапии (дабрафениб + траметиниб или вемурафениб + кобиметиниб) в конечном счете может быть основан на моделях токсичности. В целом частота побочных эффектов 3-4 степени сходна для обеих схем: 48-58% – для дабрафениба/траметиниба и 60% – для вемурафениба/кобиметиниба, но существуют различия в отношении тяжести некоторых неблагоприятных событий.

Наиболее частым побочным эффектом при применении сочетания дабрафениб + траметиниб является пирексия, которая наблюдается примерно у половины пациентов (3-я степень тяжести – около 5%). Пирексия также служит наиболее распространенной причиной прерывания терапии, снижения дозы и постоянного прекращения приема дабрафениба и траметиниба. Другие наиболее частые побочные эффекты на фоне терапии указанными препаратами – повышенная утомляемость (35%), тошнота (30-35%), головная боль (30%), озноб (30-31%), диарея (24-32%), артралгия (24%), сыпь (22-23%) и гипертензия (22%).

У пациентов, получавших вемурафениб + кобиметиниб, пирексия наблюдалась реже и степень тяжести была ниже (26%, 3-я степень тяжести – 2%). Другие побочные эффекты, такие как реакция фоточувствительности (28%), диарея (56%, 3-я степень – 6%), увеличение уровней аспартат/аланинаминотрансферазы (22-23%, 3-я степень – 8-11%) и креатинкиназы (27%, 3-я степень – 7%), наблюдались чаще по сравнению с терапией дабрафенибом и траметинибом. Об офтальмотоксичности чаще сообщалось на фоне терапии вемурафенибом/кобиметинибом (хориоретинопатия – 12 vs 1%, отслойка сетчатки – 8%), хотя в большинстве случаев эти проявления были обратимыми и не требовали снижения дозы или временного прекращения приема кобиметиниба.

На фоне комбинированной терапии чаще возникает необходимость в прекращении приема препаратов. Однако более высокая эффективность комбинированной терапии и возможность контроля токсичности путем снижения дозы или отмены препарата в случае хорошо известных побочных эффектов оправдывают использование комбинированной терапии у подавляющего большинства пациентов с мутацией BRAF.

У пациентов, получавших ипилоксимаб, ниволумаб и пембролизумаб, проявления сильной токсичности наблюдались реже, чем у пациентов, получавших ингибиторы BRAF/MEK, тогда как сочетание ипилимумаб + ниволумаб имело сходную частоту возникновения побочных эффектов 3-4 степени тяжести. Как правило, иммунные побочные эффекты на фоне монотерапии анти-CTLA-4 и анти-PD-1 агентами являются обратимыми при адекватном лечении иммуносупрессивными препаратами, такими как стероиды. Несмотря на аналогичную токсичность 3-4 степени, при сравнении с комбинированной терапией BRAF/MEK сочетание ипилимумаб + ниволумаб ассоциировалось с более высокой частотой случаев прекращения терапии из-за неблагоприятных событий (39 vs 11-16%).

Быстрая кинетика ответа на таргетную терапию BRAF/MEK и высокие показатели ЧО при ее использовании делают таковую оптимальной опцией для терапии первой линии у пациентов с симптоматической распространенной меланомой при наличии мутации BRAF. Однако развитие резистентности ограничивает продолжительность ответа на данную терапию у большинства пациентов: например, обновленные данные исследования co-BRIM с медианой наблюдения 14,3 мес показали, что количество пациентов с прогрессированием заболевания в группе комбинированной терапии почти удвоилось – с 32 до 58% (первоначальная медиана наблюдения – 7,3 мес). Существует необходимость в поиске биомаркеров и изучении клинических особенностей, доказывающих долгосрочную эффективность этой схемы, хотя в ходе проведенных исследований сообщалось, что повышенный уровень ЛДГ ассоциирован с худшим исходом для пациентов.

Доклинические данные подтверждают то, что ингибиторы BRAF и MEK обладают иммуномодулирующими свойствами и усиливают иммунную активацию. Поэтому в настоящее время сочетание ингибиторов BRAF/MEK и иммунотерапии является перспективным направлением. Тем не менее применение более трех препаратов может быть неоправданным для лечения всех пациентов, несмотря на более высокую клиническую активность и эффективность, что связано с более выраженной токсичностью и повышенными затратами. По этим причинам лечение должно быть основано на прогностических факторах, что даст возможность выявить тех пациентов, для лечения которых целесообразно применять указанные комбинации.

Статья печатается в сокращении.

Queirolo P., Spagnolo F., BRAF plus MEK-targeted drugs: a new standard of treatment for BRAF-mutant advanced melanoma, 2017.

Перевела з англ. ***Екатерина Марушко***

Здоров'я України XXI
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери

НОВИНИ

Выявление тромбоцитоза поможет в ранней диагностике рака

Британские исследователи обнаружили, что у пациентов с высоким уровнем тромбоцитов в крови (тромбоцитозом) повышен риск развития рака в течение года, особенно если у них отмечается второй случай повышения уровня тромбоцитов в течение 6 мес. Эти данные получены в ходе популяционного исследования, результаты которого были опубликованы онлайн 22 мая в British Journal of General Practice.

По мнению авторов исследования, повторяющийся тромбоцитоз обладает наибольшим потенциалом для постановки раннего диагноза, когда другие симптомы еще не развились; возможность наличия у пациента онкологического заболевания следует рассматривать при выявлении тромбоцитоза, даже если нет других оснований для дополнительного обследования.До настоящего времени тромбоцитоз широко не рассматривался как фактор риска развития рака.

Результаты получены при анализе базы Research Datalink, из которой взята случайная выборка данных 40 000 пациентов в возрасте от 40 лет, у которых было выявлено количество тромбоцитов выше 400×10^9/л в период между 2000 и 2013 гг.из них в анализ были включены 31 261 человек. Окончательная когорта сравнения включала 7969 человек, средний возраст – 68,3 года; 67,4% составляли женщины. В течение 1 года после выявления тромбоцитоза у 11,6% мужчин и 6,2% женщин был диагностирован рак. Среди лиц с нормальным количеством тромбоцитов этот показатель равнялся 4,1% у мужчин и 2,2% у женщин. Если повторный случай тромбоцитоза наблюдался в течение 6 мес после первого, онкологическая заболеваемость в течение года достигала 18,1% у мужчин и 10,1% у женщин. Данные о стадии были доступны для 1168 опухолей, диагностированных в группе тромбоцитоза, и 123 в группе сравнения. Это показало, что 50,8% случаев рака в группе тромбоцитоза были поздними стадиями заболевания по сравнению с 37,4% в группе сравнения.

Наиболее часто диагностируемыми онкологическими заболеваниями в группе тромбоцитоза являлись рак легкого и колоректальный рак, частота которых оказалась выше, чем в общей популяции. И наоборот, показатели рака груди и предстательной железы были ниже в группе тромбоцитоза.

У 35,7% пациентов с диагнозом «рак легкого» не было симптомов, которые оправдывали бы срочное исследование в соответствии с рекомендациями Британского национального института здравоохранения и ухода за больными (NICE), помимо тромбоцитоза. При колоректальном раке у 32,9% пациентов не было других острых симптомов, кроме тромбоцитоза.

По мнению авторов, основная теория, объясняющая связь между тромбоцитозом и риском развития рака, заключается в том, что опухоль высвобождает химические вещества, которые увеличивают количество тромбоцитов. Другая теория состоит в том, что рост числа тромбоцитов происходит независимо от онкологического заболевания, но способствует развитию рака и метастазированию. Полученные данные открывают простор для дальнейших исследований.

Bailey S.E. et al. Clinical relevance of thrombocytosis in primary care: a prospective cohort study of cancer incidence using English electronic medical records and cancer registry data. Br J Gen Pract 22 May 2017.

Опровергнута связь между приемом силденафила и меланомой

Новый анализ опубликованных данных не подтвердил причинно-следственную связь между использованием препаратов для лечения эректильной дисфункции (ЭД) с риском развития меланомы. Авторы исследования предполагают, что любая связь между их использованием и повышенным риском возникновения рака кожи, вероятно, связана с образом жизни мужчины.

Ранее предполагалось, что, поскольку уровень фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) снижается при мутациях гена *BRAF*, обычно наблюдаемых при меланоме, терапевтическое применение ингибиторов ФДЭ-5 может увеличивать риск развития меланомы.

В целом, силденафил и другие ингибиторы ФДЭ-5 являются безопасными лекарственными препаратами, если мужчины не принимают параллельно нитраты.

Метаанализ был опубликован онлайн 19 мая в журнале Национального института рака США. В анализ были включены в общей сложности 866 049 мужчин, среди которых у 41 874 была диагностирована меланома.

Среди пользователей препаратов для лечения ЭД риск развития меланомы был увеличен на 11% при относительном риске (ОР) 1,11 по сравнению с теми, кто не использовал ингибиторы ФДЭ-5, сообщают авторы исследования.

Тем не менее связь между лечением ЭД и повышенным риском развития меланомы была статистически значимой при ОР 1,15 среди мужчин, которые имели наименьший опыт применения ингибиторов ФДЭ 5, и не была статистически значимой среди мужчин, которые употребляли эти препараты больше всего, отмечают следователи.

По мнению авторов, если бы прием ингибиторов ФДЭ-5 и меланома имели причинно-следственную связь, то у мужчин, которые чаще всего принимают эти препараты, риск развития заболевания был бы наиболее высоким, хотя этого не отмечалось.

Более того, у пациентов, получающих терапию ЭД, по сравнению с мужчинами, не употребляющими эти препараты, на 16% повышался риск развития базальноклеточного рака кожи (ОР 1,16), что аналогично показателю риска для меланомы среди потребителей ингибиторов ФДЭ-5. Если бы силденафил действительно повышал риск развития меланомы, не отмечалось бы никакой связи с базальноклеточной карциномой. Как известно, высокий риск развития базальноклеточного рака, как и меланомы, напрямую связан с воздействием солнечного облучения.

В 2014 г. сообщалось, что риск развития инвазивной меланомы был почти в два раза выше среди потребителей силденафила по сравнению с мужчинами, у которых он не применялся. Этот отчет побудил Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2016 г. разместить силденафил в своем контрольном списке лекарственных препаратов с возможными проблемами безопасности, а авторов исследования – провести текущий метаанализ.

Loeb S. et al. Meta-Analysis of the Association Between Phosphodiesterase Inhibitors (PDE5Is) and Risk of Melanoma. J Natl Cancer Inst. May 2017.

Перевела с англ. ***Катерина Котенко***

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Комбинация препаратов Тафинлар® и Мекинист® одобрена в ЕС для лечения BRAF V600-положительного прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого

Одобрено новое показание к применению комбинации препаратов Тафинлар® (дабрафениб) и Мекинист® (траметиниб) при прогрессирущем немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) с мутацией BRAF V600. Утверждение основано на данных, свидетельствующих о более высоких показателях частоты общего ответа, которая составляет >60%, как у ранее леченных пациентов, так и у тех, которые не получали терапии. Во всем мире ежегодно диагностируется приблизительно 1-3% случаев рака легкого с BRAF V600-позитивным НМРЛ.

Одобрение в ЕС нового показания к комбинированному применению препаратов Тафинлар® (дабрафениб) и Мекинист® (траметиниб) является следствием положительного заключения Комитета по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP), о котором сообщили в феврале. Его решение основывалось на эффективности и безопасности применения сочетания дабрафениб + траметиниб, которые были доказаны в результате проведения II фазы многоцентрового нерандомизированного открытого исследования с участием пациентов с IV стадией НМРЛ с мутацией BRAF V600E (36 – ранее не леченных и 57 – тех, которым проводили химиотерапию).

У 36% ранее не леченных пациентов, получавших 150 мг дабрафениба 2 р/день и 2 мг траметиниба 1 р/день, частота общего ответа (ЧОО) составляет 61,1% (95% доверительный интервал – ДИ: 43,5-76,9). В этой группе у 68% пациентов заболевание не прогрессировало через 9 мес наблюдения. На момент утверждения показатели средней продолжительности ответа (СПО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе ранее не леченных пациентов еще не были проанализированы. В группе тех пациентов, которые получили лечение и принимали такую же дозу комбинированных препаратов, показатели ЧОО составляют 66,7% (95% ДИ: 52,9-78,6). Ответ был стойким со средней продолжительностью, достигающей 9,8 мес (95% ДИ 6,9-16,0). В дальнейшем компания представит углубленный анализ данных относительно группы пациентов, которые не получали лечения.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (частота >20%) были лихорадка, тошнота, рвота, периферические отеки, диарея, сухость кожи, снижение аппетита, астения, озноб, кашель, повышенная утомляемость, сыпь и одышка.

Комбинированное применение дабрафениба и траметиниба для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 одобрено в странах ЕС, а также в США, Австралии, Канаде и др. Сочетание дабрафениба и траметиниба также показано к применению в Европе в лечении прогрессирующего НМРЛ с мутацией BRAF V600.

Действие дабрафениба и траметиниба нацелено на разные киназы в группе серин-треониновых киназ (BRAF и MEK 1/2 соответственно) в пути RAS/RAF/MEK/ERK, который принимает участие в развитии НМРЛ и меланомы, а также других видов опухолей. Было доказано, что комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом замедляет рост опухоли более эффективно, чем монотерапия одним из этих препаратов. В настоящее время исследование применения указанной комбинации продолжается в программе клинических испытаний, которые проводятся в отношении различных типов опухолей в научных центрах по всему миру.

В 2015 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) предоставило сочетанию дабрафениба и траметиниба статус инновационной терапии для лечения пациентов с прогрессирующим или метастатическим BRAF V600E-положительным НМРЛ, а в ноябре 2016 г. заявке на регистрацию – статус приоритетного рассмотрения. Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом также одобрена к применению в США, Европе, Австралии, Канаде и других странах для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с BRAF V600-положительной мутацией.

Европейская комиссия одобрила препарат Тафинлар® (дабрафениб) в сочетании с препаратом Мекинист® (траметиниб) для лечения пациентов с BRAF V600-положительным метастатическим НМРЛ, что представляет собой первую целевую терапию для пациентов, у которых до настоящего времени было мало вариантов лечения, во всех 28 государствах – членах ЕС, а также в Исландии и Норвегии. По имеющимся данным, во всем мире ежегодно приблизительно у 36 тыс. человек, или у 1-3% пациентов с раком легкого, диагностируют BRAF V600-положительный НМРЛ.

www.novartis.com

Перевела с англ. ***Екатерина Коваль***

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 еверолімусу. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТС L01X E10. **Показання.** - Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з екземестаном 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 субепендимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що потребує терапевтичного втручання, за винятком хірургічного. - Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміоліпомою, 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 ангіоміоліпоми. **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; перикардіальний випіт; пневмоніт, задишка, 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, тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремічний синдром, гемоліз; цукровий діабет, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, дегідратація; безсоння, тривожність; сонливість, втрата смакових відчуттів; кон'юнктивіти, набряк повік, гіперемія 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-підошовний еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна ексфоліація, онихоклазія, 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; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових канальців, пієлонефрит; порушення загоєння ран, порушення ходи. *Рідко:* лейкоцитокластичний васкуліт. *Невідомої частоти:* гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери 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. ВБП – 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
еверолімус

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/AFI/A3/02.17/1200

NOVARTIS

Метаанализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на фоне терапии первой линии у пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF

В последние годы методы лечения больных с метастатической меланомой претерпели изменения в связи с внедрением ингибиторов иммунных чекпоинтов и разработкой терапии, направленной на MAP-киназный сигнальный путь (MAPK). Ингибиторы чекпоинтов блокируют протеины CTLA-4 и PD-1 на цитотоксических Т-клетках или раковых клетках, тем самым реактивируя системный иммунный ответ, направленный против опухолевых клеток. Ипилимумаб, антитело против CTLA-4, был первым ингибитором чекпоинтов, одобренным для применения в терапии пациентов с меланомой. В контролируемых исследованиях ипилимумаб продемонстрировал стабильную активность против меланомы как у пациентов после проведенной химиотерапии (ХТ), так и у больных, ранее не получавших лечения. На основании рандомизированных исследований, показавших улучшение результатов по сравнению с монотерапией ипилимумабом, недавно были одобрены два новых направленных на PD-1 ингибитора иммунных чекпоинтов – пембролизумаб и ниволумаб.

Дисрегуляция, ассоциированная с мутацией BRAF в сигнальном пути MAPK, является ключевым фактором при метастатической меланоме. Два ингибитора белка BRAF, вемурафениб и дабрафениб, были одобрены для лечения пациентов с неоперабельной меланомой IIIC или IV стадии и мутацией BRAF. Результатами рандомизированных контролируемых исследований BRIM-3 и BREAK-3 было подтверждено, что, по сравнению с дакарбазином, в первой линии терапии эти препараты продемонстрировали лучшие результаты у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой при наличии мутации BRAF V600. Траметиниб является сильнодействующим и селективным мелкомолекулярным ингибитором MEK-киназы, которая активируется геном BRAF в сигнальном пути MAPK. Траметиниб эффективен как у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой при наличии мутации BRAF V600 после проведения ХТ, так и у тех, кто ранее не получал лечения. Эти результаты позволили лучше понять механизмы резистентности к таргетной терапии и изучить комбинированные подходы к лечению.

Эффективность и безопасность комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом оценивались в двух исследованиях III фазы – COMBI-d и COMBI-v, а также II фазы – BRF113220. Результаты этих исследований продемонстрировали, что применение дабрафениба в сочетании с траметинибом увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) по сравнению с монотерапией дабрафенибом или монотерапией вемурафенибом у ранее не леченных пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой и мутацией BRAF V600.

Был проведен сетевой метаанализ отношения рисков (ОР) для ВБП и ОВ, о которых сообщалось в рандомизированных контролируемых исследованиях по применению первой линии терапии у пациентов с распространенной или метастатической меланомой при наличии мутации BRAF. Метаанализ был ограничен препаратами и их комбинациями, которые были одобрены Министерством здравоохранения Канады по состоянию на февраль 2015 г. для применения в терапии первой линии у пациентов с метастатической меланомой, а именно: дабрафениб в сочетании с траметинибом, дабрафениб, вемурафениб, траметиниб, ипилимумаб и дакарбазин. Ниволумаб, пембролизумаб и кобиметиниб в сочетании с вемурафенибом в анализ не включались, поскольку не были одобрены на момент его проведения.

Данные включенных в анализ исследований были взяты из двух систематических обзоров литературы. Первый обзор проводился для оценки эффективности, безопасности и переносимости монотерапии дабрафенибом и траметинибом по сравнению с другими препаратами первой линии терапии пациентов с неоперабельной распространенной или метастатической меланомой. Первый обзор включал данные рандомизированных и нерандомизированных исследований по применению дабрафениба, траметиниба, дакарбазина, ипилимумаба, вемурафениба, фотемустина и темозоломида, опубликованные до октября 2012 г. Было выявлено 123 исследования, соответствовавших всем критериям включения, из которых 24 – рандомизированные исследования пациентов, ранее не получавших лечение.

Во втором обзоре оценивалась эффективность и безопасность комбинированного лечения дабрафенибом и траметинибом по сравнению с другими препаратами первой или второй линии терапии (вемурафениб + кобиметиниб, монотерапия дабрафенибом, траметинибом, вемурафенибом, ипилимумабом, ниволумабом и пембролизумабом) у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Все проанализированные данные были опубликованы до октября 2015 г., в общей сложности отобрано 12 рандомизированных контролируемых исследований по применению одного или нескольких видов лечения.

Объединенные результаты этих двух обзоров и данные семи исследований с участием ранее не леченных пациентов, получавших любой из одобренных на момент анализа препаратов (COMBI-d, BRF113220, COMBI-v, BREAK-3, BRIM-3, METRIC и CA184-024), позволили сравнить ВБП и ОВ на фоне терапии дабрафенибом и траметинибом и другими препаратами. Данные об ОР для ВБП и ОВ были основаны на анализе самых последних доступных данных.

Оценка ОР проводилась при помощи байесовского сетевого метаанализа с использованием WinBUGS1.4.3 с входными данными в виде логарифмически преобразованного ОР из каждого исследования и соответствующих стандартных ошибок. При каждом сравнении логарифмы ОР для ВБП и ОВ оценивались с использованием многомерного и одномерного сетевого метаанализа.

Многомерный сетевой метаанализ включал одновременно корреляцию ОР для ВБП и ОВ. Использование этого подхода является разумным с учетом высокой корреляции между лечебным эффектом и ВБП и ОВ при метастатической меланоме.

Были выполнены две серии анализов. В одной из них предполагалось отсутствие класс-эффекта, т.е. возможность разного влияния дабрафениба и вемурафениба на ВБП и ОВ, а показатели ОР для дабрафениба и вемурафениба оценивались отдельно. В другой серии предполагалось наличие класс-эффекта, т.е. отсутствие разницы между дабрафенибом и вемурафенибом в воздействии на ВБП и ОВ. В этом анализе рассчитывались ОР для других препаратов в сравнении с монотерапией ингибитором BRAF. Он позволил объединить данные о ВБП и ОВ, полученные в ходе исследований COMBI-d, COMBI-v и BRF113220, что значительно повысило точность сравнений. Оба анализа проводились с поочередным включением и исключением исследования BRF113220. Многомерный сетевой метаанализ (показатель ОР для ВБП и ОВ оценивался одновременно с учетом корреляции) проводился с поочередным включением в анализ и исключением из него траметиниба, сочетания ипилимумаба и дакарбазина, что позволило определить вероятность того, что корреляция между воздействием на ОВ и ВБП зависит от класса препарата.

Диаграммы анализа ВБП и ОВ, предполагающего отсутствие класс-эффекта для ингибиторов BRAF, и анализа, предполагающего класс-эффект для ингибитора BRAF, показаны соответственно на рис. 1А и 1Б. В последнем анализе объединены данные относительно ОР для ВБП и ОВ при сравнении дабрафениба в комбинации с траметинибом и монотерапии ингибитором BRAF в исследованиях COMB-v, COMBI-d и BRF113220, а также ОР для монотерапии ингибитором BRAF в сравнении с DTIC в исследованиях BREAK-3 и BRIM-3.

Средний возраст пациентов составил от 49 лет (BRF113220, дабрафениб + траметиниб 1 мг) до 58 лет (BRF113220, дабрафениб + траметиниб 2 мг). Количество пациентов мужского пола варьировалось от 49% (METRIC, дакарбазин) до 63% (BRF113220, дабрафениб + траметиниб 2 мг). Количество пациентов с функциональным статусом по шкале ECOG >0 колебалось от 25% (COMBI-d, дабрафениб + траметиниб) до 37% (BRF113220, дабрафениб). Стадия M1C при постановке диагноза составила от 55% (CA184-024, дакарбазин) до 70% (BRF113220, дабрафениб + траметиниб 2 мг). Повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) наблюдался в промежутке от 30% (BREAK-3, DTIC) до 58% (BRIM-3, DTIC) случаев.

Показатели ОР для ВБП в контрольной группе и группе исследования были статистически значимыми. Показатель ОР для ОВ для группы исследования по сравнению с контрольной группой был статистически значимым в исследованиях COMBI-v, COMBI-d, BRIM-3 и CA184-024. Стоит отметить, что ОР для ОВ в исследованиях BREAK-3, BRIM-3, METRIC и BRF113220 основаны на анализе RPSFT, который необходим для перехода от контрольных исследований к активной терапии (рис. 2).

По результатам сетевого метаанализа в отношении ОР для ВБП и ОВ, предполагающего отсутствие класс-эффекта для ингибиторов BRAF, показатель ОР (95% доверительный интервал – ДИ) в различных исследованиях для ВБП подтвердил преимущество применения сочетания дабрафениб + траметиниб: 0,23 при сравнении с терапией дакарбазином, 0,32 – ипилимумабом + дакарбазином, 0,52 – траметинибом, 0,57 – вемурафенибом и 0,59 – дабрафенибом. Показатель ОР (95% ДИ) для ОВ также был в пользу применения сочетания дабрафениб + траметиниб: 0,41 при сравнении с терапией дакарбазином, 0,52 – ипилимумабом + дакарбазином, 0,68 – траметинибом, 0,69 – вемурафенибом и 0,72 – дабрафенибом.

Результаты были аналогичными, когда из анализа исключили исследование II фазы BRF113220. Исключение сочетания ипилимумаба с дакарбазином и траметиниба из анализа незначительно повлияло на ОР. Когда оценка ОР для ВБП и ОВ проводилась отдельно, с использованием одномерного анализа, благоприятное воздействие на ОВ дабрафениба и траметиниба было меньше по сравнению с оценкой при многомерном анализе, в котором одновременно оценивались ОР для ВБП и ОВ.

Результаты сетевого метаанализа ОР для ВБП и ОВ при анализе, предполагающем класс-эффект для ингибиторов BRAF, в целом аналогичны результатам анализа, в котором оценивались отдельные данные относительно ОР для монотерапии дабрафенибом и вемурафенибом. Когда в метаанализ были включены все исследования и методы лечения, показатели ОР для ВБП и ОВ при комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом оказались значительно <1 по сравнению с другими терапевтическими режимами.

