



№ 3 (39)
червень 2015 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 37634

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Онкологія



Вітаємо з ювілеєм!

Винницькому областному
онкологічному
диспансеру — 70 лет

Читайте на сторінці **6**



Доктор медицинских наук

Елена Колесник

**Национальный
институт рака:
новые перспективы**

Читайте на сторінці **10**



Профессор

Joel Leroy

**Quae medicamenta
non sanat, ferrum sanat...
Современные тенденции
развития абдоминальной
онкохирургии**

Читайте на сторінці **14**



Доцент

Jerzy Konstantynowicz

**Остеопороз у дітей
після хіміотерапії:
проблема, яка потребує
вирішення**

Читайте на сторінці **28**



Доктор медицинских наук,
профессор

Даниил Глузман

**Моноклональные антитела
и иммуноцитохимические
методы в диагностике
В-клеточных
неходжкинских лимфом**

Читайте на сторінці **38**

Авастин[®]

Бевацизумаб

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

Бондронат[®]

Ибандроновая кислота

Профилактика скелетных нарушений при метастатическом поражении костной ткани и раке молочной железы^{2,3}
Лечение гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях³

Герцептин[®]

Трастузумаб

Лечение ранних стадий и метастатического рака грудной железы с гиперэкспрессией HER2, распространенного рака желудка или гастроэзофагеального соединения с гиперэкспрессией HER2⁴

Зелбораф[®]

Вемурафениб

Монотерапия неоперабельной или метастатической меланомы, в клетках которой выявлена мутация BRAF V600⁵

Кадсила[®]

Трастузумаб эмтансин

Применение в качестве монотерапии HER2-положительного неоперабельного местнораспространенного или метастатического рака грудной железы у взрослых пациенток, которые раньше получали лечение трастузумабом и таксанами в режиме монотерапии или в комбинации, а также получали терапию в связи с местнораспространенным или метастатическим раком грудной железы, или в случае, если рецидив заболевания возник в течение 6 месяцев после окончания адьювантной терапии⁶

Кселода[®]

Капецитабин

Лечение рака грудной железы, колоректального рака, рака пищевода и желудка⁷

Мабтера[®]

Ритуксимаб

Лечение неходжкинских лимфом (фолликулярной лимфомы III-IV стадии, CD20-позитивной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы, поддерживающая терапия фолликулярной лимфомы), лечение хронического лимфолейкоза⁸

Перьета[®]

Пертузумаб

Применение в комбинации с трастузумабом и доцетакселом у взрослых пациенток с HER2-положительным метастатическим раком грудной железы, которые раньше не получали анти-HER2 терапию или химиотерапию в связи с метастатической стадией заболевания⁹

Рекормон[®] 30 000

Эпоэтин бета

Лечение симптоматической анемии у пациентов с солидными опухолями и гематологическими миелоидными опухолями, которые получают химиотерапию¹⁰

Тарцева[®]

Эрлотиниб

Лечение местно-распространенного или метастатического мелкоклеточного рака легкого (с EGFR-активирующими мутациями для терапии 1-й линии), а также метастатического рака поджелудочной железы в комбинации с гемцитабином¹¹

Roche

Рош в онкологии:

персонализированный подход к лечению



Персонализированная медицина*:

- Терапия направленного действия
- Определенная группа пациентов
- Правильное время

- Инструкция для применения медицинского иммунобиологического препарата Авастин[®] (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013, серт. о гос. пер. № 547/13-300200000 от 15.03.2013)
- Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат[®] (табл., приказ МЗ Украины № 213 от 28.03.2012, серт. о гос. пер. № UA/5557/02/01)
- Инструкция для медицинского применения препарата Бондронат[®] (конц., приказ МЗ Украины № 535 от 25.08.2011, серт. о гос. пер. № UA/5557/01/01)
- Инструкция для медицинского применения препарата Герцептин[®] (приказ МЗ Украины № 363 от 07.05.2013 г., РС № UA 13007/01/01, № UA/13007/01/02 от 07.05.2013 г.)
- Инструкция для медицинского применения препарата Зелбораф[®] (приказ МЗ Украины № 254 от 29.03.2013, серт. о гос. пер. № UA/12699/01/01)
- Инструкция для медицинского применения препарата Кадсила[®] (приказ МЗ Украины № 545 от 07.08.2014 г., серт. о гос. пер. № UA/13770/01/01, № UA/13770/01/02 от 07.08.2014 г.)
- Инструкция для медицинского применения препарата Кселода[®] (приказ МЗ Украины № 490 от 09.08.2011 г., серт. о гос. пер. № UA/5142/01/01, UA/5142/01/02)
- Инструкция для медицинского применения препарата Мабтера[®] (приказ МЗ Украины № 976 от 15.11.2013 г., серт. о гос. пер. № 400/11-300200000 от 15.11.2013 г.)
- Инструкция для медицинского применения препарата Перьета[®] (приказ МЗ Украины № 55 от 20.01.2014 г., серт. о гос. пер. № UA/13062/01/01 от 20.01.2014 г.)
- Инструкция для медицинского применения препарата Рекормон[®] 30 000 (приказ МЗ Украины № 570 от 06.09.2011 г.)
- Инструкция для медицинского применения препарата Тарцева[®] (приказ МЗ Украины № 648 от 05.10.2011, серт. о гос. пер. № UA/5372/01/02, UA/5372/01/03);