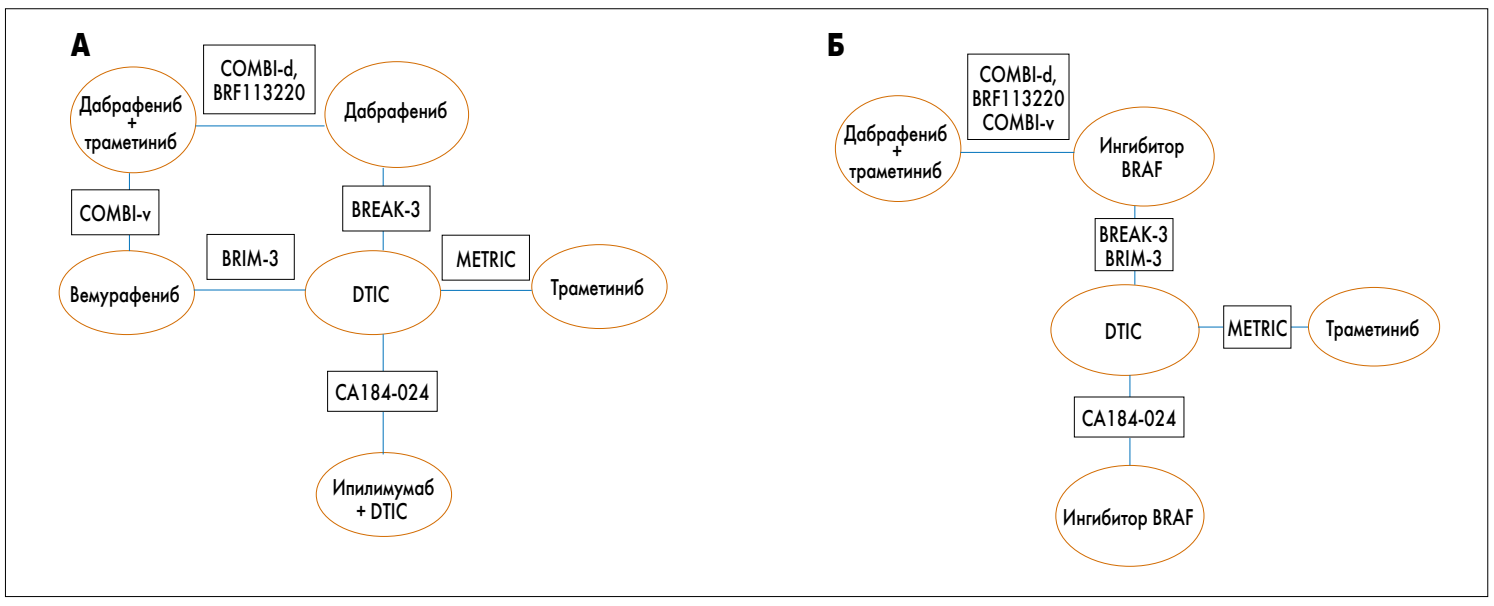


Рис. 1. А. Анализ, предполагающий отсутствие класс-эффекта для ингибиторов BRAF. Б. Анализ, предполагающий класс-эффект для ингибиторов BRAF

Продолжение на стр. 60.

Метаанализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на фоне терапии первой линии у пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF

Продолжение. Начало на стр. 59.

Отсутствие гетерогенности в отношении показателя ОВ выявлено во всех исследованиях – показатель I^2 был равен 0%. Для ВБП значительная гетерогенность эффектов лечения наблюдалась только при сравнении комбинированной терапии препаратами дабрафениб + траметиниб с монотерапией дабрафенибом в исследованиях COMBI-d и BRF113220 – I^2 = 74,2%. При включении в анализ данных COMBI-V гетерогенность остается повышенной, но падает ниже порога значимости – I^2 = 53,9%. Не было выявлено гетерогенности при сравнении монотерапии ингибиторами BRAF и дакарбазином на основе исследований BREAK-3 и BRIM-3 – I^2 = 0%.

Сетевой метаанализ ОР дал возможность оценить показатели ВБП и ОВ на фоне комбинированного лечения дабрафенибом + траметинибом по сравнению с другими препаратами первой линии терапии у пациентов с метастатической меланомой при наличии мутации BRAF, а также провести экономическую оценку применения данного сочетания в качестве терапии первой линии при метастатической меланоме. Результаты этого анализа позволяют предположить, что сочетание дабрафениб + траметиниб демонстрирует улучшенную ВБП и ОВ по сравнению с другими препаратами первой линии терапии. Кроме того, результаты данной комбинированной терапии были лучше по сравнению с траметинибом и сочетанием ипилимумаба с дакарбазином при многомерном анализе, который позволяет учесть корреляционную связь между проведенной терапией и одновременно ОР для показателей ВБП и ОВ по сравнению с традиционным одномерным анализом, когда ОР для показателей ВБП и ОВ оценивается отдельно. Результаты были в целом сходны в случаях, когда предполагался класс-эффект для ВБП и ОВ при монотерапии ингибитором BRAF и когда предполагалось его отсутствие. Результаты также были сходными при включении в анализ исследования BRF113220 и его исключении из анализа.

Прицельный поиск выявил несколько сетевых метаанализов, посвященных эффективности методов лечения пациентов с метастатической меланомой. В двух из них сравнивалась эффективность ХТ и интерферона. В одном из исследований проводилось сравнение эффективности ипилимумаба и иммунотерапии, ХТ и биохимиотерапии, но не рассматривались ингибиторы BRAF или MEK.

K. Srivastava и соавт. провели системный обзор и косвенное сравнение дабрафениба или траметиниба в качестве монотерапии с другими методами лечения у ранее не леченных пациентов с метастатической меланомой, однако это исследование не включало комбинированную терапию BRAF + MEK. Найдено только одно исследование, в котором изучалась эффективность дабрафениба в сочетании с траметинибом. В этом исследовании R. Mai и соавт. сравнили комбинацию ингибиторов BRAF+MEK с монотерапией ингибитором BRAF, монотерапией ингибитором MEK, ингибиторы BRAF + ХТ и ингибиторы MEK + ХТ, в исследовании не учитывался ипилимумаб. Авторы сообщили, что комбинированное ингибирование BRAF + MEK значительно увеличивает ВБП по сравнению с ингибированием только BRAF (ОР 0,58; ДИ 95%) и только MEK (ОР 0,29; ДИ 95%). Аналогичные результаты были получены для ОВ, комбинированное ингибирование BRAF и MEK показало лучшие результаты в сравнении с ингибированием только BRAF (ОР 0,67; 95% ДИ 0,56-0,81; p=0,0001) и в сравнении с ингибированием MEK (ОР 0,48; 95% ДИ 0,36-0,65; p=0,0001).

Следует отметить ограничения этого исследования. Возможно, самое главное – в данном анализе не были рассмотрены новые иммунотерапевтические препараты, такие как ниволумаб и пембролизумаб, или сочетание вемурафениба с ингибитором MEK кобиметинибом, так как на момент исследования они не были одобрены к применению. В дальнейшем метаанализ следует проводить с учетом этих новых методов лечения.

Неоднородность в группах пациентов, дизайне исследований и продолжительности наблюдения могла повлиять на эффект от терапии и привести к искажению результатов во время сравнения. Например, исследования COMBI-d и CA184-024 были двойными слепыми, тогда как другие исследования были открытыми. В исследование CA184-024 вошли пациенты как с мутацией BRAF, так и с диким типом BRAF. Учитывая небольшое количество исследований, оценить влияние этих различий на результаты не представляется возможным.

В данном анализе показатель ОР был использован как мера эффективности лечения. Использование ОР требует предположения о соотношении рисков, которое может не соблюдаться во всех исследованиях, включенных в метаанализ. M. Ouwens и соавт. описали подход к проведению сетевого метаанализа по параметрическим распределениям выживаемости, который учитывает ограничения при проведении анализа на основе ОР; данная методика, хотя и требует доработки, все же является потенциально важной для будущих исследований.

В Северной Америке и Европе для ипилимумаба утверждена доза 3 мг/кг 1 раз в 3 недели. Однако систематические обзоры литературы не выявили каких-либо контролируемых исследований монотерапии ипилимумабом и дакарбазином в подобной дозе. Соответственно, был проведен анализ ОР для ВБП и ОВ при терапии ипилимумабом 10 мг/кг и дакарбазином против монотерапии дакарбазином по данным исследования CA184-024. Использование результатов этого анализа для оценки относительной эффективности монотерапии ипилимумабом в дозировке 3 мг/кг в сравнении с другими препаратами требует предположений, что влияние на ВБП и ОВ при использовании дозировок 10 и 3 мг/кг отсутствует, а также что включение дакарбазина в схему лечения ипилимумабом не влияет на его исход. Данные о влиянии добавления дакарбазина к терапии ипилимумабом на ее эффективность ограниченны и неубедительны. В открытом исследовании II фазы MDX010-08 ипилимумаб в дозировке 3 мг/кг в сочетании с дакарбазином демонстрирует лучший ответ на терапию, а также увеличение ВБП и ОВ по сравнению с монотерапией ипилимумабом (3 мг/кг) среди 76 пациентов с метастатической меланомой, ранее получавших лечение. Однако эти результаты неубедительны, учитывая небольшую выборку. Медиана ВБП составляла 99 и 85 дней, а медиана ОВ – 14,3 и 11,4 мес в группах моно- и комбинированной терапии соответственно.

Предположение о том, что эффективность ипилимумаба в дозе 10 мг/кг эквивалентна 3 мг/кг, было рассмотрено в исследовании CA184-004 с участием 101 пациента с ранее не леченной меланомой. В одной группе пациенты получали ипилимумаб в дозировке 3 мг/кг, в другой – 10 мг/кг. При увеличении дозы препарата преимуществ в ВБП и ОВ не наблюдалось. Напротив, в исследовании CA184-022 отмечался статистически значимый дозозависимый эффект. Ранее леченные пациенты (214 человек) были разделены на три группы и получали ипилимумаб в дозировке 0,3, 3 и 10 мг/кг. Медиана ОВ и 1- и 2-летняя выживаемость значительно увеличились в группе пациентов, получавших 10 мг/кг ипилимумаба, по сравнению с группами пациентов, получавших 3 и 0,3 мг/кг препарата. Эти результаты указывают на то, что добавление дакарбазина к терапии ипилимумабом может принести определенную пользу и что применение дозировки 10 мг/кг способно улучшить результаты лечения.

Соответственно, использование результатов исследования CA184-024 для оценки относительной эффективности ипилимумаба (3 мг/кг) в сравнении с дакарбазином может сместить относительную эффективность в сторону ипилимумаба против ингибиторов BRAF и MEK.

Исследования эффективности ингибиторов BRAF и MEK были сосредоточены на пациентах с мутациями BRAF, тогда как исследование CA184-024 фокусировалось на смешанной популяции пациентов с мутацией и диким типом BRAF. Для включения в исследование не требовалось определение BRAF-статуса, не сообщалось также о ВБП и ОВ в подгруппах пациентов с мутацией BRAF и без таковой.

Данные свидетельствуют о том, что меланома при наличии мутации BRAF отличается от меланомы с диким типом BRAF. Кроме того, многочисленные исследования показали, что меланома с мутацией BRAF ассоциирована с более агрессивным течением и худшими исходами. Поскольку данные об эффективности терапии ипилимумабом в сравнении с дакарбазином в зависимости от BRAF-статуса недоступны, невозможно оценить влияние этого фактора на эффективность терапии.

Это первое исследование, в котором использовался как одномерный, так и многомерный сетевой метаанализ для оценки показателя ОР для ВБР и ОВ. Многомерный сетевой метаанализ ОР позволяет одновременно определить корреляцию между проведенной терапией и показателями как ВБП, так и ОВ.

В исследованиях COMBI-d, COMBI-v, BREAK-3 и BRIM-3 влияние лечения на ВБП было выше, чем на показатель ОВ. В исследовании METRIC эффект от терапии траметинибом на ОВ был равен таковому для ВБП (ОР 0,44 для обоих). В исследовании CA184-024 предполагаемый эффект терапии ипилимумабом в сочетании с дакарбазином на ОВ был выше, чем на ВБП (ОР 0,76 для ВБП и 0,72 для ОВ). Как следствие, многомерный метаанализ продемонстрировал смягчение влияния терапии траметинибом и ипилимумабом в сочетании с дакарбазином на ОВ. Например, ОР для ОВ при сравнении терапии траметинибом и дакарбазином в исследовании METRIC составил 0,44 (95% ДИ 0,2-1,0), тогда как показатель, полученный из многомерного метаанализа, был равен 0,6 (95% ДИ 0,41-0,83). Точно так же ОР для ОВ для ипилимумаба в сочетании с дакарбазином по сравнению с монотерапией дакарбазином в исследовании CA184-024 составил 0,72 (95% ДИ 0,59-0,87), тогда как в многомерном метаанализе он равнялся 0,78 (95% ДИ 0,67-0,90). Результаты этих анализов могут быть неоднозначны, если предположить, что существуют свойства траметиниба и ипилимумаба, которые по-разному влияют на ОВ и ВБП. Для траметиниба это, скорее, связано с небольшим числом испытуемых в подгруппе первой линии терапии в исследовании METRIC и неточностью метода интерпретации результатов RPSFT. В то же время связанные с иммунной системой эффекты ипилимумаба могут проявляться позже, чем цитотоксический эффект ингибиторов BRAF и MEK, что объясняет относительно большее влияние на ОВ, чем на ВБП. Многомерный сетевой метаанализ может иметь смещенные результаты как в пользу, так и против ипилимумаба в комбинации с дакарбазином, поэтому их следует интерпретировать с осторожностью.

В заключение следует отметить, что данный сетевой метаанализ демонстрирует увеличение ВБП и ОВ на фоне комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом по сравнению с монотерапией дабрафенибом, траметинибом, вемурафенибом, ипилимумабом и дакарбазином в первой линии у пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF. В дальнейшем предполагается проведение подобного метаанализа с включением других, более новых методов лечения, результаты которого, возможно, будут основаны не на ОР, а на показателе распределения выживаемости.

Статья печатается в сокращении.

Amdahl J., Chen L., Delea T.E.,
Network meta-analysis
of progression-free survival and overall
survival in first-line therapy
of BRAF mutation-positive metastatic
melanoma, 2016.

Перевела с англ. ***Екатерина Марушко***

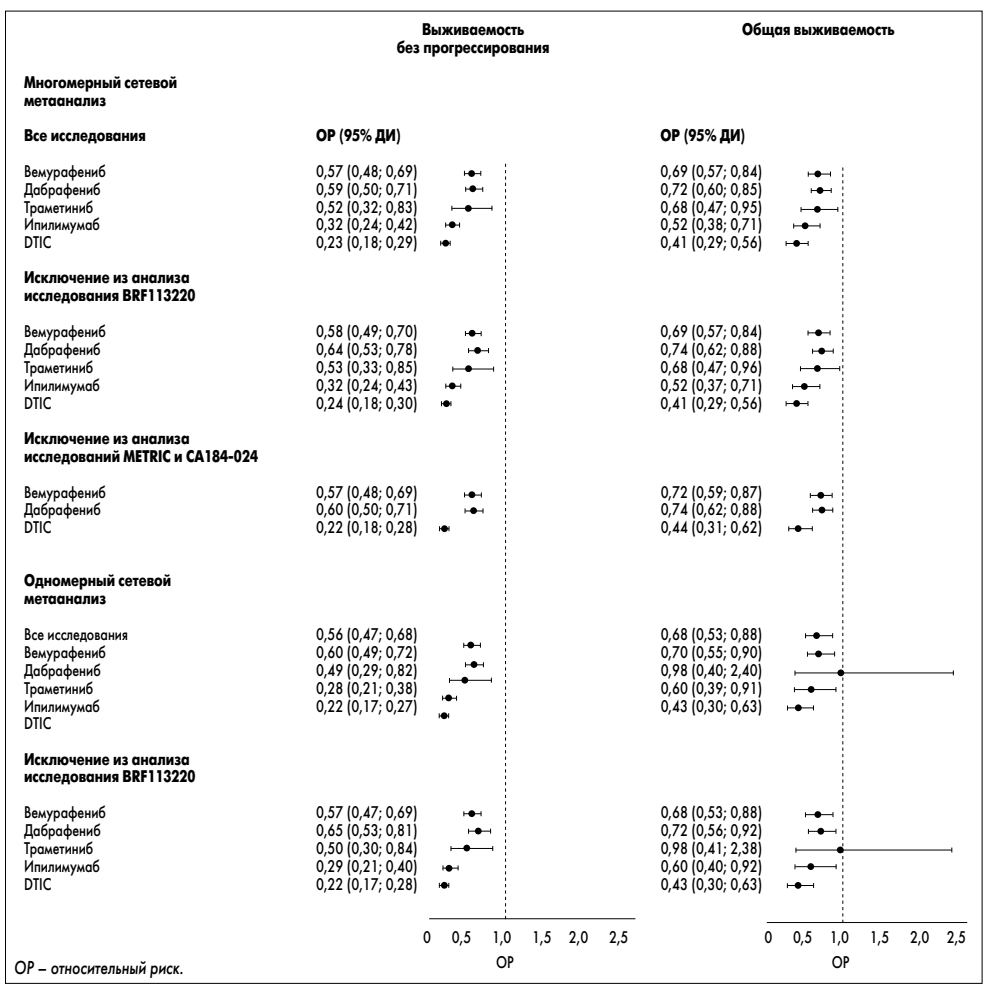


Рис. 2. Результаты метаанализа ОР для ВБП и ОВ при сравнении комбинации дабрафениб+траметиниб с другими терапевтическими опциями

Возможна ли медикаментозная профилактика аденом гипофиза?

Преимущества и риски назначения пациентам медикаментозной терапии после хирургического лечения для предотвращения рецидива гормонально неактивных аденом гипофиза (ГНАГ) стали первой темой для обсуждения в серии дебатов, проходивших на Европейском конгрессе эндокринологов (ECE) 21 мая в г. Лиссабоне (Португалия). По итогам окончательного голосования мнения экспертов разделились поровну.

ГНАГ являются вторым по распространенности типом гипофизарной опухоли (после пролактиномы). У пациентов с ГНАГ наблюдается множество симптомов, вызванных ростом опухоли и ее давлением на окружающие ткани (рис.), включая головную боль и нарушения зрения. Стандартом лечения при данной патологии является хирургическое вмешательство; дискуссия была сосредоточена на том, что делать дальше.

Лучевая терапия может быть эффективной в предупреждении роста опухоли, но используется ограниченно из-за серьезных побочных эффектов, таких как головная боль, тошнота, поражение гипофиза и зрительного нерва. А так как у 50% пациентов наблюдается повторный рост новообразования, то требуется повторная операция и лучевая терапия.

В качестве варианта изменения текущего стандарта медицинской помощи пациенту – лучевой терапии или повторного хирургического лечения при рецидиве опухоли – предложено использование агониста дофаминовых (D2) рецепторов каберголина сразу после операции. Данные ретроспективного анализа, опубликованные в 2016 г., свидетельствуют о значительном преимуществе этого нового подхода (Eur J Endocrinol, 2017, 175, 63-72).

Можно ли предсказать, какие опухоли будут прогрессировать?

В поддержку медикаментозной терапии выступила доктор Yona Greenman из медицинского центра «Тель-Авив Сураски» (Израиль), которая была ведущим автором этого исследования в 2016 г.

«Использование каберголина предотвращает необходимость инвазивных вмешательств, приводящих к гораздо более серьезным побочным эффектам и осложнениям, чем пероральная терапия», – настаивала она.

И хотя доктор признала, что при профилактическом назначении каберголина еще не было известно, у каких пациентов заболевание будет прогрессировать после хирургического вмешательства, она отметила, что число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) каберголином, чтобы предотвратить рост одной опухоли, составляет всего 2,5. Этот же показатель для предотвращения дополнительного хирургического вмешательства или лучевой терапии составляет 3,3.

Для сравнения: показатель ЧБНЛ для профилактической терапии статинами с целью предотвращения одного нефатального инфаркта миокарда у пациента, который уже перенес его ранее, составляет около 40.

Против такого подхода выступил доктор медицинских наук Stylianos Tsagarakis (Генеральный госпиталь Evangelismos, г. Афины, Греция), который вместо профилактического медикаментозного лечения при резидуальной опухолевой болезни предпочитает использовать лучевую терапию уже после роста опухоли.

«Мое главное возражение против медикаментозной терапии заключается в том, что невозможно предсказать, у каких именно пациентов разовьется рецидив», – сказал доктор S. Tsagarakis. – «Если опухоль является агрессивной, пациенты должны немедленно получить хирургическое лечение и лучевую терапию. Если отмечается индолентный рост опухоли, нужно выждать и провести исследование на предмет повторного роста, а при необходимости применить лучевую терапию как более эффективный подход. Дозы облучения, используемые в случаях повторного роста опухоли, являются низкими и представляют минимальный риск отрицательного воздействия на пациента. Немаловажно, что только у 40-50% больных развивается рецидив.

Эти опухоли медленно растут, и многие из них будут спонтанно уменьшаться в размерах. Если широко применять медикаментозную терапию после хирургического вмешательства, то многие пациенты будут получать потенциально ненужное лечение, причем на протяжении многих лет», – аргументировал доктор S. Tsagarakis.

Терапия агонистом дофаминовых рецепторов уменьшает размер опухоли

Обсуждая данные ретроспективного анализа, доктор Y. Greenman объяснила, что в исследование включали пациентов, которые подверглись хирургическому вмешательству по поводу ГНАГ и имели остаточную опухоль, обнаруженную при проведении МРТ после операции.

Одна группа участников исследования получала профилактическую послеоперационную медикаментозную терапию каберголином (n=55, группа профилактического лечения). Во вторую группу были включены пациенты, которые получали каберголин после выявления рецидива опухоли в период наблюдения (группа коррекционного лечения, n=24). Участники контрольной группы после хирургического вмешательства находились под наблюдением без лечения (n=60).

По результатам исследования у 38% пациентов в группе профилактического лечения масса опухоли достоверно уменьшилась, тогда как этого не наблюдалось ни у одного участника контрольной группы. Кроме того, в этих группах соответственно отмечалась стабилизация заболевания (у 49% по сравнению с 53%) и его прогрессирование (у 13% по сравнению с 47%). Таким образом, в группе профилактической терапии уменьшение размера опухоли или стабилизация заболевания были достигнуты у 58% пациентов (p<0,0001).

Необходимы дополнительные исследования

Эксперты согласились с тем, что необходимы дополнительные исследования, оптимально – рандомизированные контролируемые испытания, но в настоящее время их финансирование не ожидается. «Нам также необходимо продолжительное наблюдение за результатами лечения с рецидивированием в качестве первичной конечной точки, что может занять много лет», – подчеркнул доктор S. Tsagarakis.

Доктор Y. Greenman отметила, что в настоящее время общепринятой практикой является отсутствие профилактического лечения, то есть пациентам исходно не предоставляется возможность получения медикаментозной терапии, поскольку врачи по-прежнему настроены скептически. Трудно изменить текущую практику, которая соблюдалась в течение многих лет.

Что касается побочных эффектов профилактического лечения, доктор S. Tsagarakis напомнил: агонисты дофаминовых рецепторов используются при болезни Паркинсона, но в очень высокой дозе (3 мг/сут), тогда как при лечении ГНАГ доза каберголина составляла 2 мг/неделю, что существенно ниже. Он указал, что существуют доказательные данные о наличии риска нарушения работы сердечных клапанов при использовании каберголина для лечения болезни Паркинсона.

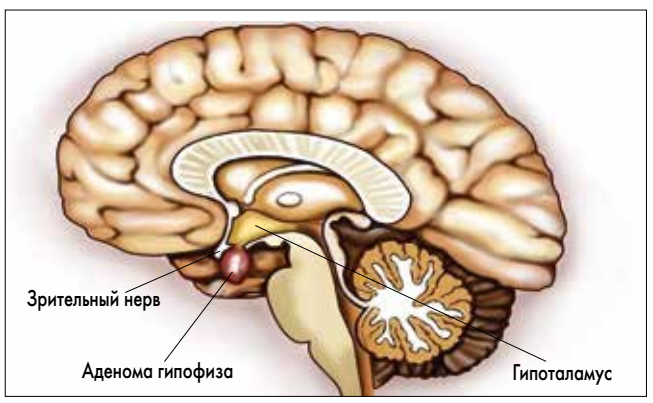


Рис. Схема расположения аденомы гипофиза и близлежащих структур

Однако риск остается неизвестным в отношении случаев, когда препарат используется в более низких дозах при лечении опухолей.

По данным Y. Greenman, с профилактическим приемом каберголина в низких дозах не было связано никаких отклонений в работе сердечных клапанов, несмотря на беспокойство по этому поводу. Она также отметила, что каберголин был и остается препаратом выбора для лечения пролактиномы, самой распространенной опухоли гипофиза, и показатели безопасности надежны – на основании десятилетий опыта лечения тысяч пациентов.

«Я считаю, что пациенты, прооперированные по поводу ГНАГ, должны, по крайней мере, иметь выбор и возможность его сделать вместо пассивного ожидания – вырастет опухоль или не вырастет», – подчеркнула доктор Y. Greenman.

В начале дискуссии 56% делегатов высказались за медикаментозную терапию и 44% – против. После дебатов результаты голосования разделились поровну для обоих мнений.

Для справки

Гормонально неактивные аденомы представляют собой доброкачественные опухоли гипофиза, не проявляющиеся клинической картиной эндокринных расстройств (последствий гиперсекреции гипофизарных гормонов). Гормонально неактивные аденомы наиболее распространены, на их долю приходится до 30% всех случаев аденом гипофиза. Объединение отличающихся по этиологии опухолевых процессов в одно понятие продиктовано тем, что они вызывают сходные клинические проявления и синдромы. В зависимости от размеров различают микроаденому, макроаденому и гигантскую аденому. Характер роста гормонально неактивных аденом гипофиза варьирует от медленного (индолентного), с замиранием на стадии микроаденомы, вплоть до бурного, с быстрым прогрессированием гипофизарной недостаточности и развитием неврологической симптоматики.

Как правило, ГНАГ диагностируются поздно, на стадии появления симптомов экстраселлярного распространения опухоли. Во многих случаях ГНАГ выявляются случайно, когда пациенту проводят МРТ по другим причинам. Поскольку гипофиз регулирует работу всей эндокринной системы, наличие новообразования в нем может негативно отражаться на состоянии всего организма.

Патогенез гормонально неактивных аденом гипофиза и инфильтративной патологии гипоталамо-гипофизарной области определяется скоростью и распространенностью деструктивного процесса, а также возрастом, в котором возникает то или иное заболевание. При этом в результате роста опухоли и деструкции гипоталамо-гипофизарных структур могут развиваться несколько типичных синдромов (аденогипофизарная недостаточность, гиперпролактинемия, несахарный диабет, хиазмальный синдром), выраженность и набор которых у отдельных пациентов значительно варьирует.

Таким образом, каберголин обладает несомненным потенциалом для эффективного предотвращения повторных хирургических вмешательств у пациентов с ГНАГ. Повторное хирургическое лечение приводит к намного более серьезным побочным эффектам и осложнениям, чем пероральная терапия. В то же время необходимы дальнейшие исследования. Этот метод лечения не встретит возражений, если удастся определить прогностические факторы прогрессирования заболевания после первичной операции.

www.medscape.com

Перевела с англ. ***Катерина Котенко***

Оценка практического использования противогрибковой профилактики у пациентов с впервые диагностированной острой миелоидной лейкемией: результаты регистрового исследования SEIFEM 2010-B

Проведено сравнение эффективности профилактики посаконазолом и итраконазолом у 353 пациентов с острой миелоидной лейкемией (ОМЛ) во время первого цикла индукционной химиотерапии. Применение посаконазола обеспечивало более эффективную профилактику инвазивных грибковых инфекций, а также увеличение общей выживаемости по сравнению с итраконазолом. Изучение эффективности противогрибковой профилактики (ПГП) посаконазолом и итраконазолом проводилось в режиме реальных терапевтических условий во время первого цикла индукционной химиотерапии.

Введение

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) являются основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с тяжелой нейтропенией, в частности при ОМЛ, и у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК) [1-6]. Первый цикл индукционной химиотерапии может считаться фазой самого высокого риска развития ИГИ у пациентов с ОМЛ [7-8].

Для снижения частоты возникновения ИГИ было изучено множество стратегий, и получены различные результаты. Предыдущие метааналитические исследования подтверждают целесообразность использования ПГП при алло-ГСК и указывают на возможные преимущества у других пациентов, особенно тех, которые имеют высокий риск развития ИГИ.

В последние годы посаконазол существенно повлиял на общепринятые принципы ПГП. Два рандомизированных клинических испытания продемонстрировали, что посаконазол превосходит флуконазол и итраконазол в снижении частоты ИГИ у пациентов группы высокого риска, а именно у больных с ОМЛ и алло-ГСК-реципиентов с тяжелой реакцией «трансплантат против хозяина». Соответственно, международные рекомендации предусматривают обязательное проведение профилактики посаконазолом у пациентов с ОМЛ. В подтверждение этих результатов были опубликованы данные некоторых исследований, проведенных в режиме реальных терапевтических условий и оценивающих потенциальные преимущества посаконазола.

Цель таких исследований состояла в том, чтобы описать использование ПГП в современной клинической практике и изучить влияние на заболеваемость и клинические исходы ИГИ. В частности, внимание было сосредоточено на посаконазоле и итраконазоле, потому что эти агенты обладают активностью против плесневых грибов, а инвазивный аспергиллез (ИА) является наиболее частой ИГИ у пациентов с ОМЛ.

Пациенты и методы

Данное проспективное исследование было проведено более чем в 30 гематологических отделениях центров высокоспециализированной медицинской помощи или университетских больниц, расположенных по всей Италии, с января 2010 по июнь 2011 года. Все впервые диагностированные совершеннолетние пациенты с ОМЛ, прошедшие первый курс индукционной химиотерапии и получавшие ПГП, были включены в регистровое исследование с последующим врачебным наблюдением. Профилактика, состоящая из 400 мг флуконазола ежедневно, 2,5 мг/кг итраконазола в растворе для перорального применения 2 раза в сутки или 200 мг посаконазола 3 раза в сутки, была начата за 1-3 дня до химиотерапии и продолжалась до тех пор, пока количество нейтрофилов не превысило $0,5 \times 10^9$/л либо пока терапия не была прервана из-за подозрения на ИГИ или ее подтверждения.

Эти данные были проспективно введены в отчетные формы о случаях заболевания. Комитет по этике каждого участвующего медицинского учреждения одобрил использование регистрационного исследования SEIFEM, которое не было интервенционным. Соответственно, прием пациентов не оказывал влияния на стандартную клиническую практику гематологических отделений, которые были вовлечены в исследование.

Последний пациент был зарегистрирован 30 июня 2011 г., а последующее наблюдение было завершено 30 сентября 2011 г. Минимальное врачебное наблюдение составляло 90 дней после завершения химиотерапии.

При поступлении каждого пациента регистрировались его исходные данные, включая возраст, пол, массу тела, род занятий, подтип ОМЛ и сопутствующие заболевания. Была также собрана следующая дополнительная информация: факторы риска (например, установленный центральный венозный катетер, уровень и продолжительность нейтропении), общесоматический статус (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения), лечение ОМЛ и проведение ПГП (препарат и продолжительность курса).

Диагностическое обследование было аналогичным во всех участвующих центрах и включало следующие тесты: назальные, глоточные и ректальные мазки на момент поступления; культуру крови и рентгенографию грудной клетки при начале лихорадки; анализ на содержание галактоманнана в крови 2 раза в неделю; компьютерную томографию (КТ) грудной клетки на 4-7-й день лихорадки. При необходимости проводились дополнительные обследования (например, ультразвуковое сканирование брюшной полости, КТ пазух или головного мозга, биопсия кожи, бронхоальвеолярный лаваж или исследование глазного дна).

Заболеваемость ИГИ оценивалась в течение первых 30 дней после окончания химиотерапии.

Инвазивные грибковые инфекции классифицировались в соответствии с критериями EORTC/MSG (Европейской организации по исследованию и лечению рака / Группы по исследованию микозов).

В реестр также включались следующие данные о противогрибковой терапии: применяемые препараты, дозировка и подход (например, эмпирический, профилактический или целевой).

Смертность считалась обусловленной ИГИ, если пациенты умирали в течение 12 недель от начала лихорадки с микробиологическими, гистологическими или клиническими доказательствами активной ИГИ и другие потенциальные причины смерти могли быть исключены ответственным врачом. Регистрировались все причины смерти в течение 12 недель (общая смертность).

Статистический анализ 2-го порядка

Сравнение непрерывных переменных происходило с использованием t-критерия Стьюдента (нормально распределенные переменные) или U-теста Манна – Уитни (неравномерно распределенные переменные). Категориальные переменные оценивались с использованием точного критерия хи-квадрат или двустороннего точного критерия Фишера. Значения представлены в виде среднеквадратического отклонения или медианы (диапазон – непрерывные переменные), или как процент от группы, из которой они были получены (категориальные переменные). Влияние типа препарата, используемого для профилактики (посаконазол или итраконазол), на выживаемость пациентов было впервые проанализировано с помощью метода Каплана – Мейера и модели пропорционального риска Кокса, которая не была скорректирована ни для одной из переменных, поскольку не было статистически значимой разницы между клиническими и демографическими переменными в двух группах. Для определения статистической значимости использовались двусторонние критерии; значение $p<0,05$ считалось значимым.

Результаты

За 18-месячный период в исследование были включены 703 совершеннолетних пациента с впервые диагностированной ОМЛ.

В общей сложности 127 пациентов получали только поддерживающее или паллиативное лечение и были исключены из настоящего анализа. Остальные 576 пациентов с ОМЛ проходили традиционную интенсивную химиотерапию. Больные, не получавшие профилактики (33 случая), а также те, кто получал полиены для местного применения (16 случаев) или системную профилактику

Таблица. **Частота ИГИ, лечение и исход в двух группах**

	Значение p	Посаконазол (n=260)	Итраконазол (n=93)
Все ИГИ: • возможные плесневые ИГИ; • вероятные и доказанные плесневые ИГИ; • доказанные дрожжевые ИГИ	<0,001 0,03 0,02 0,18	49 (18,9%) 39 (15%) 7 (2,7%) 3 (1,1%)	36 (38,7%) 23 (24,7%) 10 (10,7%) 3 (3,2%)
Пациенты с лихорадкой неясного генеза, получавшие противогрибковую терапию	0,45	20 (7,6%)	5 (5,4%)
Первоочередной противогрибковый подход к ИГИ: • эмпирический; • профилактический; • целевой	0,001 0,49 0,003 0,004	69 (26,6%) 53 (20,3%) 12 (4,6%) 4 (1,5%)	41 (45,1%) 21 (22,6%) 13 (14%) 7 (7%)
Средняя продолжительность противогрибкового лечения (дни) • эмпирический; • профилактический; • целевой	0,05 0,27 0,62 0,46	12 [8-15] 11 [7-14] 14 [10-26] 12,5 [10-18]	15 [10-22] 12 [8,5-19,0] 15 [9,5-24,0] 18 [5-20]
Используемые противогрибковые препараты: • липидные комплексы амфотерицина B; • каспофунгин; • вориконазол; • другие	0,05 0,72 0,15 0,14	42/69(60,9%) 18/69(26,1%) 8/69 (11,6%) 1/69 (1,4%)	17/41(41,5%) 12/41(29%) 9/41 (22%) 3/41 (7,3%)
Общая смертность (%)	0,02	9/260 (3,5%)	9/93 (9,7%)
Смертность, обусловленная грибковой инфекцией (%)	0,04	2/260 (0,8%)	4/93 (4,3%)
Плесневые грибы – смертность Дрожжевые грибы – смертность	0,005 0,54	0/260 (0%) 2/260 (0,8%)	4/93 (4,3%) 0/93 (0%)

<5 дней из-за раннего перерыва (7 – посаконазол, 3 – флуконазол и 2 – итраконазол), были исключены из настоящего анализа (61 человек).

Из 515 анализируемых пациентов в рамках системной профилактики 260 получали посаконазол (50,4%), 148 – флуконазол (28,7%) и 93 – итраконазол (18%); 14 пациентам были назначены другие противогрибковые средства (5 – вориконазол, 1 – каспофунгин и 8 – липосомальный амфотерицин В). В течение 18 мес исследования в клиниках наблюдалось общее увеличение применения в практике ПГП использования посаконазола, в то время как довольно стабильно применялся итраконазол и заметно сократилось число случаев профилактики флуконазолом.

Общая заболеваемость ИГИ (возможная, вероятная и доказанная) в этой группе пациентов составила 22,3% (115 случаев у 515 пациентов). Шестьдесят процентов наблюдаемых ИГИ (62 случая) считались возможными случаями.

Цель данного исследования состояла в том, чтобы сравнить состояние пациентов, получавших противогрибковую профилактику посаконазолом (n=260), и тех, кто получал итраконазол (n=93).

Среди участвующих центров пациенты распределялись равномерно на получавших либо посаконазол, либо итраконазол.

Первичная характеристика обеих групп пациентов не имела статистически значимых различий, включая пол, процент пациентов с глубокой нейтропенией (нейтрофилы $<0,5 \times 10^9$/л), длительность нейтропении >7 дней, продолжительность профилактики или использования центрального венозного катетера. Группа посаконазола включала более молодых пациентов и большее количество больных, которые проходили протоколы химиотерапии на основе антрациклина. Эти 2 группы также имели сопоставимое распределение морфологических и биологических характеристик ОМЛ (например, промиелоцитарная морфология и цитогенетические модели).

В целом частота ИГИ в группе итраконазола составила 38,7% (36/93 пациентов). Это значительно выше, чем в группе посаконазола (18,9%, 49/260 пациентов, p<0,001), что видно из таблицы. Исключая неуточненные случаи в обеих группах, та же тенденция наблюдалась в отношении доказанных/вероятных плесневых инфекций, которые составляли 10,7% в группе итраконазола и 2,7% в группе посаконазола (p=0,02).

В обеих группах все доказанные/вероятные плесневые инфекции были вызваны штаммами *Aspergillus*, за исключением 1 случая инфекции *Fusarium spp.* в группе итраконазола. Среди 6 подтвержденных дрожжевых инфекций 4 были вызваны штаммами *Candida* (по 2 в каждой группе соответственно), 1 – *Trichosporon* (группа посаконазола) и 1 – *Geotrichum* (группа итраконазола). Несмотря на противогрибковую профилактику, 110/353 пациентов (31,2%) нуждались в последующем противогрибковом лечении. Значительно уменьшилось использование противогрибковой терапии первой линии в группе посаконазола (69 пациентов, 26,6% в группе посаконазола, против 41 пациента, 45,1% в группе итраконазола, p=0,001). Хотя не было различий в последующем использовании эмпирической терапии, как преэмптивный, так и целевой подходы использовались более часто в группе итраконазола (14% в группе итраконазола против 4,6% в группе посаконазола, p=0,003, и 7% в группе итраконазола против 1,5% в группе посаконазола, p=0,004, соответственно).

У 49 из 74 пациентов, которые начали с эмпирического подхода первой линии (21 в группе итраконазола и 53 в группе посаконазола), в дальнейшем были диагностированы ИГИ (16 и 33 соответственно). У 25 пациентов (5 в группе итраконазола и 20 в группе посаконазола) диагностические тесты не выявили каких-либо грибковых заболеваний, состояние этих пациентов классифицировалось как лихорадка неясного генеза (7,3%).

Наблюдалась тенденция к сокращению продолжительности противогрибкового лечения (эмпирического, пре-эмптивного и целевого) в группе посаконазола (p=0,05). Значительное увеличение использования липидных соединений амфотерицина В (например, липосомальный амфотерицин В или липидный комплекс амфотерицина В) наблюдалось после неудачной профилактики в группе посаконазола.

В целом смертность была значительно снижена в группе посаконазола (3,5 против 9,7%, p=0,02) (табл.). Оценки выживаемости по методу Каплана – Мейера в течение 90 дней подтвердили более низкий риск смертности, связанный с профилактикой посаконазола (p=0,002). Модель пропорциональных рисков Кокса показывает, что риск смерти для группы посаконазола составляет 0,37 от риска, оцененного для группы итраконазола (p=0,003).

Общая смертность и смертность от ИГИ были выше в группе итраконазола (табл.).

Девять пациентов (7 в группе посаконазола, 2,5%, и 2 в группе итраконазола, 2,1%) не соответствовали критериям исследования, поскольку получали профилактику <5 дней из-за побочных эффектов. Серьезных побочных эффектов, которые были бы обусловлены токсическим эффектом посаконазола или итраконазола и требовали прекращения профилактики, не наблюдалось. Не было зарегистрировано и случаев повышенной кардиотоксичности при сопутствующей химиотерапии на основе антрациклинов.

Обсуждение

Два недавних рандомизированных исследования продемонстрировали, что профилактика посаконазолом характеризуется более высокой эффективностью и отличным профилем безопасности у пациентов из группы высокого риска, таких как больные с ОМЛ и реципиенты алло-ГСК с тяжелой реакцией «трансплантат против хозяина». В частности, у пациентов с ОМЛ профилактика посаконазолом значительно влияла как на частоту ИГИ, так и на общую выживаемость. Таким образом, она может стать достойной альтернативой используемым профилактическим режимам. Кроме того, международные рекомендации предусматривают применение этого подхода в связи с высоким уровнем доказательств.

В последние годы были опубликованы результаты ретроспективных исследований, проводившихся в режиме реального времени с целью подтвердить результаты, полученные в двух проспективных клинических исследованиях. В этих исследованиях зарегистрированная частота доказанных/вероятных ИГИ варьирует от 0 до 5%, что подтверждает эффективность профилактики посаконазолом. Тем не менее оба этих исследования оценивали небольшое количество случаев, причем чаще всего результат лечения сравнивали с контрольными данными за прошлые периоды или с данными пациентов, получающих препараты, не обладающие противоплесневой активностью (т.е. флуконазол или пероральные полиены).

Одним из недостатков исследования, проведенного Cornely et al., было отсутствие прямого сравнения между посаконазолом и итраконазолом. Авторы сосредоточили основное внимание на 2 противогрибковых агентах с известной эффективностью против плесневых грибов в гомогенной когорте пациентов со впервые диагностированной ОМЛ, получавших стандартную химиотерапию.

Данные этого исследования подтверждают предыдущие результаты как рандомизированных исследований, так и исследований в режиме реальных терапевтических условий, а именно тот факт, что профилактика посаконазолом снижает общую заболеваемость ИГИ. Кроме того, посаконазол значительно уменьшал количество фебрильных эпизодов, требующих внутривенного противогрибкового лечения. Неизвестно, был ли достигнут адекватный уровень посаконазола в плазме у пациентов с прорывом ИГИ, потому что терапевтический мониторинг лекарств в клинической практике недоступен в большинстве участвующих центров.

В последних публикациях обсуждается вопрос о том, что отражают положительные результаты, наблюдаемые при применении посаконазола: истинное сокращение числа случаев ИГИ или, скорее, способность посаконазола подавлять экспрессию галактоманнанов. Последнее будет означать увеличение доли возможных случаев (только с радиологическими признаками). Данное исследование показало, что количество возможных случаев уменьшилось, и это свидетельствует о том, что посаконазол эффективно предотвращает ИГИ.

Профилактический подход (основанный либо на анализах на галактоманнан, либо на позитивном КТ-сканировании) реже применялся в группе посаконазола. Кроме того, стоит отметить, что профилактика посаконазолом не уменьшала использование эмпирического подхода. Двадцать пациентов в группе посаконазола получили эмпирически назначаемую противогрибковую терапию, но у них была диагностирована лихорадка неясного генеза.

Различные подходы к профилактике не влияли ни на спектр инфекции, ни на ответ на лечение. Примечательно, что общая смертность от ИГИ была сопоставима между группами посаконазола и итроконазола, в то время как число смертей, связанных с плесневыми грибами, было значительно ниже после терапии посаконазолом. Это противоречит данным предыдущего иследования, в котором сообщалось о более высокой смертности из-за ИГИ после профилактики посаконазолом. Стоит отметить, что было выделено мало редких грибковых агентов и не наблюдалось ни одного случая мукорных инфекций в обеих профилактических группах.

Наиболее часто используемыми противогрибковыми агентами в случае неэффективности азолпрофилактики были липидные соединения амфотерицина В, который значительно чаще назначался в группе посаконазола. Это может быть связано с более высокой частотой использования эмпирического подхода, которая наблюдалась в той группе.

Также возможно, что некоторые врачи не считают вориконазол лучшим препаратом первой линии при инвазивном аспергиллезе после неудачной азольной профилактики (т.е. с применением посаконазола). Эта гипотеза должна быть подтверждена дополнительным исследованием.

Как и в исследовании Корнели и соавт., было установлено, что профилактика посаконазолом способствует снижению общей смертности: риск смерти составил 0,37 от риска, оцененного для группы итраконазола в гомогенной когорте пациентов с ОМЛ. Недавно было доказано, что ИГИ могут продолжать воздействовать на исход лечения пациента, поскольку они влияют на последующие схемы химиотерапии.

Проведенный нами обзор позволил дать достаточно полное представление о различных профилактических схемах, используемых в режиме реальных терапевтических условий. Примечательно, что посаконазол, который считается препаратом выбора при ОМЛ, использовался только у 50% пациентов. Однако за исследуемый период (с января 2010 по июнь 2011 года) наблюдалась тенденция увеличения использования посаконазола с 20 до 65%. С другой стороны, около 7% пациентов не получали системной профилактики (без профилактики или полиены местно). Это может быть оправдано тем фактом, что в группу, не получающую профилактики, включены многие пациенты с острой промиелоцитарной лейкемией – формой заболевания, при которой назначается химиотерапия, обычно не вызывающая глубокой и длительной нейтропении.

Истинная причина использования различных азолов для профилактики в одном и том же медицинском центре остается неясной. Никаких существенных различий в клинических характеристиках между пациентами, которые получали лечение посаконазолом и итраконазолом, не выявлено. Единственная наблюдаемая тенденция состояла в том, что пациенты, принимающие итраконазол, были старше. Таким образом, можно предположить, что врачи предпочитают использовать более новые триазолы у более молодых пациентов, подвергающихся более агрессивной химиотерапии, чтобы уменьшить риск инфекционных заболеваний и возможные негативные последствия лечения. Не исключено, что неоднородное использование азолов связано с финансовыми проблемами.

Несмотря на ограниченность структуры исследования (наблюдательное, а не инвазивное, неравные размеры выборки в группах посаконазола и итраконазола), проспективно собранные данные подтверждают рациональность профилактики посаконазолом у пациентов с ОМЛ во время индукционной химиотерапии, поскольку препарат дает преимущества в отношении как предотвращения возникновения ИГИ, так и выживаемости.

В контексте вышеизложенного, оптимальный терапевтический подход в лечении прорыва ИГИ определяется полноценностью и надежностью диагностических инструментов.

Статья печатается в сокращении.

Pagano L., Caira M., Candoni A. et al. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in newly diagnosed Acute Myeloid Leukemia patients: Results from the SEIFEM 2010-B Registry. Clinical Infectious Diseases Advance Access. September 5, 2012.

Перевела с англ. ***Катерина Коваль***

MSD

Для імуноскомпроментованих пацієнтів вибір противогрибкового препарату дуже важливий

Допоможіть пацієнтам у боротьбі за їхні життя

МСД допомагає у боротьбі з інфекційними захворюваннями

НОКСАФІЛ®
посаконазол

Кансидаз®
каспофунгін

Коротка інформація по препаратам Кансидаз® та Ноксафіл®
Кансидаз® (каспофунгін) – протигрибковий засіб для системного застосування. 1 флакон містить каспофунгіну ацетату 60,6 мг або 83,9 мг, що еквівалентно безводній основі 50 мг або 70 мг відповідно[1]. **Показання:** Лікування інвазивного кандидозу, інвазивного аспергільозу в дорослих та дітей при рефрактерності або непереносимості до амфотерицину В, ліпідних форм амфотерицину В та/або ітраконазолу. Емпірична терапія при підозрі на грибкові інфекції (Candida або Aspergillus) у дорослих та дітей з фебрильною нейтропенією[1]. Для дітей (віком від 12 місяців до 17 років) дозування залежить від площі поверхні тіла пацієнта. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату[1]. **Виробник:** Лабораторії Мерк Шарп і Доум Шибре, Франція, Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди*
Ноксафіл® (посаконазол) – протигрибковий засіб для системного застосування. Похідні триазолу. Суспензія оральна. 1 мл суспензії містить посаконазолу (мікронізованого) 40 мг[2]. **Показання:** Ноксафіл® призначають для профілактики інвазивних грибкових інфекцій, спричинених дріжджовими або пліснявими грибами, у дорослих і дітей віком від 13 років, які мають підвищений ризик розвитку таких інфекцій (наприклад у пацієнтів з тривалою нейтропенією або реципієнти трансплантатів кровотворних стовбурових клітин). **Протипоказання:** Підвищена чутливість до посаконазолу або будь-якого іншого компонента препарату. Одночасне застосування з: субстратами CYP3A4; алкалоїдами ріжків; інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, симвастатином, ловастатином та аторвастатином[2]. **Виробник:** Шерінг-Плау, Франція, Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія*
Джерела: 1. Інструкція для медичного призначення Кансидаз® , 2. Інструкція для медичного призначення Ноксафіл®
*Повна інформація про виробників знаходиться в інструкціях препаратів Кансидазу і Ноксафілу.
Перед призначенням Кансидаза®, Ноксафіла®, будь-ласка, ознайомтесь з повними інструкціями по застосуванню препаратів. МСД не рекомендує призначати препарати у цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції по застосуванню даних препаратів. Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних журналах (виданнях)
AINF-1158260-0000
Матеріал виготовлений: серпень 2015. Матеріал придатний до: серпня 2017.
ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м.Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул.М.Амосова, 12, 3 поверх, тел.: +38 (044) 393-74-80, факс: +38 (044) 3937481
Якщо у вас з'явились питання по препаратам компанії МСД, пишіть нам за адресою: medinfo@merck.com, або звертайтесь на www.medical-msd.com Авторські права © 2015 ТОВ «МСД Україна».
Всі права захищені.
Ноксафіл® РП № UA/9269/01/01, МОЗ України № 1123 від 23.12.2013
Кансидаз® РП № UA/2841/01/01, МОЗ України № 812 від 06.11.2014

Рак поджелудочной железы. Обзор последних исследований

Рак поджелудочной железы на сегодняшний день остается одним из самых агрессивных видов рака и характеризуется низкой выживаемостью пациентов, поэтому международные исследования в большинстве своем направлены на поиск методов ранней диагностики заболевания и эффективной химиотерапии для улучшения показателей выживаемости.

Комбинация из двух химиотерапевтических препаратов существенно улучшает прогноз

Хирургический метод лечения рака поджелудочной железы имеет позитивный прогноз в 8% случаев. У остальных 92% пациентов данный вид рака выявляется на поздних стадиях, когда хирургический метод лечения нецелесообразен.

В исследовании ESPAC-4, проведенном Европейской исследовательской группой по раку поджелудочной железы, участвовали 732 пациента из 92 больниц в Англии, Шотландии, Уэльсе, Германии, Франции и Швеции. В течение 12 недель после операции 732 пациента (57% мужчин, средний возраст 65 лет) были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения 6 циклов гемцитабина 1000 мг/м^2 1 раз в неделю на протяжении 3 недель с последующим перерывом в 7 дней (n=366) или 6 циклов гемцитабина в сочетании с пероральным капецитабином в дозе 1660 мг/м^2 на протяжении 21 дня с последующим 7-дневным перерывом (n=364).

Основной конечной точкой служила общая выживаемость. Средний период наблюдения составил 43,2 мес.

Группа, получавшая комбинированную терапию, продемонстрировала лучшие, по сравнению с группой гемцитабина, показатели общей выживаемости через 12 мес (84,1 против 80,5% соответственно) и 24 мес (53,8 против 52,1%).

Одновременный прием двух препаратов позволяет продлить общую выживаемость в среднем от 25,5 мес на фоне монотерапии гемцитабином до 28 мес.

Клиническое испытание показало, что 29% пациентов, получавших в ходе химиотерапии комбинированное лечение, жили по меньшей мере 5 лет, по сравнению с 16% больных, которые получали терапию одним химиопрепаратом. Монотерапия по-прежнему является стандартом лечения в странах Европы.

Результаты данного исследования чрезвычайно важны, так как улучшают перспективы для людей с раком поджелудочной железы [1].