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

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

000 «Рош Украина»

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

UA.ONCO.15.001

Представляємо
єдиний ін'єкційний
парекоксиб в Україні⁴

Сучасне знеболення

Набагато сильніше за біль

Хірургічна сила. Амбулаторна безпека.

✦ Потужний анальгетичний ефект:

40 мг перевищує за силою дії 6 мг морфіну та дорівнює 12 мг морфіну в/м (при операції гінекологічної лапаротомії)¹

✦ Швидка і тривала дія:

Аналгезія за 7–13 хвилин в/в або в/м введення тривалістю від 6 до більше ніж 12 годин в залежності від дози²

✦ Клінічний профіль специфічного ЦОГ-2 інгібітора:

Не впливає на агрегацію тромбоцитів та час кровотечі^{3**}

Перевершує традиційні НПЗЗ* за гастродуоденальною безпекою^{5,6}

ДИНАСТАТ (парекоксиб натрію), порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №10.
Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №1, №5 у комплекті із розчинником в ампулах.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання: короткотривале лікування післяопераційного болю. **Спосіб застосування та дози:** Стандартна рекомендована одноразова (стартова) доза 40мг в/в или в/м, потім 20 або 40 мг кожні 6-12 годин, при потребі, однак не більш 80 мг/добу. **Протипоказання:** підвищена чутливість до парекоксибу або до будь-якого з компонентів препарату. Алергічні реакції в анамнезі, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гіперчутливість до сульфонамідів, ацетилсаліцилової кислоти, НПЗЗ. Бронхоспазм, кропив'янка, гострий риніт, поліпи носової порожнини, активна пептична виразка, тяжкі порушення функції печінки, запальні захворювання кишечника, застійна серцева недостатність, ІХС. Лікування больового синдрому в післяопераційному періоді після проведення аортокоронарного шунтування (АКШ). Третій триместр вагітності та період годування груддю, діти до 18 років. **Побічні реакції:** післяопераційна анемія, гіпокаліємія, ажитація, гіпестезія, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, дихальна недостатність, біль у спині, альвеолярний остеїт, свербіж. **Особливості застосування:** тривале застосування інгібіторів ЦОГ-2, у тому числі парекоксибу, супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних і тромботичних побічних явищ. У пацієнтів, які приймають парекоксиб, можуть виникати перфорації, виразки або кровотечі у верхніх відділах травного тракту. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Опіоїдні анальгетики можна застосовувати одночасно з парекоксибом. Одночасне застосування парекоксибу з іншими інгібіторами СYP3A4 і СYP2C9 може збільшувати АУС парекоксибу. Терапія пероральними антикоагулянтами потребує контролю протромбінового часу. НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та гіпотензивних лікарських засобів. **Фармакологічні властивості:** парекоксиб натрію - проформа вальдекоксибу. Вальдекоксиб є селективним інгібітором ЦОГ-2. **Категорія відпуску:** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/2286/01/02, UA/2525/01/01 від 03.11.2009

*НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби; **дослідження на здорових добровольцях.



Династат BB/BM
(парекоксиб для ін'єкцій)



За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр "Horizon Park"
Тел. (044) 291-60-50.