Новый взгляд на нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Недавние открытия в области генетики опухолей предоставляют ряд возможностей для выявления пациентов, подверженных риску развития нейроэндокринного рака поджелудочной железы.

Исследование проводилось в рамках Австралийской инициативы рака поджелудочной железы (APCGI) посредством секвенирования генома опухолей у 100 австралийских пациентов.

Из всех случаев рака поджелудочной железы, ежегодно диагностируемых в мире, панкреатические нейроэндокринные опухоли составляют всего 2%. И хотя пациенты с такими опухолями часто имеют лучший прогноз, чем те, у которых диагностированы другие формы рака поджелудочной железы, данная группа опухолей характеризуется высокой нестабильностью, а также возможностью как медленного роста и хорошего ответа на терапию, так и быстрого метастазирования и резистентности к лечению.

В результате проведенных APCGI исследований у каждого пятого пациента с нейроэндокринными опухолями была выявлена генетическая предрасположенность к развитию рака, при этом наследственность не была отягощена онкологическими заболеваниями. Клинически спорадические нейроэндокринные опухоли содержат более крупную, чем ожидалось, долю зародышевых мутаций, включая ранее не зарегистрированные мутации в генах репарации ДНК *MUTYH*, *CHEK2* и *BRCA2*, которые известны как предрасполагающие к развитию рака молочной железы и редких форм рака толстой кишки. Наряду с мутациями в *MEN1* и *VHL* эти мутации происходят у 17% пациентов. Опухоли, несущие мутации *DAXX* или *ATRX*, были связаны с плохим прогнозом у пациентов.

Таким образом, используя своеобразную метку для распознавания предрасположенности к развитию раковой опухоли, можно будет заранее определять группы пациентов, нуждающихся в ранней агрессивной терапии.

Исследование, проведенное APCGI, внесло новый вклад в работу Международного консорциума генома рака (ICGC), в частности в формирование атласа по каждому типу рака с указанием всех мутаций, которые приводят к развитию рака у сотен тысяч пациентов [2].

Гены, определяющие выживаемость пациентов с раком поджелудочной железы

Последние исследования, проведенные Университетом Нового Южного Уэльса (Австралия), Институтом Гарвана (Австралия), Институтом здоровья и медицинских исследований Иллаварры при Университете Вуллонгонга (Австралия) и Университетом Глазго (Великобритания), показали, что экспрессия гена *SerpinB2*, особенно в стромальной части поджелудочной железы, связана с уменьшением метастазирования и продолжительной выживаемостью при аденокарциноме. *SerpinB2* необходим для нормального ремоделирования коллагена стромальными клетками, поскольку регулирует взаимодействие фибробластов между собой и их связывание с коллагеном для образования внеклеточного матрикса. В модели аллотрансплантата рака поджелудочной железы совместная инъекция раковых клеток PDAC и эмбриональных фибробластов мыши привела к увеличению роста опухоли, аберрантному ремоделированию внеклеточного матрикса и увеличению локальной инвазии из первичной опухоли, что подтверждает способность опухолевых клеток к делеции гена *SerpinB2*. Эти опухоли также демонстрируют повышенную протеолитическую активность первичной биохимической мишени SerpinB2 – активатора плазминогена урокиназы (uPA), экспрессия которого в норме ингибируется этим геном. В большой когорте пациентов, которым была проведена резекция панкреатической аденокарциномы, увеличение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты uPA было тесно связано с более низкой выживаемостью после панкреатэктомии. Таким образом, можно будет прогнозировать выживаемость в зависимости от конкретного генетического профиля. Это исследование устанавливает новую роль *SerpinB2* в строме при инвазии PDAC посредством регуляции стромального ремоделирования и открывает новые возможности для дальнейшего исследования взаимозависимости SerpinB2 и uPA в качестве потенциальной терапевтической цели при раке поджелудочной железы [3].

Спектроскопия для ранней диагностики рака

Новый оптический спектроскоп способен обнаруживать структурные изменения, происходящие в предраковых и раковых поражениях поджелудочной железы, с помощью высокоточного минимально инвазивного метода.

Обычно показатели выживаемости пациентов с раком поджелудочной железы очень низки из-за отсутствия диагностических средств, которые могут обнаружить болезнь на ранних стадиях.

Используя спектроскопию, израильские ученые под руководством доктора философии Льва Перельмана проанализировали отраженный спектр и пришли к выводу, что почти в 20% случаев рак поджелудочной железы развивается из кист, но не все поражения злокачественны.

Хотя технологии визуализации, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томография, все чаще помогают врачам идентифицировать кисты поджелудочной железы, они не могут предоставить информацию об их злокачественности. Новый инструмент позволит определить, нужно оперировать поджелудочную кисту или нет.

При определении злокачественных кист точность метода спектроскопии составляла 95%, по сравнению с 58%-ной точностью цитологии – единственного доступного в настоящее время предоперационного теста.

Исследователи проанализировали свет, отраженный от взятого в ходе недавних операций материала из 13 кист, и сравнили результаты с полученными с помощью ряда других методов, используемых для определения злокачественности, включая предоперационную визуализацию, тонкоигольную биопсию, аспирационную биопсию и цитологический анализ тканей после операции. По словам исследователей, во всех случаях диагноз, поставленный с помощью метода спектроскопии, совпадал с диагнозом, поставленным по результатам послеоперационного анализа.

В другом тесте миниатюрный экспериментальный волоконно-оптический зонд спектроскопа был объединен с аспирационной иглой у пациентов, которые проходили стандартную биопсию. Всем 9 пациентам был поставлен правильный диагноз с помощью спектроскопии, в отличие от тонкоигольной биопсии, результаты которой были верны лишь в половине случаев.

Таким образом, в двойном слепом проспективном исследовании у 25 пациентов методика достигла общей точности 95% [4].

Метаболиты витамина А подавляют рост опухоли

Стойкая активация панкреатических звездчатых клеток (ПЗК) может нарушить биомеханический гомеостаз микроокружения опухоли, что способствует инвазии раковых клеток. Трансретиноевая кислота, активный метаболит витамина А, приводит в неактивное состояние ПЗК посредством соединения с бета-рецептором ретиноевой кислоты, что снижает регуляцию сократительной способности актомиозина. Метаболит витамина А уменьшает способность ПЗК генерировать сильные тяговые усилия и адаптироваться к внеклеточным механическим сигналам, а также подавляет ремоделирование внеклеточного матрикса для ингибирования локальной инвазии раковых клеток в 3D органотипических моделях. Предполагается, что соединение ретиноевой кислоты с рецепторами актомиозина является пусковым фактором стромального ремоделирования окружающих опухоль тканей и механосенсорной активации ПЗК. Таким образом, механическое перепрограммирование панкреатических звездчатых клеток с производными ретиноевой кислоты может стать жизнеспособной альтернативой абляции стромы в лечении панкреатической аденокарциномы [5].

Два мигрирующих белка повышают прогностическую ценность биомаркера рака поджелудочной железы

Единственным одобренным биомаркером для мониторинга лечения пациентов с данным заболеванием является CA 19-9, но в то же время маркер антигенов, продуцируемых раком поджелудочной железы, имеет низкую положительную прогностическую ценность для выявления ранней стадии заболевания, когда лечение может привести к пятилетней выживаемости ≥30% больных.

Добавление двух белков, связанных с миграцией раковых клеток, повышает прогностическую способность текущего биомаркера для рака поджелудочной железы, который выявляет раннюю стадию заболевания.

Трио биомаркеров, протестированных в трех отдельных когортах, включая два слепых валидационных исследования, улучшило выявление пациентов с ранней стадией заболевания по сравнению со здоровыми людьми или пациентами с доброкачественными контрольными заболеваниями.

Добавление двух биомаркеров, а именно ингибитора тканевого фактора свертывания крови и тенасцина С, обеспечило статистически значимое улучшение обнаружения всех ранних стадий рака по сравнению с контрольной группой, а также других субкогорт при использовании с текущим золотым стандартом CA 19-9. Эффективность измерялась с помощью показателя «площадь под фармакокинетической кривой», т.е. измерения чувствительности и специфичности биомаркеров. Комбинация из трех биомаркеров приближалась к идеальному значению показателя – 1 [6].

Подготовила ***Катерина Коваль***

Литература

1. Neoptolemos J.P. et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet. January 2017.
2. Scarpa Aldo et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. Nature. 2017.
3. Harris N.L.E. et al. SerpinB2 regulates stromal remodelling and local invasion in pancreatic cancer. Oncogene. 2017.
4. Zhang Lei et al. Light scattering spectroscopy identifies the malignant potential of pancreatic cysts during endoscopy. Nature Biomedical Engineering. January 2017.
5. Chronopoulos Antonios et al. ATRA mechanically reprograms pancreatic stellate cells to suppress matrix remodelling and inhibit cancer cell invasion. Nature Communications. 2016.
6. Balasenthil Seetharaman et al. A Plasma Biomarker Panel to Identify Surgically Resectable Early-Stage Pancreatic Cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2017.

EMA PLUG

Перший в Україні* рекомбінантний тромбопоетин людини

ЕМАПЛАГ - основний фізіологічний регулятор процесів розвитку мегакаріоцитів і тромбоцитів

ЕМАПЛАГ специфічно стимулює проліферацію і диференціацію мегакариоцитів, 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/

ЮРІЯ·ФАРМ

С.А. Лялькин, к. мед. н., Национальный институт рака, г. Киев

Тромбоцитопения, индуцированная химиотерапией

С.А. Лялькин

Химиотерапия (ХТ) позволяет добиться значительных успехов в лечении ряда злокачественных новообразований. Вместе с тем применение противоопухолевых препаратов связано с развитием различных побочных эффектов, что может препятствовать полноценному лечению онкологических пациентов. Тромбоцитопения – довольно распространенное при проведении ХТ явление, связанное с риском развития массивных кровотечений и кровоизлияний в жизненно важные органы, что не только ухудшает качество жизни пациентов, но и может существенно сократить ее продолжительность. Поэтому ранняя диагностика и коррекция тромбоцитопении являются важными моментами в терапии пациентов с онкологическими заболеваниями. К основным доступным методам коррекции тромбоцитопении в Украине относятся трансфузии донорских тромбоцитов и применение рекомбинантного человеческого тромбопоэтина.

Основная физиологическая роль тромбоцитов – участие в процессах сосудисто-тромбоцитарного гемостаза путем образования белого тромба с выделением при этом веществ, суживающих сосуды и вызывающих процесс образования кровяного сгустка, который препятствует дальнейшему кровотечению. Кроме того, тромбоциты отвечают за трофику эндотелия, поддерживают нормальную структуру стенок сосудов, участвуют в процессах свертывания, влияют на рост и развитие сосудистой сетки.

Тромбопоэтин – физиологический регулятор образования тромбоцитов, который экспрессируется преимущественно в печени, почках и в меньшей степени – в строме костного мозга. Он стимулирует на всех стадиях рост и развитие мегакариоцитов, а также пролиферацию предшественников мегакариоцитов и стволовых кроветворных клеток.

Тромбоцитопения представляет собой патологическое состояние, которое характеризуется снижением уровня тромбоцитов $<150 \times 10^9$/л. В среднем на фоне проводимой ХТ тромбоцитопения 1 и 2 степени тяжести возникает в 20% случаев, а 3 и 4 степени – в <5%. В то же время частота угрожающих жизни кровотечений резко возрастает с 5 до 40% в зависимости от степени тяжести.

Частота, тяжесть и продолжительность тромбоцитопении варьируют в зависимости от режима ХТ. Большинство немиелотоксичных схем ХТ были разработаны для минимизации тромбоцитопении и необходимости переливания тромбоцитов. Таким образом, большинство стандартных схем ХТ связано с относительно низким риском развития тромбоцитопении, требующей редукции доз.

Обзор различных схем химиотерапии у 614 пациентов с солидными опухолями продемонстрировал, что уровень тромбоцитов $<100 \times 10^9$/л наблюдался у 21,8% всех пациентов, из них у 6,2% количество других форменных элементов не было снижено. Тромбоцитопения 3 степени (количество тромбоцитов 25-49 $\times 10^9$/л) наблюдалась у 3,6% и 4 степени (количество тромбоцитов $<25 \times 10^9$/л) – у 3,3% пациентов. Тромбоцитопения развилась у 82% пациентов, получавших только карбоплатин, и у 58, 64 и 59% пациентов, получавших комбинированную терапию с карбоплатином, гемцитабином или паклитакселом соответственно.

При анализе 43995 пациентов, получавших ХТ на основе платины, тромбоцитопения 3 степени тяжести диагностирована у 6,5% и 4 степени – у 4,1%; при режиме ХТ на основе антрациклинов – у 3 и 2,2%, при проведении ХТ на основе гемцитабина – у 7,8 и 3,4%, при таксансодержащей ХТ – у 1,4 и 0,5% больных соответственно. Переливание тромбоцитов потребовалось 2,5% пациентов: 1% получавших ХТ на основе платины, 0,6% получавших лечение на основе антрациклинов, 1,8% получавших терапию на основе гемцитабина и 0,3% – на основе таксанов [1].

У онкологических пациентов развитие тромбоцитопении связано с недостаточным образованием тромбоцитов в костном мозге (сниженный тромбоцитопоэз), повышенным потреблением и разрушением тромбоцитов и аномальным перераспределением тромбоцитов в периферической крови. В то же время основными причинами ее развития являются проведение ХТ, часто – метастазирование опухоли в костный мозг; довольно редко тромбоцитопению обусловливают иммунные нарушения, фоновые, сопутствующие заболевания. Противоопухолевые препараты активнее всего действуют на быстро делящиеся опухолевые клетки, и в наибольшей степени при проведении ХТ страдает костный мозг как орган с высокой репродуктивной способностью гемопоэтических клеток, т.е. химиопрепараты индуцируют апоптоз мегакариоцитов и их предшественников.

В зависимости от глубины угнетения мегакариоцитарного ростка задерживается клинический ответ на проводимую терапию (который оценивается как повышение уровня тромбоцитов в анализе периферической крови). Более точно спрогнозировать скорость проявлений ответной реакции со стороны мегакариоцитарного ростка позволяет пункция костного мозга, но эта процедура не относится к рутинным, в отличие от анализа крови. При наличии достаточного количества незрелых мегакариоцитов ответ на стимуляцию тромбопоэтинами может быть ранним, однако он удлиняется при более глубоком повреждении мегакариоцитарного ростка.

Химиотерапевтические препараты более цитотоксичны в отношении ранних клеток-предшественников, чем полиплоидных мегакариоцитов и клеток CD34, которые играют роль на ранних этапах кроветворения и влияют на связывание стволовых клеток с внеклеточным матриксом костного мозга или напрямую со стромальными клетками. И поскольку продолжительность жизни циркулирующих тромбоцитов составляет примерно 7 дней, а образование новых тромбоцитов нарушено, основные симптомы тромбоцитопении возникают на 7-14-й день после проведения ХТ и, исключительно редко, до или после ХТ. Помимо этого, при метастатическом поражении костного мозга происходит вытеснение нормального ростка кроветворения. Тромбоцитопения потребления может возникнуть вторично по отношению к гиперспленизму и повреждению печени, индуцированным ХТ.

Наконец, химиотерапия может привести к уменьшению количества тромбоцитов из-за иммунных нарушений, при образовании тромбоцитарных аутоантител, при возникновении посттрансфузионной пурпуры. При лечении многих пациентов с лимфомами было отмечено, что введение флударабина вызывает иммунную тромбоцитопению у 4,5% из них. Деструкция тромбоцитов также увеличивается, когда химиотерапевтические препараты вызывают вторичную иммунную тромбоцитопению, но это состояние встречается редко.

Тромбоцитопения может развиться уже после первого курса ХТ, постепенно прогрессируя с каждым последующим курсом.

Для тромбоцитопении характерны проявления геморрагического диатеза петехиально-пятнистого типа. На коже и слизистых оболочках появляются мелкоточечные геморрагические высыпания – петехии, или пятнистые геморрагии, <2 см в диаметре. Такие высыпания ассоциированы с минимальным травмированием микрососудов и могут впервые появиться при ушибах, в местах трения одежды о кожу или вследствие проводимых инъекций. Для тромбоцитопении типично расположение геморрагических высыпаний на нижних конечностях и передней поверхности брюшной стенки. Обычно кровотечение начинается со слизистых оболочек полости рта или десен; характерны также носовые кровотечения, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, гематурия; могут возникать серьезные спонтанные кровотечения в суставы, мышцы, подкожную клетчатку, ретроперитонеально. Наиболее тяжелые последствия тромбоцитопении – это кровоизлияния в сетчатку глаз с возможной потерей зрения и в головной мозг. Предиктором кровоизлияния в головной мозг является появление сыпи на верхней половине туловища, лице, слизистой оболочке ротовой полости, конъюнктиве.

Несомненно, развитие тромбоцитопении связано с определенными рисками для пациента, а именно развитием спонтанных открытых кровотечений из места инъекций или травм, а также кровоизлияний во внутренние органы, что приводит к серьезным, а иногда и летальным последствиям. Так, при уровне тромбоцитов $<50 \times 10^9$/л резко увеличивается риск развития спонтанных кровотечений и кровоизлияний в жизненно важные органы, что при несвоевременной коррекции может привести к летальному исходу. Спонтанные кровотечения могут возникать и при более высоком уровне тромбоцитов. Если у пациента развивается местная или генерализованная инфекция либо лихорадка, воспаление также виляет на эффективность переливания тромбоконцентрата.

Врачу-онкологу следует обращать внимание на исходный уровень тромбоцитов до ХТ. Общеизвестно, что снижение уровня тромбоцитов $<100 \times 10^9$/л является противопоказанием к проведению ХТ либо показанием к редукции доз препаратов, что может повлиять на общую и безрецидивную выживаемость.

Продолжение на стр. 68.

С.А. Лялькин, к. мед. н., Национальный институт рака, г. Киев

Тромбоцитопения, индуцированная химиотерапией

Продолжение. Начало на стр. 67.

Планирование лечебной тактики при этом состоянии основывается на обязательном определении риска геморрагических осложнений. Спонтанные кровотечения крайне редко возникают при уровне тромбоцитов >50 × 10^9/л, иногда возможно возникновение незначительных геморрагий. Как правило, такой уровень тромбоцитов достаточен для гемостаза даже при выполнении полостных оперативных вмешательств и требует только проведения мониторинга. При уровне 20-50 × 10^9/л у пациентов повышается кровоточивость и увеличивается риск посттравматических кровотечений, при количестве тромбоцитов <20 × 10^9/л риск спонтанных кровотечений крайне высок. Это состояние достаточно опасно само по себе, а при наличии сопутствующей инфекции риск развития геморрагий значительно возрастает. Некоторые бактерии высвобождают нейраминидазу, которая снижает выживаемость тромбоцитов путем удаления с клеточных мембран сиаловой кислоты с дальнейшей агглютинацией тромбоцитов.

Лечение тромбоцитопении начинается с немедленного прекращения ХТ, снижения доз химиопрепаратов или перевода на менее токсичную в отношении костного мозга схему терапии, а также коррекции уровня тромбоцитов.

К основным методам коррекции тромбоцитопении у пациентов, получающих ХТ, относятся переливание тромбоконцентрата и применение рекомбинантного человеческого тромбопоэтина. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки, и целесообразность применения того или иного метода должна определяться в индивидуальном порядке с наибольшей пользой для пациента.

Переливание донорских тромбоцитов обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов, поддерживает гемостаз, дает время для восстановления компенсаторных возможностей мегакариоцитов и уменьшает риск возникновения спонтанных кровотечений. Трансфузия тромбоцитов позволяет в 23,6% случаев достичь нормализации уровня тромбоцитов, а в 68% случаев – уменьшить степень тромбоцитопении в течение первой недели [2].

Показаниями к назначению переливания тромбоцитов являются:

- уровень тромбоцитов <10 × 10^9/л независимо от клинической картины;
- геморрагический синдром, т.е. появление кровотечений, геморрагической сыпи, при тромбоцитопении <20 × 10^9/л;
- проведение гепаринотерапии при уровне тромбоцитов <50 × 10^9/л;
- неэффективный тромбопоэз костного мозга в сочетании с патологией первичного гемостаза или снижением уровня хотя бы одного фактора коагуляции при уровне тромбоцитов <50 × 10^9/л;
- количество тромбоцитов ≤100 × 10^9/л у пациентов, которым требуется экстренное оперативное вмешательство.

В случае аплазии костного мозга необходимо поддерживать количество тромбоцитов на уровне >50 × 10^9/л, что значительно снижает риск возникновения фатальных кровотечений [3, 4]. Следует отметить, что при иммунном механизме развития тромбоцитопении переливание донорских тромбоцитов неэффективно.

Тромбоциты переливают в дозировке от 0,5 × 10^{11} до 1,0 × 10^{11}/л на 10 кг массы тела до остановки кровотечения, при повторных кровотечениях трансфузию возобновляют.

К клиническим критериям эффективности переливания тромбоцитов относятся прекращение спонтанного кровотечения и отсутствие свежих геморрагий на коже и слизистых, даже если не происходит ожидаемого увеличения количества тромбоцитов в циркулирующей крови. По лабораторным показателям трансфузия тромбоцитов считается эффективной, если через 24 ч прирост количества тромбоцитов составляет 20% или превышает критический уровень 20 × 10^9/л [3].

Трансфузия тромбоцитов не всегда эффективна, что может быть связано с повышением температуры тела >38 °С, приемом антибиотиков или иных тромбоцитотоксических медикаментов, спленомегалией и патологией печени, инфекционными заболеваниями, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, наличием циркулирующих иммунных комплексов, микроангиопатией.

К недостаткам данного метода можно отнести риск развития инфекционных заболеваний, трансфузионных реакций и аллоиммунизации.

Другая, относительно новая в Украине методика – применение рекомбинантного человеческого тромбопоэтина (рч-ТПО) как с профилактической, так и с лечебной целью. Рч-ТПО – гликопротеин, который стимулирует пролиферацию, дифференциацию и вызывает ускоренное созревание мегакариоцитов, повышает содержание ДНК в мегакариоцитах и их эндомитоз, увеличивает процентное содержание клеток-предшественников в костном мозге, способствует высвобождению тромбоцитов и росту их количества в периферической крови путем связывания со специфическим рецептором, в результате чего запускается каскад молекулярных событий, что в итоге приводит к увеличению производства тромбоцитов.

Рч-ТПО эффективен при тромбоцитопении, индуцированной ХТ, у пациентов с солидными опухолями. Применение рч-ТПО рекомендовано пациентам с уровнем тромбоцитов <50 × 10^9/л, или >50 × 10^9/л, если необходимо увеличение количества тромбоцитов, к примеру, перед предстоящим оперативным вмешательством. На фоне терапии рч-ТПО уровень мегакариоцитов увеличивается уже на 3-й день, что обусловлено антиапоптотическим воздействием на мегакариоцит. Если токсическое воздействие ХТ привело к глубокому угнетению мегакариоцитарного ростка, увеличение количества тромбоцитов под воздействием терапии рч-ТПО может наблюдаться в более поздние сроки. Кроме того, отпадает необходимость в снижении доз химиопрепаратов, а также снижается потребность в переливании донорских тромбоцитов, соответственно, уменьшается риск развития осложнений, связанных с трансфузией. Рч-ТПО обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится пациентами.

В настоящее время в Украине зарегистрирован рч-ТПО Эмаплаг, который вводится взрослым пациентам подкожно через 6-24 ч после ХТ в дозировке 300 ЕД/кг массы тела 1 р/день в течение 14 дней.

Зачастую тромбоцитопения протекает бессимптомно, поэтому важно донести пациенту информацию о том, что проявления могут развиться очень быстро и привести к угрожающим жизни последствиям. Поэтому лучшим решением будет не допускать критичного и симптоматического снижения уровня тромбоцитов, так как реализация эффекта тромбопоэтина может занять некоторое время. Для достижения эффекта от терапии рч-ТПО могут потребоваться дни, а в некоторых случаях и недели. Существуют четкие показания к применению рч-ТПО, что ограничивает необоснованное назначение этого препарата.

При тромбоцитопении, рефрактерной к переливанию тромбоцитов, и критическом кровотечении могут быть использованы антифибринолитические агенты, механизм действия которых направлен на торможение активации плазминогена и превращения его в плазмин. В результате снижается фибринолитическая активность крови, происходит угнетение фибринолиза. Необходимо учитывать, что применение эпсилон-аминокапроновой кислоты у пациентов с онкологическими заболеваниями может увеличить риск возникновения тромбоза.

Тромбоцитопения зачастую протекает бессимптомно до тех пор, пока уровень тромбоцитов не станет очень низким. Многие пациенты могут не догадываться о развитии этого состояния, пока оно не будет диагностировано по результатам анализа крови. Как правило, контроль показателей крови после проведения ХТ осуществляется еженедельно, при необходимости – чаще, что позволяет отследить возможное развитие тромбоцитопении и миелодиспластических состояний и провести своевременную коррекцию.

Ключевой момент в терапии – это информирование пациента. Перед выпиской пациент должен получить инструктаж по поводу основных рисков, возможных нежелательных явлений, необходимости регулярного проведения минимального количества анализов и алгоритма действий в случае появления определенных симптомов.

Следует обратить внимание пациента на то, что существует ряд рисков, связанных с проведением ХТ, и при возникновении таких угрожающих симптомов, как сильная головная боль, дезориентация, возникшее или продолжающееся кровотечение из носа, рта, десен, влагалища, уретры, прямой кишки, изменение цвета мочи (красная, розовая) и кала (примесь крови или черный цвет), новая мелкоточечная сыпь на коже, следует немедленно обратиться к врачу. Проконсультировать может как лечащий врач, так и, если это физически невозможно, врачи по месту проживания пациента.

В настоящее время какие-либо жесткие ограничения в образе жизни, работе, социальной активности отсутствуют. В целом образ жизни пациента после ХТ не сильно меняется, при удовлетворительном самочувствии ни в коем случае не следует препятствовать трудовой деятельности или умеренной физической активности. В то же время следует с осторожностью относиться к таким манипуляциям, как чистка зубов, бритье, уборка в доме, так как это может быть связано с повышенным риском кровотечения. Кроме того, пациенту следует избегать контактных видов спорта, которые могут привести к травме, порезам и ушибам, тесно облегающей одежды, чрезмерного пребывания на солнце; перед применением аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов, а также перед посещением стоматолога следует проконсультироваться с лечащим врачом. Следует быть осторожным при использовании ножниц, ножей, игл, ограничить потребление алкоголя, лучше использовать мягкую зубную щетку, по возможности применять электробритву.

В заключение можно сказать, что основная профилактическая мера – это информированность пациента. В большинстве случаев после проведенной ХТ больной не нуждается в пребывании в стационаре, и от полноты полученной им информации зависит, насколько эффективными будут ранняя диагностика и коррекция возможных угрожающих жизни состояний, в том числе при тромбоцитопении.

Литература

1. Kuter D.J., Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy, 2015.
2. Лікування гематологічних ускладнень хіміотерапії у онкологічних хворих (методичні рекомендації), 2012.
3. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И., Интенсивная терапия, 2011.
4. Kaufman R.M., Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB, 2015.

Г.Д. Фадєєнко, д. мед. н., професор, директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»;
О.Г. Курінна, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Харчові фактори ризику раку підшлункової залози

Г.Д. Фадєєнко

О.Г. Курінна

Серед причин летальності, зумовленої онкологічною патологією, рак підшлункової залози (РПЗ) посідає 4-те місце. Прогноз за цієї патології несприятливий: показник 1-річної виживаності становить 25%, а 5-річної – менше 5%. Хірургічне втручання залишається єдиним способом лікування, але, на жаль, на момент встановлення діагнозу більш ніж у 80% пацієнтів виявляють віддалені метастази. Оскільки не існує жодного ефективного способу скринінгу на РПЗ, кращим заходом щодо зниження захворюваності і смертності від РПЗ є ефективна первинна профілактика, а саме – корекція факторів, які можна модифікувати, зокрема харчування.

Можливі механізми впливу нутрієнтів, що підвищують ризик виникнення раку, наведено на рисунку.

Фрукти та овочі

Результати великих популяційних досліджень дають підстави вважати, що споживання фруктів і овочів зворотно пропорційно ризику розвитку РПЗ. Це було підтверджено й дослідженнями «випадок – контроль», які виявили користь від вживання цитрусових, дині, ягід, темно-зелених овочів, томатів, квасолі, гороху, жовтих овочів, харчових волокон та продуктів з цільного зерна. Вплив фруктів, особливо цитрусових, зумовлений вмістом у них флавоноїдів, таких як гесперидин, рутин і діосмін, які своєю чергою мають протипухлинні, антипроліферативні та проапоптотичні властивості. Крім того, цитрусові також містять каротиноїди, такі як бета-каротин і лютеїн – сполуки, що також можуть знижувати ризик розвитку раку. Цитрусові лимоноїди, такі як лимонін і номілін, мають антиоксидантні та протипухлинні властивості.

Таким чином, збагачення раціону за рахунок цитрусових може знизити ризик розвитку РПЗ.

Цільнозернові продукти

Метааналіз чотирьох досліджень підтвердив наявність зворотного зв'язку між кількістю продуктів з цільного зерна в раціоні й ризиком розвитку РПЗ. У деяких країнах спостерігалася додаткова користь від включення в раціон продуктів з цільного зерна, збагачених фолієвою кислотою. Можливо, протипухлинні властивості вівса зумовлені вмістом у ньому ксантохумолу, що було підтверджено результатами експериментальних досліджень.

Таким чином, включення до раціону продуктів з цільного зерна зменшує ризик розвитку РПЗ, а збагачення цих продуктів фолієвою кислотою може забезпечувати додатковий превентивний вплив.

М'ясо

Відомо, що споживання червоного м'яса позитивно пов'язано з ризиком розвитку РПЗ у чоловіків. Це можна було б пояснити тим, що чоловіки споживають більше смаженого, приготовленого на грилі або барбекю м'яса, ніж жінки, або цей взаємозв'язок може бути вторинним відносно того, що в чоловіків спостерігаються більш високі концентрації заліза, ніж у жінок. Проте автори проекту EPIC виявили позитивний зв'язок між споживанням червоного м'яса та ризиком розвитку РПЗ і в жінок. Підвищений ризик був пов'язаний зі споживанням баранини, телятини та м'яса диких тварин.

У ході метааналізу було встановлено, що вживання кожних 50 г обробленого м'яса щоденно пов'язано зі збільшенням ризику РПЗ на 19%.

Таким чином, з метою зменшення ризику РПЗ слід обмежувати включення до раціону обробленого червоного м'яса та м'яса, приготованого при дуже високих температурах, тобто у фритюрі, при обсмажуванні або на барбекю.

Риба

Можливим фактором зниження ризику розвитку РПЗ є надходження до організму омега-3 поліненасичених жирних кислот з довгим ланцюгом (ω-3 ПНЖК), основним джерелом яких є риба. Вони здатні запобігати розвитку злоякісних новоутворень підшлункової залози через свої протизапальні властивості з огляду на той факт, що хронічне запалення може відігравати певну роль у канцерогенезі. У ході недавнього метааналізу, який включав 9 проспективних когортних досліджень і 10 досліджень «випадок – контроль», установити зворотний зв'язок між споживанням риби або ω-3 ПНЖК та ризиком виникнення РПЗ не вдалося, і такий результат відповідав іншим опублікованим дослідженням.

Спосіб приготування риби може впливати на ризик розвитку РПЗ, оскільки внаслідок її обробки може змінюватися ліпідний профіль або створюються нові хімічні речовини. У рибі, приготовленій у фритюрі, зменшується кількість ω-3 ПНЖК і створюється кілька хімічних речовин, які можуть сприяти канцерогенезу і збільшують ризик розвитку РПЗ. За даними метааналізу, зворотний кореляційний зв'язок спостерігався лише для несмаженої риби. Результати проспективного когортного дослідження визначили можливу користь від збагачення раціону ω-3 ПНЖК як первинної профілактики РПЗ. Крім того, було встановлено зв'язок між більш високим споживанням несмаженої риби чи молюсків і нижчою частотою розвитку РПЗ. Однак є певні застереження щодо збагачення раціону молюсками, оскільки вони потенційно можуть містити хімічні речовини, які є канцерогенними. А результати одного дослідження «випадок – контроль» визначили слабкий позитивний зв'язок між споживанням молюсків і захворюваністю на РПЗ, що було підтверджено й іншими дослідженнями.

Таким чином, споживання несмаженої риби може сприяти зниженню ризику розвитку РПЗ.

Жир

Надходження жиру у дванадцятипалу кишку сприяє вивільненню холецистокініну, який індукує секрецію панкреатичних ферментів, що при тривалому перебігу може призвести до ацинарної гіпертрофії та гіперплазії підшлункової залози і, отже, неопластичних процесів. Інші механізми, які можуть спричинити розвиток РПЗ, включають у себе секрецію жовчних кислот і розвиток інсулінорезистентності.

У більшості досліджень «випадок – контроль» визначено позитивний асоціативний зв'язок споживання насичених, мононенасичених жирних кислот і ПНЖК з РПЗ. Кілька когортних досліджень показали позитивний зв'язок між ризиком РПЗ і загальною кількістю споживання жирів, насичених жирних кислот, таких як масло й вершки, і мононенасичених жирних кислот. Проте інші проспективні дослідження, у тому числі Nurses' Health Study (NHS), наявність такого зв'язку не підтвердили.

Таким чином, споживання жирів, а також насичених і ненасичених жирних кислот може бути пов'язано з ризиком розвитку РПЗ.

Рафінований цукор

Вважається, що споживання підсолоджених безалкогольних напоїв підвищує ризик розвитку РПЗ, проте в інших дослідженнях були отримані протилежні результати, за якими цей взаємозв'язок простежується лише серед жінок. Об'єднаний аналіз 14 когортних досліджень визначив наявність слабкого позитивного зв'язку між ризиком розвитку РПЗ та споживанням газованих солодких безалкогольних напоїв.

Таким чином, прямий зв'язок між споживанням цукру-рафінаду й РПЗ відсутній, проте синдроми гіперінсулінемії, ожиріння, метаболічний синдром і цукровий діабет позитивно пов'язані з ризиком розвитку РПЗ.

Алкоголь

Встановлено, що алкоголь може бути незалежним чинником ризику розвитку РПЗ, але деякі дослідження свідчать, що це стосується лише

Продовження на стор. 70.

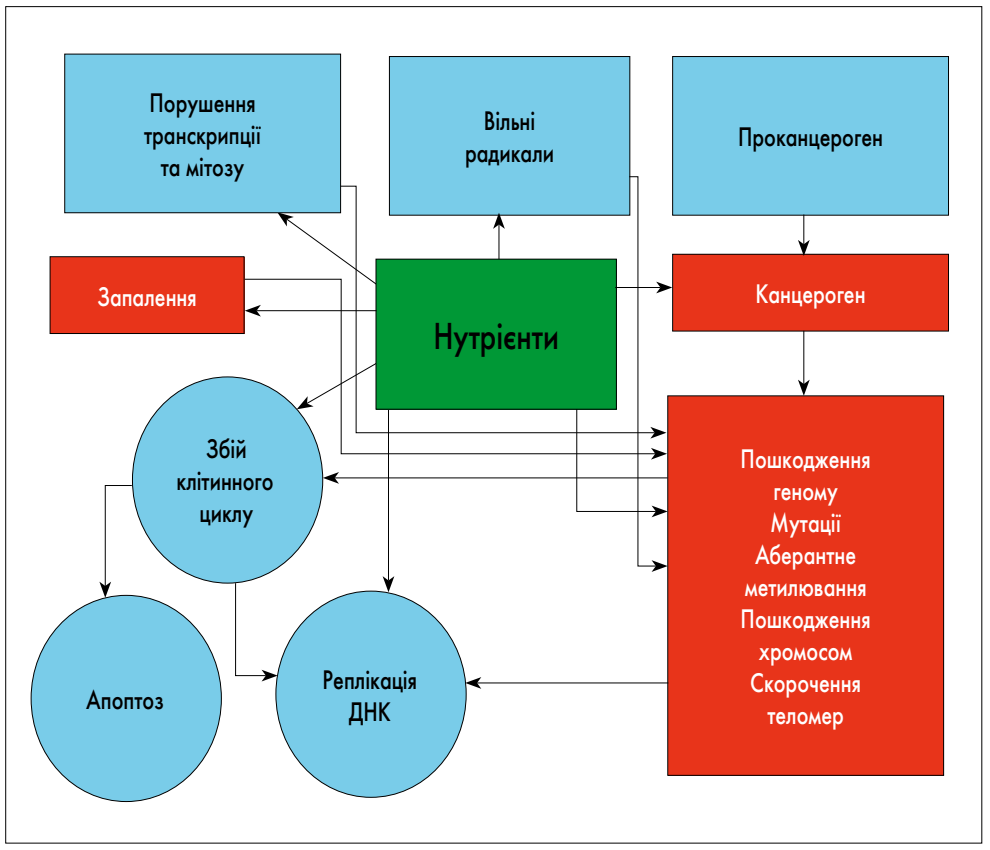


Рис. Можливі механізми впливу нутрієнтів, що підвищують ризик виникнення раку

Г.Д. Фадєєнко, д. мед. н., професор, директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»; **О.Г. Курінна**, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Харчові фактори ризику раку підшлункової залози

Продовження. Початок на стор. 69.

надмірного його споживання. Проте дослідження когорти EPIC не виявило зв'язку між споживанням алкоголю й ризиком розвитку РПЗ. Більшість досліджень основну тригерну роль відводять курінню.

Таким чином, вживання алкоголю пов'язане з невеликою часткою всіх видів РПЗ (як правило, у людей, які споживають значну кількість етанолу) та обумовлює розвиток у цієї групи алкогольного панкреатиту. Куріння є сильним додатковим фактором, що впливає на ризик розвитку РПЗ.

Кава

Автори дослідження, проведеного на початку 1980-х, керуючись припущенням про існування зв'язку між споживанням кави й ризиком розвитку РПЗ, виявили зворотний зв'язок між споживанням кави (як натуральної, так і кави без кофеїну) і ризиком розвитку РПЗ.

Таким чином, можна зробити висновок, що вживання кави в будь-якій кількості не підвищує ризик розвитку РПЗ.

Зелений чай

Зелений чай багатий на флавоноїди, такі як катехін і епікатехін, що мають антипроліферативні властивості й індукують апоптоз у ракових клітинах ПЗ. Аналіз 14 когортних досліджень не визначив зв'язку між споживанням чаю й ризиком розвитку РПЗ, а також типами чаю (зеленого порівняно з чорним). Отримані дані були підтверджені результатами дослідження EPIC, які також не виявили зв'язку між споживанням чаю й ризиком розвитку РПЗ. Загальне споживання чаю є безпечним у помірних кількостях. Результати сучасних досліджень не виявили будь-якої захисної ролі чаю щодо РПЗ. Проте протилежні результати були отримані в іншому дослідженні, проведеному в Китаї, яке продемонструвало, що регулярне вживання зеленого чаю пов'язано зі зниженням ризику розвитку РПЗ на 32%. Збільшення споживання й тривале чаювання знижують ризик розвитку РПЗ у жінок, низька температура чаю асоційована зі зниженням ризику розвитку РПЗ у чоловіків і жінок незалежно від кількості та тривалості чаювання [16].

Куркумін

Цей поліфенол є представником куркуміноїдів, що містяться у спеції куркумі, і має антиоксидантні, протизапальні та протипухлинні властивості. Клінічні випробування показали відсутність токсичності куркуміну за умови його споживання в дозі до 10 г/добу. Біодоступність куркуміну, що міститься в харчових продуктах, збільшується, якщо ці продукти проварити або споживати з олією. У ході недавнього дослідження вивчався вплив гарцинолу та куркуміну на клітини РПЗ людини й було виявлено синергічний ефект.

За наявними даними, слід підвищувати споживання куркуміну, проте необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів, що лежать в основі впливу куркуміну на РПЗ.

Таким чином, куркумін виявив протипухлинні властивості і його використання може знижувати ризик розвитку РПЗ.

Мікроелементи

Антиоксиданти можуть мати проективні властивості щодо процесів канцерогенезу, оскільки відомо, що вони сприяють зменшенню окисного пошкодження ДНК й генетичних мутацій. Результати дослідження VITAL не виявили зв'язку між деякими відомими антиоксидантними агентами (β-каротин, лютеїн у комплексі із зеаксантином, лікопін, вітамін С, вітамін Е та цинк) з ризиком розвитку РПЗ, проте був підтверджений зворотний зв'язок із селеном. Можливо, це зумовлено важливими властивостями селену, який є основою ферментної антиоксидантної системи організму, має імуномодулювальні властивості, стимулює механізми синтезу й транскрипції ДНК, має протизапальну дію, впливає на метаболізм пухлинних клітин (пригнічення) та стимулює апоптоз ракових клітин. В експериментальних роботах було продемонстровано, що дефіцит селену асоційований з уповільненням проліферації тканини підшлункової залози, інфільтрацією ацинарної тканини макрофагами й фібробластами, формуванням атрофічних змін, зменшенням кількості функціонально активних мітохондрій в ацинарних клітинах.

Результати дослідження EPIC також свідчать про те, що високе споживання селену обумовлювало зниження ризику розвитку РПЗ, і ці висновки були підтверджені ще двома дослідженнями, які описали зворотний зв'язок між концентраціями селену й ризиком розвитку РПЗ. Отже, адекватна кількість селену в раціоні може сприяти зниженню ризику розвитку РПЗ.

Таким чином, корекція факторів ризику РПЗ є одним з найбільш обнадійливих методів первинної профілактики процесів канцерогенезу та розвитку патологічних змін. Перспективи подальших досліджень повинні включати визначення механізмів впливу мікроелементів і продуктів харчування на процеси канцерогенезу в тканинах підшлункової залози та проведення контрольованих досліджень щодо впливу окремих продуктів на ризик розвитку онкологічної патології підшлункової залози.

Список літератури знаходиться в редакції.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2017 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28.

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

Передплатний індекс – 37634
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати – 250,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:
р/р 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

Повідомлення
Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
ПАТ «УкрСиббанк»
Код ЄДРПОУ: 38419785
Розрахунковий рахунок: 26007628853200
МФО банку: 351005
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:
Бухгалтер:

Квитанція
Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
ПАТ «УкрСиббанк»
Код ЄДРПОУ: 38419785
Розрахунковий рахунок: 26007628853200
МФО банку: 351005
Призначення та період платежу:
Платник:
Контролер:
Касир:

А.И. Дронов, д. мед. н., профессор, **С.В. Земсков,** к. мед. н., **Е.А. Крючина,** кафедра общей хирургии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца, г. Киев

Тотальная панкреатэктомия при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы

А.И. Дронов

В 1960 г. в мире было описано всего 97 случаев выполнения тотальной панкреатэктомии (ТПЭ). Сегодня с каждым днем количество этих операций неуклонно растет. Так, при анализе данных реестра Национального института здоровья США с 1998 по 2006 г. ТПЭ была выполнена 4013 пациентам, при этом количество больных, оперированных ежегодно, возрастало (в 1998 г. – 384, в 2006 г. – 494 пациента), а частота послеоперационной летальности снижалась (1998-2000 гг. – 12,4%, 2002-2006 гг. – 5,9%). В то же время в Украине эти операции выполняются крайне редко.

Несмотря на то что в настоящее время ТПЭ уже признана как опция для ряда клинических ситуаций, консенсус в отношении показаний к выполнению этой операции все еще не достигнут. На сегодняшний день самыми распространенными показаниями в онкологии являются указанные ниже.

1. Рак поджелудочной железы (РПЖ), особенно наследственные его формы (BRCA-2-синдром, синдром Пейтца-Егерса, наследственный аденоматозный полипоз, наследственный неполипозный колоректальный рак, наследственная атипичная множественная меланома и др.). При этом, если у пациентов ≥3 прямых родственников имели в анамнезе РПЖ, риск его возникновения возрастает в 57 раз. Это заболевание передается аутосомно-доминантным путем, и ТПЭ рассматривается рядом авторов как адекватная профилактическая мера. При этом больным может выполняться одномоментная инсулярная аутотрансплантация.

2. Интрадуктальные папиллярно-муцинозные опухоли составляют около 3-5% от всех первичных опухолей поджелудочной железы (ПЖ); часто полностью поражают главный панкреатический проток. При детальном гистологическом исследовании выясняется, что от 30 до 72% этих опухолей представляют собой инвазивную или неинвазивную карциному. Кроме того, они часто сосуществуют с протоковой аденокарциномой ПЖ. Отмечен ряд случаев появления протокового рака культи железы после резекции по поводу интрадуктальной папиллярно-муцинозной опухоли. В связи с этим показания для ТПЭ при данном виде опухоли расширяются.

3. Нейроэндокринные опухоли составляют 3-4% от общего числа. Проявляясь в синдроме множественной эндокринной неоплазии первого типа (MEN1), они характеризуются мультицентрическим ростом, в том числе в подслизистом слое дуоденум и хвосте ПЖ с высоким риском малигнизации, что является прямым показанием к ТПЭ.

4. Мультифокальное метастатическое поражение ПЖ. Встречается не чаще чем в 5% всей онкопатологии железы. Наиболее часто наблюдается при раке почки (примерно 50% всех метастатических поражений).

Таблица 1. **Типы опухолей и стадийность у пациентов с ТПЭ**

Тип опухоли	n=35
Аденокарцинома поджелудочной железы. Тотальное или мультицентрическое поражение. $T_3N_{0-1}M_0$. III стадия	21
Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль поджелудочной железы. Тотальное поражение. $T_3N_{0-1}M_0$. III стадия	4
Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы. Мультицентрическое поражение. $T_3N_{0-1}M_0$. III стадия	3
Рак желудка с инвазией в поджелудочную железу. $T_4N_{0-1}M_0$. III стадия	2
Метастаз рака почки. Изолированное мультифокальное поражение поджелудочной железы. $T_{1-2}N_{0-1}M_1$. IV стадия	3
Метастатическая меланома. Изолированное мультифокальное поражение поджелудочной железы. $T_2N_1M_1$. IV стадия	1
Метастаз ретроперитонеальной саркомы. Изолированное поражение поджелудочной железы. $T_2N_0M_1$. IV стадия	1

Материалы и методы

На клинической базе кафедры общей хирургии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца, в Киевском центре хирургии печени, поджелудочной железы и желчных протоков им. В.С. Земскова (КГКБ № 10) с 2003 по 2015 гг. ТПЭ была выполнена 35 пациентам (женщин – 16, мужчин – 19; средний возраст больных – 57,3±8,3 года). Гистологические виды и онкологическая стадийность опухолей у пациентов, которым была выполнена ТПЭ, представлены в таблице 1. У большинства оперированых больных отмечались осложнения опухолевого процесса (распад опухоли, кровотечение, непроходимость и др.). В таблице 2 представлен предоперационный статус пациентов. Более 2/3 из них имели клинически значимые симптомы. У пятерых пациентов по шкале ECOG статус был 2, у всех остальных >2.

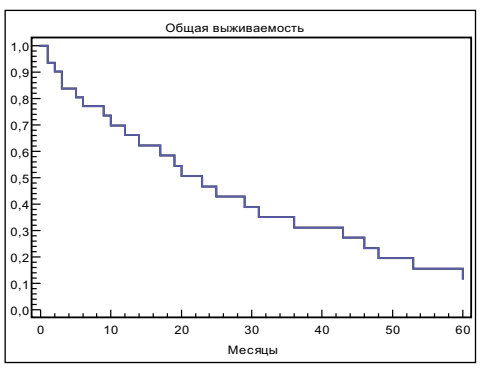


Рис. Общая выживаемость у 30 пациентов после плановых ТПЭ

Учитывая тяжесть предоперационного состояния многих больных, мы сочли необходимым поделить все выполненные нами панкреатэктомии в зависимости от общехирургических показаний на плановые и срочные (табл. 3). Это значительно упростило анализ отдаленных результатов.

В зависимости от сложности панкреатэктомии были поделены на комбинированные и некомбинированные. Среди комбинированных панкреатэктомий наиболее часто выполнялись тотальные дуодено-сплено-панкреатогастрэктомии. Показанием к этому служило впадение левой желудочной вены в селезеночную вену или вовлечение первой в опухолевый процесс.

Объем лимфаденэктомии при протоковой аденокарциноме ПЖ варьировал. В случаях парааортальной лимфаденопатии он соответствовал расширенной радикальной лимфаденэктомии по классификации Castelfranco Veneto, 1999.

Продолжение на стр. 72.

Таблица 2. **Осложнения опухолей, отягчающие состояние больных и влияющие на ECOG-статус в предоперационном периоде**

Осложнение в предоперационном периоде	n
Желудочно-кишечное кровотечение	2
Обтурационная желтуха	13
Дуоденальная непроходимость	1
Внутренний гастроинтестинальный свищ	1
Рефрактерный болевой синдром	12
Портальный тромбоз	2
Сепсис	1
Анемия II ст. (по критерию CTCAE*) Hb <100 г/л Анемия III ст. (по критерию CTCAE) Hb <80 г/л	7 3

** CTCAE-Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03.*

Таблица 3. **Типы выполненных ТПЭ в зависимости от объема и показаний**

Классификация	Тип панкреатэктомии	n
Хирургические показания	Плановые	30
	Срочные	5
Объем вмешательства	Стандартные	17
	Комбинированные	18
	ТПЭ + правосторонняя гемиколэктомия	1
	ТПЭ + порто-мезентеральная резекция с реконструкцией	6
	ТПЭ + левосторонняя нефрэктомия	1
	ТПЭ + гастрэктомия (ГЭ)	9
	ТПЭ + левосторонняя адреналэктомия	1

А.И. Дронов, д. мед. н., профессор, **С.В. Земсков,** к. мед. н., **Е.А. Крючина,** кафедра общей хирургии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца, г. Киев

Тотальная панкреатэктомия при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы

Продолжение. Начало на стр. 71.

В последнее время выделение ПЖ нами выполняется начиная от крючковидного отростка без транссекции перешейка. При этом достигается полная мобилизация порто-мезентериального сегмента воротной вены. По нашему мнению, удаление железы *en bloc* позволяет снизить риск локального рецидивирования.

Результаты

Послеоперационная летальность. В нашем исследовании в послеоперационном периоде умерли 7 больных, 5 из них были оперированы в срочном порядке, 4 из них выполнена комбинированная ТПЭ. Общая летальность составила 20% (7 из 35). Среди больных, оперированных в плановом порядке, послеоперационная летальность составила 6,7% (2 из 30).

Как видно из таблицы 4, все 5 пациентов, оперированных в срочном порядке, имели тяжелые осложнения в предоперационном периоде, что повлекло за собой декомпенсацию и смерть в течение 1 мес после операции.

Два случая послеоперационной смерти плановых больных связаны: 1 – с некрозом культи желудка вследствие перевязки левой желудочной вены, атипично впадающей в селезеночную вену, что привело к блоку единственного оставшегося пути венозного оттока от желудка. Во втором случае больной умер от острой сердечной недостаточности, несмотря на адекватную коррекцию анемии до операции и отсутствие значимой интраоперационной кровопотери.