Список літератури:

1. Malan TP, Gordon S, Hubbard R, et al. The cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium is as effective as 12 mg of morphine administered intramuscularly for treating pain after gynecologic laparotomy surgery. *Anesth Analg.* 2005;100:454-460. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Династат. Затверджена наказом МОЗ України №490 від 09.08.2011. Реєстраційні посвідчення номер № UA/2286/01/02, UA2525/01/01 від 03.11.2009. 3. Noveck RJ, Laurent A, Kuss M, et al. Parecoxib Sodium does not Impair Platelet Function in Healthy Elderly and Non-Elderly Individuals. Two randomized, controlled trials. *Clin Drug Invest.* 2001;21(7):465-476. 4. Державний реєстр лікарських засобів. Пошук лікарських засобів. Парексиксб. Доступно <http://www.driz.kiev.ua/> від 30.05.2014. 5. Stoltz R, Harris S, Kuss M, et al. Upper GI mucosal effects of Parecoxib Sodium in healthy elderly subjects. *THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY.* 2002; 97(1):68-71. 6. Harris S, Stoltz R, LeComte D, et al. Parecoxib sodium demonstrates GI safety comparable to placebo in healthy subjects. *Journal of clinical gastroenterology.* 2004;38(7):575-580.

Мультимодальная аналгезия с включением парекоксиба у пациенток онкогинекологического профиля

Современная анестезиологическая практика расширилась на такие области, как ведение послеоперационной боли и хирургическая анестезия за пределами операционной. Послеоперационная аналгезия может эффективно купировать острую боль, вызванную хирургической травмой, уменьшать дискомфорт и стресс, повышать удовлетворенность пациентов и уменьшать затраты на реабилитацию. Несмотря на то что опиоиды обладают незаменимыми преимуществами в ведении боли, их клиническое применение ограничивается побочными эффектами, такими как тошнота, седация, рвота и депрессия дыхания. Высококачественной послеоперационной аналгетической эффективности при минимальных побочных эффектах можно достичь с помощью сбалансированной мультимодальной аналгезии.

Сбалансированная мультимодальная аналгезия предусматривает одновременное использование двух и более аналгетиков, обладающих различными механизмами действия и позволяющих достичь адекватного обезболивания при минимальных побочных эффектах, присущих назначению больших доз аналгетика в режиме монотерапии. В современной онкологической практике мультимодальная аналгезия является методом выбора для обезболивания пациентов, которым проводится хирургическое лечение.

Парекоксиб натрия — первый специфический ингибитор циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2), доступный в инъекционной форме. Парекоксиб представляет собой пролекарство, которое после введения в организм человека претерпевает ферментативный гидролиз в печени с образованием активного метаболита вальдекоксиба. Последний действует как избирательный ингибитор ЦОГ-2 в отношении простагландинов как периферического, так и центрального действия.

Парекоксиб по эффективности превосходит неспецифические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и практически не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов и функцию желудочно-кишечного тракта. Важно, что этот препарат обеспечивает контроль боли не только в покое, но и при движении, что создает предпосылки для ранней мобилизации пациентов и быстрого восстановления физиологических функций в послеоперационном периоде. Кроме того, в последние годы получены обнадеживающие данные, свидетельствующие о противоопухолевой активности парекоксиба.

В клинических исследованиях парекоксиб использовался в монотерапии и в сочетании с опиоидами или другими аналгетиками при малоинвазивных операциях для контроля легкой и умеренно выраженной боли. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что комбинирование парекоксиба с парентеральными опиоидами повышает эффективность обезболивания и снижает суммарные дозы препаратов при лечении и профилактике послеоперационной боли. В целом благодаря своим характеристикам парекоксиб может считаться идеальным выбором в соответствии с принципами сбалансированной мультимодальной аналгезии. Целью исследования, проведенного L. Nong и соавт. (2013),

было изучить эффективность и безопасность парекоксиба при назначении в комбинации с морфином и оценить его опиоидсберегающий эффект у пациенток, подвергающихся хирургическим вмешательствам по поводу опухолей женских половых органов.

Методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, все пациентки предоставили письменное информированное согласие на участие.

Критериями включения были возраст от 18 до 60 лет и соматический статус I-II по классификации Американского общества анестезиологов (ASA).

Больных, получающих наркотические аналгетики по поводу хронической боли, пациенток с наличием в анамнезе значимых заболеваний сердца, легких, печени или почек, индексом массы тела <19 или >35 кг/м², хронически злоупотребляющих лекарственными препаратами или алкоголем, с наличием противопоказаний или побочных реакций на исследуемые препараты из участия исключали.