Таблица 4. **Структура послеоперационной летальности**

№	Предоперационный статус		Тип операции	Послеоперационные осложнения
	ECOG	Особенности		
1	0	Инвазия опухоли в левую желудочную вену	Плановая ТПЭ	Некроз культи желудка
2	I	Анемия II ст. Инвазия опухоли в ЛЖВ	Плановая ТПЭ+ГЭ	Острая сердечная недостаточность
3	II	Инвазия опухоли в воротную вену. Порто-мезентериальный тромбоз	Срочная ТПЭ Fortner I*	Тромбоз сосудистого трансплантата
4	II	Инвазия опухоли в селезеночную вену. Сплено-портальный тромбоз	Срочная ТПЭ Fortner I	Тромбоз сосудистого трансплантата
5	II	Желудочно-кишечное кровотечение. Анемия III ст.	Срочная ТПЭ	Острая сердечная недостаточность
6	II	Желудочно-кишечный свищ. Сепсис	Срочная ТПЭ+ГЭ	Острая печеночная недостаточность
7	II	Распад опухоли. Дуоденальное кровотечение. Анемия III ст.	Срочная ТПЭ	Острая печеночная недостаточность

** FORTNER I – панкреатэктомия с резекцией и реконструкцией портомезентериального сегмента.*

Таблица 5. **Послеоперационные осложнения**

Осложнение	n/%
Гастростаз	5/19,2%
Плевриты и пневмонии	4/11,4%
Сепсис	4/11,4%
Осложнения со стороны послеоперационной раны	5/14,3%
Острая печеночная недостаточность	2/5,7%
Тромбоз сосудистого трансплантата	2/5,7%
Острая сердечная недостаточность	2/5,7%
Некроз культи желудка	1/2,9%

Осложнения. Общая частота послеоперационных осложнений составила 48,6% (17 пациентов). Из них 5 – это пациенты, которым ТПЭ была выполнена в срочном порядке. Таким образом, для плановых ТПЭ частота осложнений составила 40% (12 пациентов). Неспецифические послеоперационные осложнения учитывались начиная с 2 баллов по шкале Clavien-Dindo. Гастростазы определены согласно классификации ISGPS и считались только для 26 пациентов без гастрэктомий. Все осложнения представлены в таблице 5.

Выживаемость. Анализ выживаемости в нашем исследовании проводился путем построения кривой Каплана-Майера для 30 больных после плановых ТПЭ (рис.), так как все 5 больных, которым ТПЭ была выполнена в экстренном или срочном порядке, умерли в течение 30 дней после операции. Трехлетняя выживаемость составила 40% (12 пациентов), 5-летняя выживаемость – 13,3% (4 больных). Медиана выживаемости – 18 мес.

Основными метаболическими последствиями ТПЭ является тяжелая экзокринная недостаточность с синдромом мальассимиляции, нутритивными нарушениями, сахарный диабет со склонностью к гипогликемии, стеатогепатоз и стеатогепатит.

Экзокринная функция ПЖ после операции отсутствовала у всех пациентов. Адекватной заместительной терапией является пероральный прием панкреатических ферментов до 400 тыс. ЕД (липазы) в сутки.

У всех больных после ТПЭ развился сахарный диабет 3 типа (по классификации ВОЗ), который характеризовался гликемической нестабильностью с частыми эпизодами постпрандиальной гипергликемии, с ночными гипогликемиями, редкими кетоацидозом, ангиопатиями и сравнительно невысокой потребностью в инсулине. На 4-й неделе послеоперационного периода при неосложненном течении доза инсулина составляла от 4 до 40 ЕД/сут. В среднем около 0,5 ЕД/кг/сут.

В случаях резкой гликемической нестабильности в послеоперационном периоде – 6,7% (2 пациента) – была использована система постоянного мониторинга гликемии (CGMS), которая дает возможность выявить скрытые эпизоды гипогликемии и более адекватно оценивать течение диабета. Использование этой технологии позволило существенно улучшить степень компенсации сахарного диабета.

Кроме дефицита инсулина у больных после ТПЭ в развитии эндокринных изменений активную роль также играет дефицит глюкагона и панкреатического пептида (ПП). В этом заключается основное различие между панкреатогенным диабетом (ПД) и диабетом 1 и 2 типа. Считается, что больные ПД более склонны к тяжелым гипогликемиям и более резистентны к развитию кетоацидоза. В их плазме наблюдается более высокий уровень прекурсоров глюконеогенеза, включая аланин и лактат, что связано с отсутствием глюкагона. В отношении ПП предполагают, что он играет ключевую роль в индукции чувствительности гепатоцитов к инсулину и регуляции инсулиновых рецепторов. При ПД происходит дерегуляция инсулиновых рецепторов в тканях, что обусловливает индивидуальную чувствительность пациентов к заместительной терапии инсулином, более высокий риск гипо- и гипергликемий и, как следствие, приводит к сложностям в адекватном контроле гликемии. Предсуществующая патология ПЖ также может играть роль в контроле гликемии после ТПЭ. Недавние исследования показали, что у пациентов после ТПЭ по поводу хронического панкреатита диабет чаще имеет декомпенсированное течение.

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) крови и частота гипогликемий наших пациентов после ТПЭ не отличались от таковых при диабете 1 и 2 типа и соответствовали таковым в других опубликованных наблюдениях. Все пациенты применяют продленный инсулин в сочетании с коротким инсулином препрандиально. Средняя суточная доза инсулина у таких больных составляет около 0,5 ЕД/кг.

Дискуссия

Первые ТПЭ были описаны еще в конце XIX века. Однако ТПЭ, после которой пациент выжил, получая заместительную инсулинотерапию, была выполнена впервые в 1943 г. [1]. Без малого 60 лет разделяют в истории первый опыт выполнения этой операции от успешного ее результата! В 1950-х гг. бытовало мнение, что им присущ мультицентрический характер. Причиной тому была высокая частота локальных рецидивов в культе ПЖ после резекций. Это побуждало ученых того времени к более широкому внедрению ТПЭ в хирургическую практику [2]. Кроме того, они полагали, что эта процедура позволяет повысить онкологическую радикальность хирургического лечения, а также избежать на то время очень частых и тяжелых осложнений, связанных с несостоятельностью панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции.

Тем не менее «успех» операции оказался непродолжительным. Результаты ТПЭ были признаны неудовлетворительными из-за неприемлемого уровня послеоперационных осложнений и летальности. Основными проблемами, которые приводили к этому, были панкреатогенный диабет, характеризующийся гликемической нестабильностью со склонностью к гипогликемиям, и экзокринная панкреатическая недостаточность. С 60-х по 80-е гг. прошлого века высококачественные ферментативные препараты, необходимые для купирования экзокринной

недостаточности, были еще недоступны (в Украине они оставались малодоступными вплоть до конца 1990-х гг. Таким образом, прогрессирующая потеря массы тела, диарея и мальабсорбция способствовали формированию кахексии со значительным снижением качества жизни, физической и социальной активности этих больных. Кроме того, эти же изменения значительно осложняли контроль гликемии у пациентов после ТПЭ. Стеаторея приводила к дефициту жирорастворимых витаминов, в особенности витамина D, что служило причиной развития остеопороза и жирового гепатоза. Совокупность указанных факторов сменила интерес, вызванный этой операцией в 1960 гг., на негативизм в 1980-1990 гг.

Кроме того, негативное отношение к ТПЭ было продиктовано отсутствием улучшения онкологической выживаемости больных РПЖ.

Тем не менее интерес к ТПЭ в последнее время усиливается благодаря многим факторам. Во-первых, развитие морфологии в последние десятилетия расширило наши представления о природе и биологических свойствах опухолей ПЖ. Инвазивная протоковая аденокарцинома ПЖ составляет от 85 до 90% всех злокачественных поражений ПЖ, является самой биологически агрессивной и, как следствие, ассоциируется с наихудшим прогнозом даже после радикальной резекции и адъювантной терапии. При этом диагнозе ТПЭ не приносит улучшения в выживаемости по сравнению с резекциями ПЖ. Однако такие опухоли, как внутрипротоковая папиллярно-муцинозная неоплазия с генерализованным поражением протока ПЖ, мультицентрические нейроэндокринные опухоли и изолированные множественные метастатические поражения ПЖ, являются менее агрессивными и прогностически более благоприятными. Обеспечение адекватного локального контроля посредством ТПЭ является обязательным условием в протоколе онкологического лечения этих больных. Более того, даже при протоковой аденокарциноме, в случае ранней диагностики (путем эндоскопической эксфолиативной (браш) биопсии протокового эпителия ПЖ) рака *in situ* или так называемой PanIN3-стадии дисплазии, а также генетически подтвержденных наследственных онкосиндромов (BRCA-синдром, синдром Пейтца-Егерса, наследственный аденоматозный полипоз, наследственный неполипозный колоректальный рак, наследственная атипичная множественная меланома и др.) ТПЭ может быть оправдана с точки зрения улучшения онкологической выживаемости [3].

Во-вторых, современные хирургические и анестезиологические технологии в комплексе с новыми подходами в диабетологии и заместительной энзимотерапией обеспечивают не только более адекватный уход за больным в раннем послеоперационном периоде, но и достаточно высокое качество жизни в последующем.

Успех адекватного контроля гликемии после ТПЭ зависит от многих факторов. В первую очередь это раннее обучение и информирование пациента об особенностях ПД. Если вероятность ТПЭ в предоперационном периоде велика, то пациент должен иметь персональный глюкометр еще до операции. В состав мультидисциплинарной команды нашей клиники входит эндокринолог, имеющий опыт совместного с хирургами ведения пациентов после ТПЭ. Он консультирует больного перед операцией и сразу после перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии или начала энтерального питания. К этому моменту у пациента уже должна быть его «история сахаров», мониторируемая персональным глюкометром, начиная с момента экстирпации ПЖ. В арсенал эндокринолога также входит CGMS. Особенностью данной системы является имплантируемый на 3-5-й день в подкожную клетчатку брюшной стенки датчик уровня глюкозы, соединенный с компьютерным чипом. Это позволяет с помощью соответствующего программного обеспечения отслеживать гликемические кривые пациента и их корелляцию с приемом пищи и введением инсулина, что значительно упрощает контроль гликемии в сложных случаях, особенно при гнойно-септических осложнениях. Однако на протяжении последних 5 лет в условиях раннего обучения пациента необходимиости в применении CGMS у нас не было.

В отношении использования глюкагона на сегодняшний день четких рекомендаций не существует. В литературе есть данные об эффективности глюкагона в предотвращении постпрандиальной гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Заместительную терапию глюкагоном авторы проводили у малого количества пациентов после ТПЭ и сообщают, что при пропорциональном назначении глюкагона и инсулина у таких больных значительно улучшается утилизация гликогенных аминокислот, липидов и углеводов.

Еще одним довольно частым и серьезным осложнением после ТПЭ является стеатогепатит. Причина его развития является многофакторной, одним из основных патогенетических аспектов выступает снижение чувствительности гепатоцитов к инсулину, в том числе вследствие дефицита ПП. Сегодня продолжается активное изучение этой комплексной проблемы, а консенсус в отношении лечения стеатогепатита у больных после ТПЭ еще не выработан.

И все же сегодня ТПЭ выполняется довольно редко и число наблюдений пациентов после этой операции очень ограниченно. Bhayani в 2013 г. анализировал общенациональную базу данных Американской коллегии хирургов США с 2005 по 2011 гг. В результате из 6314 плановых онкологических резекций ПЖ только 198 (3%) приходились на долю ТПЭ. Современные публикации, посвященные ТПЭ, насчитывают 25-198 случаев и представляют собой опыт одной или нескольких клиник за более чем 5-летний период [4].

В последнее время в литературе ТПЭ принято разделять на элективные (плановые, одноэтапные) и завершающие (completing) – выполняемые, как правило, по поводу осложнений со стороны культи уже оперированной ПЖ либо при рецидивах в культе ПЖ. В силу малого количества наблюдений анализ результатов ТПЭ часто проводится на общей выборке пациентов, которая включает в себя как элективные, так и завершающие ТПЭ. Это, с одной стороны, позволяет повысить силу статистического критерия за счет увеличения числа наблюдений в выборке, но, с другой стороны, эта выборка становится менее однородной. Как следствие, часто неудовлетворительные результаты завершающих ТПЭ, выполняемых при панкреонекрозах культи ПЖ, на фоне уже существующих хирургических осложнений (панкреатический свищ, гастростаз, постгеморрагическая анемия и т.д.) экстраполируются на результаты элективных ТПЭ. Это, на наш взгляд, способствует сохранению негативизма в отношении ТПЭ.

ТПЭ – это технически сложная хирургическая процедура. Однако для хирургов-панкреатологов, владеющих техникой дистальной и проксимальной резекции ПЖ и выполняющих не менее 25 этих вмешательств в год, ТПЭ не представляет особой сложности. При тщательном отборе пациентов для этой операции уровень послеоперационных хирургических осложнений и летальности незначительно отличается от таковых после резекций ПЖ. Итальянский опыт 65 ТПЭ, представленный Crippa [5], свидетельствует о 39% послеоперационных осложнений с нулевой летальностью. Клиника Мейо приводит свои данные о 99 ТПЭ с 32% осложнений и 5% летальности [6]. Muller сообщает о 124 элективных ТПЭ, летальность не превышала 5%, а осложнения – 40%, хотя летальность после 23 завершающих ТПЭ, выполненных по поводу осложнений, достигала 39% [7].

Интересное, на наш взгляд, сообщение опубликовали американские коллеги [8]. Был проведен анализ послеоперационных осложнений у 64 пациентов после элективной ТПЭ с летальностью 1,6%. Осложнения оценивались путем вычисления так называемого постоперационного индекса морбидности (PMI). Этот интегральный показатель позволяет оценить не только частоту, но и степень тяжести и риски этих осложнений. Так, для их выборки риск осложнений после ТПЭ составляет 45,3%, при этом тяжесть осложнения составляет 33,3 по 100-бальной шкале. Необходимость выполнения сосудистой или мультивисцеральной резекции в ходе ТПЭ не оказывала влияния на PMI.

Последнее наблюдение противоречит данным Bhayani [9], которые свидетельствуют о 2-кратном увеличении частоты осложнений при расширении ТПЭ с вовлечением еще одного органа брюшной полости. Анализ осложнений проведен на 198 пациентах на протяжении 90 дней после операции. Летальность в этом исследовании составила 6,1%, а общий процент осложнений – 44%. Наш опыт также указывает на тенденцию к увеличению частоты осложнений у больных с комбинированными ТПЭ.

К сожалению, на протяжении последних 20 лет, когда во всем мире возобновился интерес к ТПЭ, более того, эта операция уже заняла свою нишу в арсенале хирургического лечения внутрипротоковых папиллярно-муцинозных нейроэндокринных опухолей ПЖ, а также наследственных форм рака ПЖ и хронического панкреатита, социально-экономические условия в Украине не способствовали научно-практическому развитию хирургии. Как результат, несмотря на доступность практически всего необходимого спектра технологической и фармакологической поддержки для выполнения ТПЭ и адекватного послеоперационного ведения этих больных, сегодня упоминание об этой операции вызывает смятение и негодование многих ведущих украинских хирургов.

Мировой опыт доказал, что ТПЭ не только имеет право на существование, но и в ряде ситуаций является единственным средством лечения и продления жизни больному.

Выводы

Опыт нашей клиники показывает, что сегодняшний уровень развития хирургии в Украине позволяет внедрять эту процедуру в практику с удовлетворительными результатами, соответствующими мировым.

Для обеспечения успешной ТПЭ, дающей пациентам шанс на долгосрочную выживаемость с сохранением физической активности и социальной функции, необходимо соблюдение следующих условий:

- тщательный предоперационный отбор пациентов, основанный не только на оценке основного диагноза, возраста, сопутствующей патологии, риска удаления соседних органов, но и психологической и финансовой готовности пациента и его родственников обеспечивать заместительную терапию и адъювантное лечение;
- обучение пациента особенностям панкреатогенного диабета, консультация опытного диабетолога в пред- и послеоперационном периоде;
- в послеоперационном периоде обязательно совместное ведение больного мультидисциплинарной командой, включающей хирурга, гастроэнтеролога, эндокринолога, онколога, при необходимости – психолога, диетолога и других специалистов + диспансерное наблюдение.

Литература

1. Rockey E.W. Total pancreatectomy for carcinoma: Case Report. Ann Surg 1943; 118: 603-611.
2. ReMine W.H., Priestley J.T., Judd E.S., et al. Total pancreatectomy. Ann Surg 1970; 172: 595-604.
3. Bartsch D.K. Familial pancreatic cancer. Br J Surg 2003; 90: 386-387.
4. Bhayani N.H., Miller J.L., Ortenzi J., Kaifi J.T., Kimchi E.T., Staveley-O'Carroll K.F., Gusani N.J. Perioperative Outcomes of Pancreaticoduodenectomy Compared to Total Pancreatectomy for Neoplasia. J Gastrointest Surg 2014; 18: 549-554.
5. Crippa S., Tamburrino D., Partelli S. et al. Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. Surgery 149: 79-86.
6. Billings B.J., Christein J.D., Harmsen W.S. et al. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? J Gastrointest Surg. 2011; 2005; 9: 1059-1066.
7. Muller M.W., Friess H., Kleeff J., Dahmen R., Wagner M., Hinz U., Breisch-Girbig D., Ceyhan G.O., Buchler M.W. Is there still a role for total pancreatectomy? Annals of Surgery. 2007; 246(6): 966-74.
8. Datta J., Lewis Jr R.S., Drebin J.A. et al. Quantifying the Burden of Complications Following Total Pancreatectomy Using the Postoperative Morbidity Index: A Multi-Institutional Perspective J Gastrointest Surg 2015; 19: 506-515.
9. Bhayani N.H., Kimchi E.T., Kaifi J.T., Staveley-O'Carroll K.F., Gusani N.J. Pancreaticoduodenectomy-multivisceral aresection adds morbidity: a NSQIP analysis. Surgery 2013; in review.

Ростислав Евгеньевич Кавецкий: свойства души

Это было недавно, это было давно... 1963 год. Киев. Ранняя весна. Замечательная погода, неповторимая атмосфера родного города, наслаждаясь которыми, я не мог предвосхитить уготованную судьбой встречу с видным ученым, академиком АН УССР Ростиславом Евгеньевичем Кавецким. На эти памятные минуты общения с ним я, конечно же, нисколько не рассчитывал.

Миную дома по четной стороне ул. Ленина, ныне – Богдана Хмельницкого, иду вдоль короткого, харизматического для меня квартала между Театральной и Нестеровской, используя знакомые с детства названия. Да, это моя обитель – в доме с «шарами» № 32 я провел первые годы своей жизни.

Дохожу до здания по ул. Ленина, 42, где и сейчас расположен известный всем магазин «Академкнига». Скромное, неприметное, обычное парадное, квартира на втором этаже, ближе к Крещатику. Позже, спустя годы, я вновь буду бывать здесь, но уже по приглашению Николая Михайловича Амосова. А Ростислав Евгеньевич переселится в «академический бастион» напротив Оперного театра. Новая квартира будет благоустроенной и внешне более комфортной, и все же в ней не будет некоего очарования старых уютных комнат предыдущей...

Что же предшествовало памятным минутам нашего общения с Ростиславом Евгеньевичем? Начну с обстоятельств, в некотором роде предвосхищавших завязку истории нашего знакомства. Как раз в эти годы, после периферийных институтских обработок сначала в незабываемом Полесском, ныне ушедшем в послечернобыльское небытие, а затем в интригующем Нежине, провидение забросило меня как врача-фтизиатра в кадровый состав туберкулезного госпиталя для инвалидов Великой отечественной войны в Пуще-Водице, на 7-й линии. Госпиталь, переведенный сюда из военных эшелонов еще в 1944 году, располагался в лесу в нескольких одноэтажных корпусах. И с каждым из этих островков надежды, а нередко и отчаяния, была связана своя история, свои жизненные драмы. Особенно сложной считалась работа в 6-м корпусе, где размещались бывшие солдаты с поразившим их деструктивным туберкулезом легких, да еще на фоне перенесенных тяжелых ранений и контузий. У здешних больных не угасали вспышки, то и дело у них случались серьезные легочные кровотечения.

Именно 6-й корпус стал местом моих бдений. Пациенты, доверяя мне, открывали свое сердце, делились самым сокровенным, со временем становились близкими людьми. Стационарное лечение длилось очень долго, некоторые больные после непродолжительного пребывания дома вновь возвращались с кровотечениями в эти стены. Обострения порой удавалось «повернуть вспять», ведь в нашем распоряжении были уже антибиотики и кортикостероиды. Об этих трудных днях и летах я даже написал повесть «Чужая боль», и писатели Павел Бейлин, Борис Палийчук и Леонид Коваленко ее одобрили, но, к сожалению, она так и не увидела свет.

Стремление к творчеству на фоне этой напряженной работы и сильных переживаний во мне только усиливалось. В периодических изданиях стали иногда печатать мои очерки и заметки и о работе в госпитале, и о науке. В это время я сблизился с Владимиром Александровичем Трошихиным, который занимался исследованием типов нервной системы у животных. Один из ветеранов легендарного «оазиса» нейрофизиологов, он волею судеб попал в Киев, в Институт физиологии имени А.А. Богомольца. Мы в соавторстве написали две книги о темпераментах, впоследствии они вышли в издательстве «Наукова думка». Подготовили также воспоминания В. Трошихина об Иване Петровиче Павлове.

Президент НАН Украины академик Б.Е. Патон с гостями Института в музее Р.Е. Кавецкого, 7 июля 2005 г.

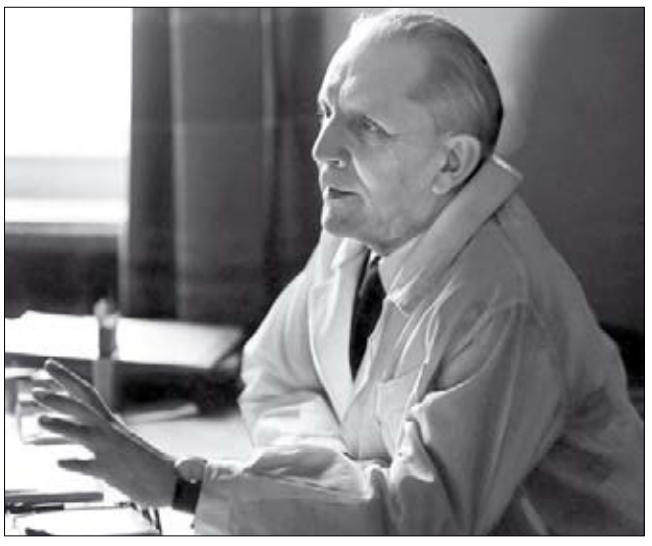
Часто бывая в гостеприимных стенах старого институтского корпуса, я познакомился с Олегом Александровичем Богомольцем. Тогда он создавал музей отца, и я был одним из первых, кому посчастливилось, в пока только лишь устраиваемом мемориальном кабинете, увидеть бесценные экспонаты, рассматривать труды, книги с редкими автографами и другие раритеты. Стала привечать меня и Зоя Вячеславовна Спилиотти, супруга Олега Александровича. Естественно, и в музее, и в их доме мы много говорили об Александре Александровиче, и я почти реально представлял себе его окружение, из которого мои гостеприимные собеседники особенно выделяли фигуру Ростислава Евгеньевича Кавецкого.

Таким образом, я узнал, что в 1946-1952 гг., в период сложный и даже катастрофический для Института, Р. Кавецкий (а в 1945 г. он наряду с хирургом И.Н. Ищенко был избран членом-корреспондентом АН УССР, и это открыло должностную креатуру) был его директором. На его долю выпало нелегкое испытание – долг защитить нынешний Институт им. А.А. Богомольца. Ведь после кончины Александра Александровича, в разгар «павловского» (а фактически – «антипавловского») шабаша, гениального патофизиолога, создателя учения о физиологической системе соединительной ткани, определяющей фундамент жизни, причислили к противникам догм об абсолютных доминантах центральной нервной системы во всех проявлениях и реакциях человека.

Первый визит в Институт президента НАН Украины академика Б.Е. Патона, 1966 г.

В Киев с обвинениями школы А.А. Богомольца в посягательстве на учение И.П. Павлова нагрянула высокая комиссия, обладавшая правом на закрытие Института. И начались, по сути, самые тяжелые для Р. Кавецкого моральные сражения. Его интеллигентность, непоколебимая выдержка, широчайшие знания, благодаря которым ему мастерски удавалось парировать всевозможные «наскоки», во многом способствовали решению дела в пользу большой и самобытной украинской научной школы. Детище Учителя, который сам уже не мог дать отпор бездарным, но тем не менее опасным нападкам невежд и научных фарисеев, было спасено. Видимо, как раз тогда во время мыслительных сражений Ростислав Евгеньевич четко осознал: для кристаллизации гипотез А.А. Богомольца относительно особой роли системы соединительной ткани – этого невидимого иммунологического «скафандра» человеческого организма – необходимо создание новой, совершенно самостоятельной научной институции.

Словом, о Р. Кавецком, еще не будучи с ним знаком лично, я уже много слышал. И вот однажды, если мне не изменяет память – осенью 1962 г., в «Медкниге» я увидел его труд «Опухоль и организм» и, конечно, сразу же купил. Он читался, словно роман, причем это была, в отличие от многих других «фетишей» онкологии, оптимистическая одиссея! Автор не только исходил из данных целого ряда источников, но и основывался на попытках, в ряде случаев достаточно успешных, лечения злокачественных неоплазм сывороткой Богомольца, известной как АЦС. Р. Кавецкий аргументированно утверждал и даже манифестировал то, что существуют не только онкологические «фатумы» возникновения и метастазирования



Р.Е. Кавецкий в рабочем кабинете, 1978 г.

опухолей, но и явная палитра антиканцерогенных материй иммунологического противодействия очагам злокачественного перерождения. Его идея антиканцерогенеза была сродни откровению. Р. Кавецкий ссылался на 600 изученных им достоверных случаев самоизлечения от рака. Видение автора подкреплялось реальными жизненными примерами в противовес устоявшемуся мнению, что опухоль такого рода равнозначна капитуляции человеческого организма.

Книга, написанная ярко, талантливо и доступно, вызвала интерес в научном мире. В США вскоре она была издана на английском языке. А в 1964 г. монография, побуждающая к столь необходимым прорывам антиканцерогенеза, была удостоена премии имени А.А. Богомольца АН УССР.

Но всего этого тогда я не мог не только знать, но даже предположить. Вдохновленный изложенной в книге идеей, я, в сущности, медицинский дилетант, далекий от доскональных знаний о предмете, в весьма восторженных тонах написал рецензию на эту монографию. Ее опубликовали под наивно-сентиментальным названием «Сверххаризма онколога» в журнале «Наука і суспільство», в редакции которого ко мне как начинающему пишущему медику проявили интерес. Редактировал ее тогда незаурядный научный журналист Игорь Бречак. Шло время, был я увлечен уже другими проектами и идеями. Но однажды мне позвонил И. Бречак и сообщил о том, что Р. Кавецкий заинтересовался моим опусом, оставил в редакции номер своего домашнего телефона и попросил передать его мне.

Конечно, я вскоре позвонил Ростиславу Евгеньевичу, и он пригласил меня к себе домой, выбрав удобное для нас обоих время. Я, как никогда, был весьма польщен.

Перед нашей встречей я в библиотеке Института им. А.А. Богомольца и медицинской библиотеке, которая находилась на тогдашней улице Горького, лихорадочно вчитывался в труды Р. Кавецкого, начиная с первой публикации 1927 г. о свойствах антиретикуло-эндотелиальной цитотоксической сыворотки. Узнал об открытиях и инновациях, в частности об исследовании окислительного редукционного потенциала крови – ключа к определению кислородных ресурсов организма. В ряде фундаментальных монографий, и в первую очередь в трехтомных «Основах патологической физиологии» под редакцией А.А. Богомольца, Р. Кавецкий являлся автором нескольких разделов. Знаковой была тема его докторской диссертации – «Роль активной мезенхимы в диспозиции организма к злокачественным новообразованиям».

Нельзя не упомянуть и о чертах характера великого ученого. В ходе долгих бесед с Олегом Александровичем я убеждался в доселе неведомом и даже ужасном: его отец, справедливая и фактически бесстрашная личность, и его близкие соратники были, по сути, заложниками происходящего в стране. Правда, лишь академику А.А. Богомольцу, быть может, благодаря его статусу, иногда удавалось спасать некоторых ученых от преследований и разного рода злоключений.

Что ж, такой была эпоха – со страхами и бесчестьем одних и честью и достоинством других... Несмотря на происходящее, нужно было продолжать истово трудиться на научном поприще, внутренне отрицая вымышленные наговоры и нарастающие репрессии. Тем более значимыми представляются титанические деяния видных ученых

того времени – не облаченных в рыцарские доспехи, но настоящих воинов. К этому славному «научному воинству» принадлежал и Р. Кавецкий, в определенной мере защищенный авторитетом А. Богомольца, что позволяло достойно продолжать его дело.

Направляясь по незнакомому адресу, я знал, что с относительно недавнего времени, а именно с 1960 г., академик Р. Кавецкий возглавляет Институт экспериментальной и клинической онкологии, который находился на южных меридианах города. Созданное им учреждение было знамением того времени: в онкологии, учитывая нарастающую экспансию таких заболеваний, назревала необходимость радикальных, прежде всего научных перемен, изучения рака для расширения возможностей его лечения. Так появилось уникальное учреждение, сегодня заслуженно именуемое Институтом имени Р. Кавецкого (ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины). И эта идея – в научном смысле революционная – полностью оправдала себя, ведь XXI столетие – в противостоянии онкологическим бедствиям – эпоха именно таких концепций и институций.

Вернусь к памятному визиту. Ростислав Евгеньевич, сразу же вызвавший к себе расположение и обликом своим, и тональностью, и манерами, встретил меня внимательно, учтиво и, я бы сказал, даже нежно, хотя разница в возрасте между нами составляла более тридцати лет: так понравилась ему моя непритязательная рецензия. Мы за чаем проговорили почти до вечера, и не только о науке. Время пролетело как-то незаметно.

Это было как повествование в лицах. Ростислав Евгеньевич широкими мазками обрисовал фигуру своего отца, видного ученого-логика Евгения Леопольдовича Кавецкого, который продолжительное время был ректором университета в Самаре. Он также поведал о том, как попал в Москву, как произошло его сближение с Александром Александровичем и между ними завязались доверительные взаимоотношения, и о последовавшем затем судьбоносном переезде в Киев.

Как-то душевно оправданно мы коснулись событий обороны Сталинграда. Тогда, в грозном 1942-м, Ростислав Кавецкий служил старшим инспектором фронтового эвакопункта, отвечал за оказание помощи и эвакуацию раненых. На фронт он пошел добровольцем и был отозван на научную работу только после разгрома врага на Волге. Р. Кавецкий одним из первых испытал АЦС Богомольца как одно из основных средств при заживлении огнестрельных переломов.

С началом нравственной оттепели настало время раскрепощения, и мы говорили о любимых книгах, в частности о повести Виктора Некрасова «В окопах Сталинграда». Я тогда еще не знал о том, что напишу книгу «Виктор Некрасов. Портрет жизни», но ее герой уже непостижимым образом присутствовал в нашем диалоге. То же самое могу сказать и о другом моем герое – Михаиле Булгакове.

Рассказал я Ростиславу Евгеньевичу (и это получилось совершенно органично) о том, что здесь мои родные места, что отсюда в 1938-м этапировали в сталинские лагеря моего отца, который, к счастью, выжил, потеряв на Колыме восемь пальцев рук, и дождался реабилитации и восстановления справедливости. Поведал и о том, что Волга и для меня родная, так как последние дошкольные годы я провел в Угличе. Не могли мы, конечно, обойти вниманием и рассказ А.И. Солженицына «Один день Ивана Денисовича», который уже тогда был у всех на устах.

Ростислав Евгеньевич пригласил меня побывать в его Институте. Здание предстало предо мною как храм науки. Все тот же располагающий к размышлениям кабинет на втором этаже. И совершенно грандиозная библиотека – своего рода алтарь Института. Ее уже не один десяток лет, согласно замыслу и планам Ростислава Евгеньевича, ведет Полина Михайловна Шкатула. Р. Кавецкий рассматривал библиотеку как неотъемлемую составляющую и даже

Р.Е. Кавецкий со своими учениками, 1961 г.

«пролог» деятельности возглавляемого им учреждения, которое должно развиваться, а без информационного «сердца» это совершенно невозможно. Встретил я в этих стенах своих бывших сокурсников по КМИ Вадима Пинчука и Евгения Сидорика, что также поспособствовало новым встречам и новым взаимоотношениям. В 1965 г. к пятилетию Института в журнале «Україна» я опубликовал интервью с Р. Кавецким с его фото на обложке.

Институт заложил основы внедрения лазерных технологий в экспериментальную и клиническую онкологию, да по большому счету и в медицину. Эти работы с энтузиазмом вел Николай Федорович Гамалея, скромнейший человек, внук своего знаменитого тезки, соратника И.И. Мечникова. Мне довелось увидеть, с каким энтузиазмом и восхищением рассматривал во время своего визита в Киев лауреат Нобелевской премии академик Александр Михайлович Прохоров, один из создателей лазера, первую в мире лазерную операционную. В 1972 г. Р.Е. Кавецкому и Н.Ф. Гамалее была присуждена Государственная премия УССР за участие в разработке и внедрении радиоизотопной и лазерной аппаратуры, а также других инноваций. Этой работой занимались ряд отечественных учреждений, но «застрельщиком» был Институт на нынешней Васильковской. Из глубин моей памяти появляется такая картина: Р. Кавецкий со своей скромной улыбкой и рядом с ним А. Прохоров, не скрывавший своего изумления увиденным...

Знаменательно то, что при Институте было создано уникальное опытное производство с прецизионной разработкой приборов для целей онкологии. Его возглавлял Анатолий Иванович Шевко, в прошлом легендарный разведчик, физик по образованию. Без преувеличения можно сказать, что этот завод, не имевший аналогов, был создан благодаря активной поддержке Б.Е. Патона и Р.Е. Кавецкого.

Строительство новых корпусов Института по ул. Васильковской, 1960-е годы

12 октября 1978 г. Ростислав Евгеньевич безвременно, неожиданно ушел из жизни. Есть предположение, что в элитной клинике его сердце «перелечили». Лег он туда, не ощущая серьезных угроз. До этого, в 1977-м, Р.Е. Кавецкий провел в Институте знаковый международный симпозиум «Роль стволовой клетки в лейкозо- и канцерогенезе».

Часто бывая на ул. Ленина в связи с предложением работать в создаваемом музее медицины, который находился неподалеку от дома, где жил и творил Р. Кавецкий, я, минуя памятное парадное, каждый раз с болью и пиететом вспоминал его.

К этому периоду относится и самоотверженный поступок Ростислава Евгеньевича, о котором я узнал уже после его смерти. Дело в том, что наш госпиталь в 1967 г. перевели в состав городской туббольницы, выстроенной по Гостомельскому шоссе. Одним из моих партнеров в ее стенах стала талантливый врач-фтизиатр, кандидат медицинских наук Анна Ноевна Лозовая, жена хирурга-фронтовика Евгения Лозового. И однажды, уже после безвременной кончины Ростислава Евгеньевича, она поведала мне об одном поступке Р. Кавецкого, который произвел на меня очень сильное впечатление.

Рассказ о нем начну с небольшой предыстории. Алла Ноевна – дочь знаменитого ученого-фтизиатра, профессора Ноя Самойловича Морозовского, работавшего в тубинституте и руководившего там кафедрой. К слову, мне пришлось у нее лечиться. Н. Морозовский был родом из Александрии на Кировоградщине. В юности он сочетался браком со своей землячкой Марией Ивановной Чижевской, будущей мамой Аллы. События сложились таким образом, что после войны в эмиграции оказался брат Марии – Дмитрий Иванович Чижевский, ныне всемирно известный философ, литературовед и лингвист, который на родине был подвергнут остракизму как заклятый «враг

Р.Е. Кавецкий в первом рабочем кабинете вновь созданного Института, 1960 г.

народа», буржуазный националист. В настоящее время его имя возвращено отечеству и обществу, но упомянутые события происходили в 1950-е годы. Проживал Д. Чижевский в Мюнхене. И в 1955-м, узнав, что Р. Кавецкий, с которым он познакомился в Швейцарии, участвует в работе I Международной конференции по мирному использованию атомной энергии, Д. Чижевский на несколько часов приехал в Женеву. Их встреча состоялась, разумеется, не в гостинице, а в парке, как бы случайно, подальше от вездесущей советской агентуры, сопровождавшей делегацию СССР, в состав которой входил Ростислав Евгеньевич. И Р. Кавецкий согласился с огромным риском для себя передать письмо Д. Чижевского сестре и племяннице.

Шла осень 1999-го года, для меня из-за тяжелых личных утрат глубоко трагичная. Я не знал, как вернуться к жизни. И неожиданно Полина Шкатула предложила мне написать статью, посвященную 100-летию со дня рождения Ростислава Евгеньевича. Строка на чистом листе каким-то непостижимым образом иногда восстанавливает внутреннее дыхание, и очерк, лиричный для прагматика, который оставался всегда гуманистом и романтиком, и даже сентиментальной личностью, получился. Первого декабря в Большом конференц-зале НАН Украины состоялся юбилейный вечер, посвященный этой дате.

Из книги Наталии Ростиславовны Мазепы-Кавецкой я с радостью узнал, что Всевышний был близок к Ростиславу Евгеньевичу и Галине Алексеевне. В то время открыто выражать свою религиозную позицию означало подвергать себя и своих близких огромному риску, но, несмотря на это, в день Пасхи Ростислав Евгеньевич делал это публично.

Божье благоволение пребывало с Ростиславом Кавецким с юных лет, когда ему удалось вырваться из круговорота послеоктябрьской и гражданской смуты, не погибнуть, не предать самого себя (ведь ему было тогда лишь 18), а посвятить себя науке.

Недавно в новой книге, выпущенной к 60-летию со дня рождения нынешнего директора славного Института Василия Чехуна, мое внимание привлекло фото, которое я ранее не видел. На нем запечатлено, как к 100-летию со дня рождения Ростислава Евгеньевича, 1 декабря 1999 года, третий директор Института зажигает перед портретом Учителя свечу.

В день 100-летия со дня рождения Р.Е. Кавецкого в Институте зажгли свечи

Свеча Р. Кавецкого – на ветру времени. Она, вопреки дальнейшим испытаниям, не погасла, пламя предназначения возгорелось, освещая путь и искания его последователей в новую трудную эпоху, однако с прежней неиссякаемой жаждой познания. Мемориальная доска Р.Е. Кавецкому на фасаде Института была открыта 1 декабря 1979 года.

Подготовил ***Юрий Виленский***

В.С. Хоменко, В.Т. Поліщук, А.В. Сироткін, В.П. Перепелиця, Л.В. Хоменко, КУ «Житомирська обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського»

Клінічний випадок оперативного лікування заочеревинної лімфангіоми у дорослого

В.П. Перепелиця

В.Т. Поліщук

В.С. Хоменко

Лімфангіоми – гетерогенна група доброякісних судинних мальформацій, що розвивається внаслідок проліферації клітин лімфатичних судин і спричинена аномаліями ембріогенезу або травмою [10].
В основі її розвитку лежить проксимальна обструкція лімфатичної судини дистально та кістозної дилатації проксимальніше. Загалом заочеревинні кістозні утворення вважаються рідкісними – їх частота варіює в межах 1 випадок на 5750-250 тис. [7]. У світовій літературі описано 186 клінічних спостережень ретроперитонеального розміщення лімфангіом у дорослих (Таран і співавт.). Ретроперитонеальна локалізація лімфангіом доволі рідкісна і становить близько 1% випадків [2, 3, 6, 9].

Найчастіше останні локалізуються в ділянці шиї, аксилярній ділянці та в органах середостіння, що в цілому становить 95% клінічних спостережень [6, 9, 10]. Менш ніж у 5% випадків лімфангіома локалізується інтраабдомінально, вражаючи при цьому печінку, селезінку, брижу кишківника та підшлункову залозу.

У світовій літературі описано 3 випадки розміщення лімфангіоми в сальниковій сумці. Так, Trindade і співавт. повідомляють про рідкісний випадок лапароскопічної діагностики лімфангіоми тонкої кишки, J.-Y. Choi і співавт. описали випадок діагностики лімфангіоми жовчного міхура [5].

Зазвичай заочеревинні лімфангіоми діагностують у перші два роки життя, проте їх можуть виявляти і у більш старшій віковій категорії, що пов'язано зі збільшенням пухлини в розмірах та розвитком синдрому компресії. У цілому лімфангіоми становлять близько 6% від доброякісних пухлин у дитячій популяції [1].

Клінічні прояви залежать від анатомічної локалізації та розмірів утворення. Перші симптоми виявляють у випадку розвитку компресійного синдрому суміжних органів, проте слід зауважити, що в разі ретроперитонеальної локалізації симптоми здавлення виявляють лише у третини пацієнтів [7]. Інтраабдомінальна локалізація асоційована з розвитком симптоматики гострої кишкової непрохідності або гострого апендициту.

За даними Thrupp, у 57,2% випадків виявляли «пухлинну масу» в черевній порожнині, у 23,8% хворих були виявлені геморагічні або гнійно-септичні ускладнення, у 19% лімфангіому було виявлено посмертно. Серед ймовірних ускладнень розглядають її розрив і розвиток асциту.

Лімфангіоми поділяють на капілярні, кавернозні та кістозні [4].

Диференційну діагностику проводять з уретральними кістами, псевдокістами підшлункової залози, заочеревинними гематомами, абсцесами, дуплікаційними кістами, малігнізованими заочеревинними пухлинами [3, 6, 10].

Гістопатологічні особливості в поєднанні з імуногістохімічними маркерами, такими як лімфатичний ендотеліальний рецептор-1, судинний ендотеліальний фактор росту-3, prox-1 і моноклональні антитіла D2-40, допомагають у проведенні точної діагностики [6].

Комп'ютерну томографію розглядають як найбільш оптимальний метод діагностики, оскільки вона має низку переваг над іншими методами, серед яких, зокрема, точна оцінка розмірів, поширення, вміст новоутворення, ступінь компресії магістральних судин. Можливе використання ультразвукової та магнітно-резонансної діагностики, хоча їхня роль обмежена.

Хірургічна корекція вважається пріоритетною і полягає в хірургічній енуклеації пухлини. Проте існують повідомлення про використання аргонової коагуляції та склеротерапії лімфангіом у хворих з об'ємним поширенням та високими хірургічними ризиками.

Hauser і співавт. зазначають, що перев'язка ніжки кістозної лімфангіоми і лімфатичних каналів здатна запобігти розвитку рецидивів [5].

Прогноз захворювання обнадійливий через вкрай низьку схильність до малігнізації [8].

Клінічний випадок

Хвора Б., 1964 р.н., госпіталізована в хірургічне відділення Житомирської обласної клінічної лікарні ім. О.Ф. Гербачевського зі скаргами на біль постійного характеру в лівих відділах живота. Згідно з даними анамнезу, вважає себе хворою протягом декількох місяців, відколи з'явився біль. Амбулаторно обстежена: комп'ютерна томографія органів черевної порожнини із в/в контрастуванням. Висновок: кіста заочеревинного простору; езофагогастродуоденоскопія: еритематозна гастропатія. Огляд кардіолога: без ознак соматичної патології. Оглядова рентгенографія органів грудної клітки: серце не розширене, легені без вогнищево-інфільтративних змін.

Під час госпіталізації загальний стан задовільний, притомна, орієнтується в часі та просторі, нормостенічної тілобудови. Шкіра та слизові оболонки блідо-рожевого забарвлення, язик вологий. Дихання везикулярне, частота дихальних рухів 16 за хв, серцева діяльність ритмічна, ЧСС 70 уд/хв. При огляді живіт симетричний, бере участь в акті дихання, не болючий при пальпації, симптоми подразнення очеревини негативні, перистальтика вислуховується, фізіологічні випорожнення не порушені. Периферичні набряки відсутні. Ректальний огляд – без патології.

При лабораторному обстеженні – основні показники лабораторних досліджень без відхилень від норми.

Загальний аналіз крові: гемоглобін – 138 г/л; еритроцити – $4,5 \times 10^{12}$/л; кольоровий показник 0,9; лейкоцити – 5,0 × 109/л; паличкоядерні – 2%; сегменти 62%; еозинофіли 2%; лімфоцити – 32%; моноцити – 2%; ШОЕ – 10 мм/год.

Загальний аналіз сечі: солом'яно-жовтого кольору, прозора, питома вага 1010, білок та глюкоза не виявлені; pH – 5, лейкоцити 2-3 в полі зору; еритроцити 0-1 в полі зору.

Коагулограма: протромбіновий індекс – 100%; активований час рекальцифікації – 50 с; фібриноген плазми – 4 г/л. Глюкоза крові – 3,2 ммоль/л.

Біохімічний аналіз крові: АЛТ – 0,28 мкмоль/л; АСТ – 0,17 мкмоль/л; загальний білірубін – 14,3 мкмоль/л; загальний білок – 74 г/л; альбумін – 48 г/л; сечовина – 3,4 ммоль/л.

З урахуванням скарг, результатів огляду, інструментальних методів обстеження хворій встановлено передопераційний діагноз: кіста заочеревинного простору. З огляду на симптоми компресії, які проявлялись у вигляді стійкого больового синдрому, хворій встановлені абсолютні показання до оперативного втручання в об'ємі лапаротомії із визначенням остаточного об'єму втручання інтраопераційно.

В асептичних умовах 30.01.2017 виконана середньо-серединна лапаротомія. При ревізії в ділянці дуоденоєюнального переходу заочеревинно пальпаторно та візуально визначається м'якоеластична кістозна пухлина близько 8 см у діаметрі (рис. 1). Розсічена парієтальна очеревина в ділянці пухлини, при мобілізації останньої розкрито просвіт, виділилося до 100 мл лімфи білого кольору (рис. 2). Кістозний утвір мобілізовано та видалено (рис. 3). Дефект парієтальної очеревини ушито. Черевна порожнина дренована поліхлорвініловим дренажем. Лапаротомна рана пошарово ушита. Інтраопераційна крововтрата становила 100 мл. У післяопераційному періоді призначено знеболення ненаркотичними аналгетиками й низькомолекулярні гепарини в профілактичних дозах. Перебіг післяопераційного періоду – без ускладнень, дренаж забрано на 2-гу добу. Хвора в задовільному стані виписана зі стаціонару на 4-ту добу після оперативного втручання під амбулаторне спостереження хірурга поліклініки.

Патогістологічне дослідження: кістозна лімфангіома (рис. 4).

Рис. 1. Інтраопераційний вигляд пухлини

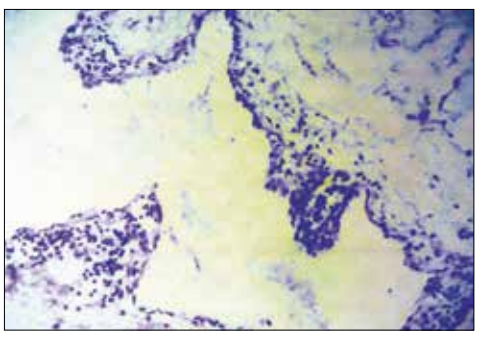


Рис. 3. Макропрепарат

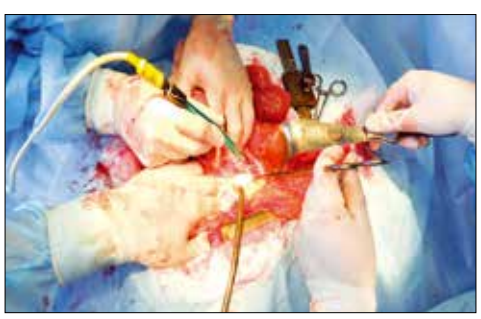


Рис. 2. Інтраопераційний вигляд вмісту пухлини

Рис. 4. Гістологічна картина

Висновки

Лімфангіоми заочеревинного простору – рідкісна патологія, особливо серед дорослого населення.

Диференційно-діагностичний спектр доволі широкий і охоплює диференціацію з кістозними новоутвореннями шлунково-кишкового тракту, сечової системи, тератомами, гематомами тощо.

Специфічні клінічні прояви відсутні, що ускладнює діагностику.

Використання комп'ютерної томографії із в/в контрастуванням вважається найбільш точним і раціональним методом у разі підозри на заочеревинну неоплазію.

Хірургічна корекція – основний і практично безальтернативний метод лікування.

Література

1. Alqahtani A. et al. (1999) 25 years' experience with lymphangiomas in children. Journal of Pediatric Surgery., 34 (7): 1164-1168.
2. Aminian A. et al. (2008) Retroperitoneal cystic lymphangioma. Indian J. Surg., 70: 150-151.
3. Black T. et al. (2013) Retroperitoneal cystic lymphangioma diagnosed ultrasound-guided fine needle aspiration by endoscopic. Clin Endosc., 46: 595-597.
4. Chan I.Y.F., Khoo J. (2003) Retroperitoneal Lymphangioma in an Adult. J HK Coll Radiol., 6: 94-96.
5. Fanae S. et.al. (2011) Retroperitoneal cystic lymphangioma: case report. Surgical Science., 2: 209-211.
6. Mathew M. et al. (2013) Giant cystic retroperitoneal lymphangioma in an adult. J Interdiscipl Histopathol., 1 (3): 172-174.
7. Sahoo M. et al. (2014) A huge retroperitoneal lymphatic cyst presenting as a mesenteric cyst, managed laparoscopically. Int J Case Rep Images. 5 (9): 642-645.
8. Sook H. et al. (2009) Asymptomatic lymphangioma involving the spleen and retroperitoneum in adults. World J Gastroenterol., 15 (44): 5620-23.
9. Tengli M. et al. (2015) Ossifying retroperitoneal cystic lymphangioma in a pregnant woman. Int J Med Res Health Sci., 4 (3): 705-707.
10. Unver M. et al. (2014) Laparoscopic treatment of retroperitoneal lymphangioma in an adult: A rare case. advances in surgical sciences., 2 (2): 9-11.

Анкета читателя

Здоров'я України

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Онкология, гематология, химиотерапия»

Фамилия, имя, отчество .....

.....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. .....

раб. .....

моб. .....

E-mail: .....

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

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

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

.....

Назовите три лучших материала номера .....

1. .....

2. .....

3. .....

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

.....

.....

.....

Публикации каких авторов Вам хотелось бы видеть? .....

.....

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

На какую тему? .....

.....

.....

Является ли наше издание эффективным для повышения вашей врачебной квалификации? .....

.....

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Препарат церитиниб рассматривается FDA для применения в первой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого с ALK+

Приоритетное рассмотрение заявки на регистрацию основано на результатах исследования III фазы, которое показало среднюю выживаемость без прогрессирования (ВБП) 16,6 мес у ALK-позитивных (ALK+) пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), ранее не получавших лечения, при приеме Zykadia (церитиниб) по сравнению с 8,1 мес у пациентов, которые получали стандартную химиотерапию.

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) также признает новый препарат инновационным на основании данных исследования III фазы у ранее не леченных пациентов с метастатическим НМРЛ с ALK+ и метастазами в головном мозге. Если препарат будет одобрен для первой линии терапии, ранее не леченные ALK+ пациенты с метастатическим НМРЛ получат новый вариант лечения.

Решение о приоритетном рассмотрении заявки на регистрацию церитиниба для использования в первой линии терапии основано на первичном анализе результатов глобального рандомизированного открытого многоцентрового клинического исследования III фазы ASCEND-4, в ходе которого осуществлялась оценка эффективности и безопасности церитиниба по сравнению с химиотерапией препаратами платины, включая поддерживающую терапию, у взрослых пациентов со стадией IIIB или IV НМРЛ с ALK+. Исследование, в которое было включено 376 пациентов, проводилось в 134 клинических центрах в 28 странах.

Пациенты получали церитиниб перорально в дозе 750 мг/сут или стандартную 2-компонентную химиотерапию на основе пеметрекседа с препаратами платины (пеметрексед 500 мг/м^2 + цисплатин или карбоплатин 75 мг/м^2) в течение 4 циклов с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом.

Пациенты (n=376) были рандомизированы на 2 группы: 189 (в том числе 59 с метастазами в головном мозге) – в группу церитиниба и 187 (62 – с метастазами в головном мозге) – в группу химиотерапии. Приблизительно 60% больных с метастазами в головном мозге, принимавших церитиниб, не подвергались предварительно лучевой терапии, которая является в настоящий момент стандартом лечения таких пациентов. Сто пять (72%) из 145 рандомизированных в группу химиотерапии пациентов получили ингибитор ALK в качестве первого лечения после завершения курса химиотерапии.

Церитиниб является пероральным селективным ингибитором киназы анапластической лимфомы (ALK) – фермента, который может способствовать развитию и росту определенных злокачественных опухолей, в том числе НМРЛ. В настоящее время Zykadia одобрена к применению более чем в 64 странах.

Согласно данным проведенного исследования, в группе пациентов, получавших церитиниб в качестве первой линии терапии, медиана ВБП составила 16,6 мес (95% доверительный интервал – ДИ – 12,6-27,2) по сравнению с 8,1 мес (95% ДИ 5,8-11,1) у пациентов, получавших стандартную химиотерапию с поддерживающей терапией пеметрекседом. В группе Zykadia было достигнуто снижение риска прогрессирования на 45% по сравнению с группой стандартной химиотерапии (отношение рисков – ОР – 0,55; 95% ДИ 0,42-0,73; p<0,001).

По результатам предварительного анализа, при скрининге у пациентов без метастазов в головном мозге, которые получали церитиниб, медиана ВБП составила 26,3 мес (95% ДИ 15,4-27,7) по сравнению с 8,3 мес (95% ДИ 6,0-13,7) у пациентов, принимавших стандартную химиотерапию (ОР 0,48; 95% ДИ 0,33-0,69).

У пациентов с метастазами в головном мозге, получавших церитиниб, медиана ВБП составила 10,7 мес (95% ДИ 8,1-16,4) по сравнению с 6,7 мес (95% ДИ 4,1-10,6) в группе химиотерапии (ОР 0,70; 95% ДИ 0,44-1,12). Суммарная внутричерепная эффективность терапии – 72,7% (95% ДИ 49,8-89,3) – согласуется с эффективностью для всего организма – 72,5% (95% ДИ 65,5-78,7).

Наиболее частыми побочными эффектами (более чем у 25% пациентов, получавших церитиниб) были диарея (85 vs 11% в группе химиотерапии); тошнота (69 vs 55% соответственно); рвота (66 vs 36%); увеличение уровня аланинаминотрансферазы (60 vs 22%), аспартатаминотрансферазы (53 vs 19%), гаммаглутамилтрансферазы (37 vs 10%), щелочной фосфатазы в крови (29 vs 5%); снижение аппетита (34 vs 31%) и повышенная утомляемость (29 vs 30%).

FDA предоставляет статус приоритетного рассмотрения заявкам на те лекарственные препараты, которые применяются в лечении серьезных заболеваний и в случае их одобрения обеспечат значительное повышение эффективности и безопасности лечения. Заявки, получившие соответствующий статус, рассматриваются FDA в течение 6 мес после представления вместо 10 мес.

Новый препарат признают в качестве инновационной терапии с целью ускорить разработку и обзор лекарств, которые применяются в лечении серьезных или угрожающих жизни состояний, если он продемонстрировал значительное улучшение по крайней мере в одном ожидаемом результате по сравнению с доступной терапией. На сегодняшний день 13 препаратов компании Novartis получили статус инновационных, что свидетельствует о стремлении компании к разработке новых методов лечения редких онкологических заболеваний. Последнее относится к терапии первой линии пациентов с ALK+ НМРЛ с метастазами в головном мозге.

Во всем мире рак легкого является причиной большего количества смертей, чем рак толстой кишки, груди и предстательной железы. Ежегодно диагностируется 1,8 млн новых случаев рака легкого. Среди них наиболее распространенным типом рака легкого является НМРЛ с ALK+ (3-7%).

Zykadia (церитиниб) – один из первых препаратов, которые в дальнейшем будут одобрены FDA в качестве инновационных. В настоящее время этот препарат показан для лечения метастатического ALK+ НМРЛ с прогрессированием у пациентов с непереносимостью кризотиниба.

Перевела с англ. ***Катерина Коваль***

Аспекты безопасности в работе с препаратами для химиотерапии

Медицинский персонал, который контактирует с химиотерапевтическими препаратами (ХТП), подвержен риску как острых, так и отсроченных побочных эффектов, поэтому необходимо принимать меры предосторожности для устранения или уменьшения воздействия ХТП. Группу повышенного риска составляют фармацевты, которые занимаются приготовлением этих препаратов, и медсестры, контактирующие с ХТП на этапах их приготовления и/или введения пациентам. Врачи, работники прачечных и другой персонал больницы также могут подвергаться воздействию ХТП на любом этапе – от производства до транспортировки и распределения, использования в учреждениях или на дому, а также утилизации отходов. Национальный институт по охране труда и промышленной гигиене США (NIOSH) разработал универсальные стандартные рекомендации относительно приготовления, введения и утилизации потенциально опасных веществ, к которым относятся и ХТП.

В 1990 г. Американское общество фармацевтов системы здравоохранения (ASHP) определило лекарственный препарат как «опасный» на основе таких его свойств, как канцерогенность, мутагенность, действие на репродуктивную систему и др. Препараты с данными свойствами могут представлять опасность для тех, кто с ними работает. Хотя термин «опасный препарат» может использоваться в отношении лекарственных средств, применяемых в других целях, большинство «опасных лекарств» являются противораковыми ХТП. Эти препараты неселективны в своем действии, поскольку проявляют его как в злокачественных, так и в здоровых клетках. Известные эффекты у пациентов, получавших лечение, включают токсическое воздействие на печень, почки, сердце, легкие, иммунную и кроветворную систему, кожу и другие органы и системы.

Впервые последствия воздействия ХТП на медицинский персонал установлены в исследовании, проведенном Falck и соавт.: медсестры, которые готовили и применяли противоопухолевые препараты, имели более высокие показатели мутагенных веществ в моче по сравнению с теми, кто не работал с такими препаратами. Эти данные подтверждаются результатами многочисленных последующих исследований относительно мутагенного потенциала мочи, т.е. наличия канцерогенных свойств, хромосомных аберраций, изменения хроматид у фармацевтов и медсестер, которые контактируют с противоопухолевыми препаратами (Suspiro and Prista, 2011).

Воздействие этих веществ также связано с острыми последствиями для здоровья в первую очередь медсестер. К таким последствиям относятся выпадение волос, головные боли, кожная сыпь и аллергические реакции (T.C. Constantinidis et al., 2011).

Метаанализ 14 исследований, проведенных в период с 1966 по 2004 г. в США и Европе, показал взаимосвязь между воздействием противоопухолевых препаратов и негативным эффектом на репродуктивную систему, а также выявил статистически значимое увеличение количества спонтанных абортов у женщин, работающих с цитостатиками. Более позднее исследование продемонстрировало 2-кратное увеличение количества спонтанных абортов у медсестер, которые контактировали с противоопухолевыми препаратами, особенно в I триместре беременности [1].

Следует отметить, что многие из этих исследований были проведены до принятия рекомендаций по безопасному обращению, продвигаемых в середине 1980-х гг. Управлением по охране труда и здоровья (OSHA) и профессиональными организациями. Изучение взаимосвязи между контактом с ХТП и развитием рака у медицинских работников ограничено двумя исследованиями. В одном из них подтверждено увеличение риска развития лейкемии среди медсестер онкологических отделений. В другом исследовании, проведенном теми же авторами, установлен повышенный риск развития лейкемии у врачей, проработавших не менее 6 мес в отделении, где пациентов лечили противоопухолевыми препаратами, но показатели этого увеличения не были статистически значимыми.

Существует несколько возможных путей попадания рассматриваемых препаратов в организм: ингаляционно, через кожу, перорально, инъекционно (вследствие случайного укола иглой).

Контаминация кожи может возникнуть при контакте с остатками порошка на внешней стороне флаконов, касании к загрязненным поверхностям во время подготовки, введения или утилизации опасных ХТП. Кроме того, обнаружено загрязнение воздуха противоопухолевыми агентами, частицы препаратов могут попасть в воздух после высыхания на загрязненных поверхностях. Сообщалось также о парообразовании противоопухолевых агентов при взаимодействии с различными лекарственными средствами, например такими, как циклофосфамид.

Непреднамеренный прием внутрь может быть дополнительным путем воздействия. Если продукты питания или напитки готовят, хранят или употребляют на рабочих местах, они могут легко загрязняться переносимыми по воздуху частицами цитотоксических препаратов или при контакте с зараженными руками. Аналогично могут быть загрязнены руки, косметика и т.д.

Исходя из приведенных данных, следует отметить, что существует критическая необходимость сокращения негативного воздействия ХТП на здоровье работников здравоохранения. При выполнении всех рекомендаций по безопасности контаминация рабочих мест ХТП снижается – и, следовательно, уменьшается негативное воздействие на медицинский персонал.

Рекомендации

Международный консорциум экспертов в области гигиены труда, фармации и Международного общества медицинских сестер, оказывающих помощь онкологическим больным, объединил усилия в создании рекомендаций по безопасной транспортировке, приготовлению, введению и утилизации опасных препаратов для химиотерапии [2].

Рекомендовано сочетать различные меры контроля:

технические решения – для максимальной изоляции персонала от воздействия препаратов путем обеспечения процедурного кабинета необходимым оборудованием;

административные меры контроля и организация определенного режима работы, что сводит к минимуму контакт с ХТП;

специализированная подготовка кадров, проведение специализированных тренингов;

обеспечение персонала средствами индивидуальной защиты, что минимизирует контакт с кожей или дыхательными путями.

В США и странах ЕС применение различных комбинаций перечисленных методов контроля – признанный стандарт в работе с ХТП и другими опасными веществами.

Средства индивидуальной защиты

К основным элементам индивидуальной защиты при работе с ХТП относятся: перчатки, халат, закрытая обувь, защитные очки с боковыми щитками, головной убор.

Согласно руководству по безопасному использованию химио- и других опасных препаратов, рекомендовано пользоваться одноразовыми перчатками для химиотерапии без содержания талька, которые были протестированы при работе с ХТП. Перчатки, обозначенные как «перчатки для химиотерапии», должны быть сертифицированы и испытаны изготовителем на проницаемость к специфическим ХТП. Перчатки из поливинилхлорида не обеспечивают достаточной защиты, в то время как латексные и нитриловые перчатки обладают надлежащей непроницаемостью и одобрены к применению. Время, необходимое химическому веществу для проникновения с наружной поверхности перчатки на внутреннюю, должно быть >240 мин и превышать время износа перчаток, чтобы обеспечить надежную защиту кожи рук.

Дополнительные меры предосторожности включают использование двух пар перчаток (одну перчатку надевают под манжету халата, а другую – поверх) и их смену каждые 30-60 мин. Следует поменять обе перчатки, если наружная порвана, проколота или загрязнена.

Одноразовые халаты из полипропилена с полиэтиленовым покрытием обеспечивают лучшую защиту. Халат должен быть с длинными рукавами и облегающими эластичными или вязаными манжетами, с непроницаемой закрытой передней частью. Повторное применение не допускается, также не рекомендовано ношение халата вне зоны приготовления или применения ХТП.

Хирургические маски сами по себе не обеспечивают защиту органов дыхания от воздействия ХТП и не должны использоваться при приготовлении или применении опасных препаратов для химиотерапии. Для большинства видов деятельности, требующих респираторной защиты, достаточно сертифицированного защитного респиратора N95.

Надлежащая защита глаз и лица необходима в тех случаях, когда есть риск разбрызгивания опасных веществ. Рекомендовано использовать средства защиты для глаз и лица при смешивании лекарственного препарата вне бокса биологической безопасности или изолятора, при работе на уровне глаз или выше. Лучше всего надевать лицевые щитки в сочетании с защитными очками, чтобы обеспечить полный спектр защиты от брызг [3].

Техническое оснащение

В контексте обращения с опасными ХТП меры инженерного контроля должны быть направлены на защиту персонала от воздействия частиц лекарственного средства, таких как порошок или жидкий аэрозоль, и паров препарата. Должна быть также обеспечена защита от разлива вещества. Поскольку эти препараты опасны для окружающей среды, для эффективного технического контроля также используются фильтры с высокоэффективным удержанием частиц (HEPA) или вытяжная система, которая удаляет отработанный воздух. Поскольку HEPA-фильтр не может захватить ряд препаратов, более предпочтительным является использование специальной системы вытяжной вентиляции (USP 2011).

Большинство руководств рекомендуют применение боксов биологической безопасности класса II (BSC) в качестве основного технического средства. BSC класса II – это вентилируемый бокс с передним окном и HEPA-фильтром, который защищает персонал от воздействия ХТП, продукт от контаминации и рабочую среду от загрязнения. Для него характерен направленный вниз ламинарный воздушный поток, создающий чистую среду с низким содержанием частиц, что уменьшает вероятность микробиологического загрязнения, а также высокоэффективная фильтрация отработанного воздуха, что имеет существенное значение для защиты окружающей среды.

Одна из проблем, связанных с BSC класса II, заключается в том, что он имеет частично открытый фасад и загрязняющие примеси сдерживаются только внутренним воздушным барьером. Плохая техника сборки или неточные чертежи могут стать причиной повышенного загрязнения в рабочей области перед боксом.

Эти опасения привели к использованию альтернативных вентилируемых технических средств. Одной из альтернатив является барьерный изолятор или перчаточный бокс – устройство, которое обеспечивает физический барьер между оператором и рабочим процессом. Доступ

к внутреннему рабочему пространству осуществляется через передаточные или перчаточные боксы (рис. 1). Они предназначены для обеспечения защиты работников от воздействия нежелательных уровней переносимого по воздуху лекарственного средства в ходе процессов смешивания и переноса материала и обеспечения асептической среды.

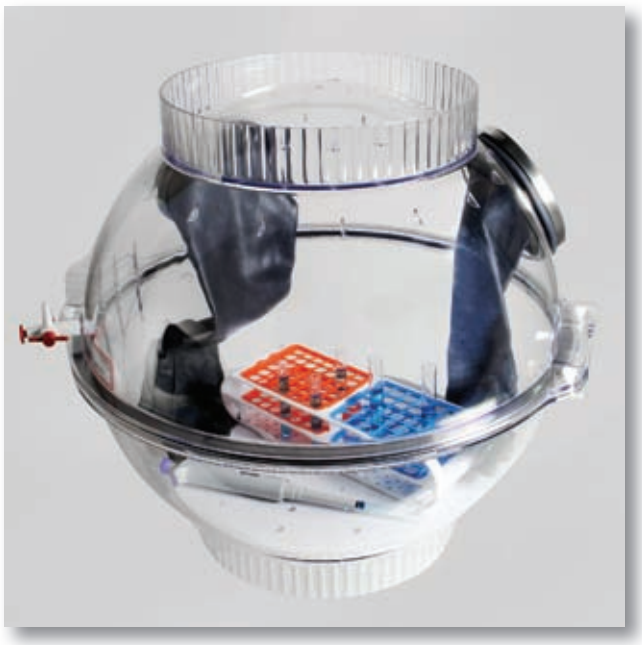


Рис. 1. Перчаточный бокс

В таких системах воздушный обмен с окружающей средой происходит после прохождения воздуха через микробиологический удерживающий фильтр (систему HEPA). При приготовлении летучих опасных препаратов вытяжной воздух из изолятора следует удалять путем оснащения надлежащей вентиляции здания (USP 2011).

BSC класса II и асептический изолятор используются в комбинации с индивидуальными средствами защиты для снижения риска контаминации ХТП.

Закрытые системы для приготовления растворов

Одним из современных и перспективных подходов к защите медицинского персонала является использование закрытых систем (ЗС) для разведения, смешивания и введения препаратов. Они представляют собой устройства, которые механически предотвращают попадание препарата и его паров за пределы системы.

Традиционно ЗС включают в себя адаптеры к шприцу, инфузионному флакону и системе для внутривенной инфузии, каждый из которых может быть соединен с конектором шприца [4] (рис. 2). Они также защищают персонал благодаря тому, что конектор исключает наличие открытой иглы и таким образом предотвращает травматизацию или случайный укол. Использование адаптеров позволяет перемещать лекарство из шприца во флакон инфузии без утечки или попадания в окружающую среду. Для очистки воздуха и фильтрации адаптер флакона содержит гидрофобный фильтр толщиной 0,2 мкм (F. Massoomi, 2015). В некоторых адаптерах для очистки воздуха используются двойные фильтры с комбинацией фильтра 0,2 мкм и фильтра с активированным углем.

В ряде исследований доказано преимущество закрытых систем перед обычными системами для инфузий в отношении попадания веществ в окружающую среду. Использование таких систем приводит к снижению степени загрязнения рабочих поверхностей и делает введение ХТП более безопасным.

Утилизация

В медицинском учреждении не менее важен процесс обращения с отходами лекарств и вспомогательных средств, которые образуются при смешивании и введении препаратов [5].

Многие международные организации участвуют в регулировании процесса утилизации. Агентство по охране окружающей среды (EPA) регулирует утилизацию продуктов, которые могут воздействовать на окружающую среду; OSHA – факторы, связанные с потенциальным воздействием опасных веществ на работников; NIOSH – нормы по приготовлению, введению и утилизации потенциально опасных веществ, используемых на рабочем месте.

Прочные контейнеры для сбора использованных шприцов и комплектов для инфузий ограничивают возможную контаминацию ХТП на рабочем месте (рис. 3). Утилизация должна производиться в соответствии с нормами, регулирующими удаление отходов, и свести к минимуму

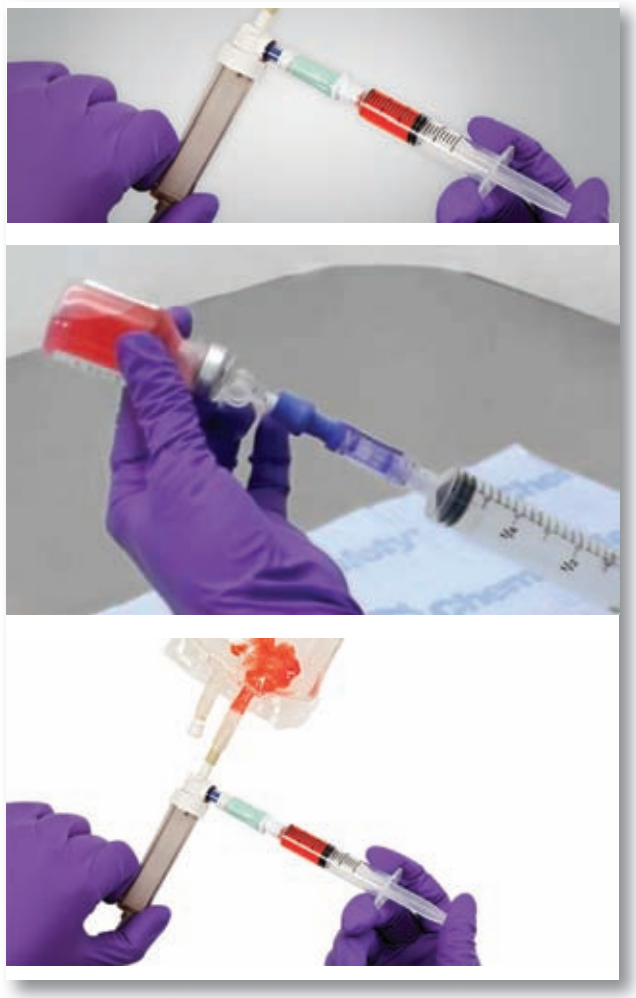


Рис. 2. Закрытые системы – адаптеры к шприцу, инфузионному флакону и системе для внутривенной инфузии

вероятность загрязнения местной воды и/или почвы. Все материалы строго сортируются в зависимости от степени опасности. Сжигание является предпочтительным методом ликвидации большинства таких отходов, хотя для уничтожения некоторых остатков эффективны только специальные печи. Возможно также применение других методов дезактивации. Отходы ХТП ни в коем случае не должны выбрасываться в сточные воды (раковина или туалет) или на свалку. Во всем мире существуют организации, которые профессионально занимаются утилизацией ХТП и других медицинских отходов.

Рис. 3. Контейнеры для сбора использованных шприцов и комплектов для инфузий

Противоопухолевые препараты представляют собой серьезную экологическую угрозу из-за их токсикологических свойств и низкой способности к биологическому разложению. Около 85% пациентов принимают ХТП в медицинских учреждениях. Затем их отправляют домой, как правило, не предупреждая об опасности химических веществ, которые в скором времени выводятся из организма и могут представлять угрозу для членов семьи и лиц, обеспечивающих уход в ближайшие 2-3 дня. Человек, который контактирует с загрязненными жидкостями, например, при очистке унитаза, может получить опасное количество активного ХТП и его метаболитов.

Еще в 1986 г. OSHA выпустило рекомендации для больниц и их персонала, чтобы обеспечить высокий уровень защиты при работе с ХТП и/или отходами жизнедеятельности пациентов. Несмотря на это, вопрос по удалению отходов, в частности смываемых в сточные воды, до сих пор не решен. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США и EPA не могут договориться о том, на ком лежит ответственность за регулирование этого вопроса и как справиться с этой проблемой.

Системы обработки сточных вод не способны удалить 98% опасных веществ, которые затем попадают в озера, реки и пруды и, в конечном итоге, в питьевое водоснабжение. В то же время одно из исследований показало, что такой метод, как озонирование сточных вод, в разы снижает концентрацию метаболитов ХТП (Takashi Azuma, 2015). Это связано с большим риском для всех живых организмов, в особенности для человека, млекопитающих и рыб. С целью поиска возможных способов снижения уровня фармацевтического загрязнения была создана комиссия, в состав которой ввели представителей законодательных органов, органов здравоохранения и охраны окружающей среды. В одном из штатов в США было предложено собирать мочу и фекалии в течение нескольких дней после ХТ с дальнейшей их утилизацией как опасных отходов. На законодательном уровне пациенты будут обеспечены всем необходимым для сбора и утилизации отходов жизнедеятельности.

К примеру, в США компания Pharma-Cycle Inc. разработала систему безопасности семьи (рис. 4), которая включает в себя устройства для сбора и автоматического изолирования загрязненных химиопрепаратами отходов жизнедеятельности человека.

Рис. 4. Система безопасности семьи

Хлопчатобумажные перчатки, одноразовая посуда, мешки для рвоты, влажные салфетки и одноразовые простыни поступают в 16-дюймовой коробке. Использованные перчатки и прочее, а также собранные фекалии и мочу помещают обратно в коробку, которая имеет 5 уровней защиты. Простой в использовании раствор превращает жидкость в твердое вещество, обеспечивая безопасность транспортировки. Далее такие коробки поставляются на химические свалки в США и Канаде для дальнейшей утилизации [5].

Несмотря на то что с каждым годом использование ХТП увеличивается, исследования по изучению загрязнения окружающей среды этим классом препаратов и отдаленных результатов не проводятся в достаточном объеме. В предыдущих испытаниях уже была доказана связь между высокими концентрациями гормональных препаратов в воде и развитием эндокринных нарушений у рыб. Поэтому есть все основания полагать, что при достижении определенных концентраций цитостатиков в воде и окружающей среде возможен подобный эффект, что требует дополнительных масштабных исследований.

Актуальным является вопрос утилизации ХТП и вспомогательных средств в Украине. Так, утилизация регламентируется приказом Министерства здравоохранения Украины от 24.04.2015 № 242, которым утверждены правила утилизации и уничтожения лекарственных средств. Как известно, утилизация опасных отходов не всегда проводится должным образом, поэтому усиление контроля государства над этим процессом должно стать приоритетом.

О токсичности препаратов для химиотерапии хорошо известно с самого начала их применения. Существует целый ряд рекомендаций относительно того, как урегулировать дальнейшее использование этих лекарств в интересах пациентов и при этом обеспечить защиту здоровья медицинских работников. При их соблюдении значительно снижаются риски воздействия ХТП как на медицинский персонал, так и на окружающую среду.

Литература

1. Lawson et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion, 2012.
2. Connor T.H. et al. Safe Handling of Hazardous Chemotherapy Drugs in Limited-Resource Settings, 2013.
3. Chemotherapy and Other Hazardous Drugs Safe Use Guidelines, 2015.
4. A Performance Test Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs, 2016.
5. Carini F. Chemo Drugs Pose Serious Public Health Risks, 2012.

Подготовила ***Екатерина Марушко***

Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

CARIS MOLECULAR INTELLIGENCE®
ENABLING PRECISION MEDICINE

Амакса Фарма представляє найбільш комплексний біомаркерний аналіз пухлин у світі:[1]

» Клінічно значимі біомаркери **виявлені в 95% випадків**

» Клінічна база даних - більше **120 тисяч наукових публікацій**

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

» Складені профілі **більше 70 000 пухлин**

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

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

СТАНДАРТНИЙ ПІДХІД

Пацієнтів із певними типами злоякісних пухлин часто лікують однаково, без урахування індивідуальних особливостей

50%[2]

Але для багатьох хворих перший курс стандартної терапії не надає бажаного ефекту

ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД

Персоналізоване лікування збільшує шанси

ALK
HER2
BRAF

Біомаркери роблять рак унікальним

Визначення біомаркерів дозволяє підібрати ефективну терапію індивідуально для кожного пацієнта

Молекулярне профілювання визначає біомаркери

1. Біоптат пухлини відправляється в лабораторію
   - Парафінові блоки, гістологічне скло
2. Проводиться тестування на біомаркери раку
   - Мульти-технологічна платформа: IHC, FISH, CISH, NGS
3. Надається можливість підібрати індивідуальну терапію, яка буде ефективна в кожному конкретному випадку
   - Результат підкріплений доказовою базою
4. Звіт з молекулярного профілювання відправляється лікарю і пацієнту
   - Орієнтовний час проведення дослідження: **10-14 днів**

ВИ УНІКАЛЬНІ. ЦЕ ВИМАГАЄ ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ ДО ВАШОГО ЛІКУВАННЯ

CARIS LIFE SCIENCES

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, обумовленної 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 ознайомтесь 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