Пациенток (n=80) рандомизировали на две группы. Больным основной группы назначали парекоксиб натрия 40 мг (2 мл) внутривенно за 30 мин до индукции анестезии с последующим введением 40 мг каждые 12 ч на протяжении 48 ч после операции. Пациенткам контрольной группы назначали физиологический раствор 2 мл внутривенно в качестве плацебо с такой же периодичностью. За день до хирургического вмешательства пациенткам объяснили принципы использования устройства для ПКА и выдали опросники, предназначенные для оценки послеоперационной боли и неблагоприятных событий по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

При поступлении в операционный зал все пациентки получали пенексидин 0,5 мг внутривенно. Анестезию индуцировали фентанилом (4 мкг/кг), мидазоламом (0,1 мг/кг), пропофолом (2 мг/кг) и рокурнием (0,6 мг/кг). После оротрахеальной интубации анестезию поддерживали с помощью севофлурана 2-3% (концентрация в конце выдоха), фентанила (1-2 мкг/кг/ч) и цизатракурия (1-2 мкг/кг/ч). Дозы этих препаратов автоматически корректировались аппаратом MT Monitor Technik для достижения уровня Narcotrend D2-E0.

В postanестетической палате трахеальную трубку извлекали после того, как пациентка могла поддерживать адекватную вентиляцию и выполнять указания врача. Внутривенную ПКА морфином начинали сразу после того, как пациентка была способна контролировать помпу, и прекращали через 48 ч после операции. Аппарат ПКА был запрограммирован на болюсное введение 1 мл морфина (1 мг/мл) «по требованию» с минимальными интервалами 5 мин и лимитом 10 мг/ч. Анестетики и другие потенциальные коаналгетики интраоперационно и в течение 48 ч после операции не назначались. Однако пациентки с очень интенсивной болью, которая неадекватно контролировалась ПКА морфином, могли выйти из исследования и получить дополнительную аналгезию.

Через 2, 6, 12, 24 и 48 ч после операции оценивали боль по ВАШ (0 — боли нет; 10 — наиболее интенсивная боль), кумулятивное потребление морфина, уровень седации, неблагоприятные события. Кроме того, определяли удовлетворенность пациенток обезболиванием

(0 — неудовлетворительно; 10 — наибольшее удовлетворение) и тяжесть побочных эффектов (тошноты/рвоты, зуда, тремора и седации). Побочные эффекты купировали по требованию пациенток. При тошноте и рвоте назначали ондансетрон 4 мг внутривенно.

Результаты

Скрининг прошли 80 пациенток, однако 1 больная была исключена вследствие массивного кровотечения во время операции. В итоге в исследование включили 79 женщин — 39 в группу парекоксиба и 40 в группу плацебо.

По исходным клинико-демографическим характеристикам (включая возраст, массу тела, и класс ASA), типу и длительности операции, а также по суммарной дозе фентанила группы статистически не различались.

Анализ потребления морфина показал, что пациентки, получавшие парекоксиб натрия 40 мг каждые 12 ч, потребовали значительно меньше морфина, чем больные, которым вводили плацебо, через 2, 6, 12, 24 и 48 ч после операции (p<0,05). По сравнению с группой плацебо в группе парекоксиба суммарные потребности в морфине были ниже примерно на 9% (табл.).

Интенсивность боли в покое и при движении была значительно ниже в группе парекоксиба по сравнению с группой плацебо во всех временных точках после операции (p<0,05) (рис.). Следовательно, парекоксиб натрия, назначаемый в комбинации с морфином, обеспечивал более эффективное облегчение послеоперационной боли по сравнению с применением одного морфина.

Общая удовлетворенность послеоперационного ведения боли в основной и контрольной группах составила 8,6 vs 6,8 соответственно, разница между группами статистически значимая (p<0,001).

Неблагоприятные события мониторировали на протяжении 48 ч после операции. В основной и контрольной группах регистрировались такие опиоид-индуцированные побочные эффекты, как тошнота (8 vs 15% соответственно), рвота (5 vs 10%), зуд (3 vs 5%) и седация (13 vs 20%) без статистически значимых различий между группами (p>0,05). Других серьезных побочных эффектов на протяжении исследования не наблюдали.

Выводы

Проведенное исследование показало, что парекоксиб обладает характеристиками, необходимыми для мультимодальной аналгезии. У пациенток онкогинекологического профиля, подвергающихся обширным хирургическим вмешательствам, периоперационная терапия с включением парекоксиба улучшает контроль послеоперационной боли и снижает потребность в опиоидах без повышения частоты или тяжести послеоперационных неблагоприятных событий.

Подготовил **Алексей Терещенко**

По материалам статьи: 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.

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. WUKDYN0215018

37

Таблица. Потребление морфина (мг) на протяжении операции			
Время, ч	Группа плацебо (n=40)	Группа парекоксиба (n=39)	p
2	4,13±0,45	3,81±0,35	0,01
6	19,60±2,15	16,20±1,49	<0,001
12	32,49±2,42	26,29±2,75	<0,001
24	49,97±4,53	41,72±2,70	<0,001
48	65,28±3,23	60,06±4,0	<0,001

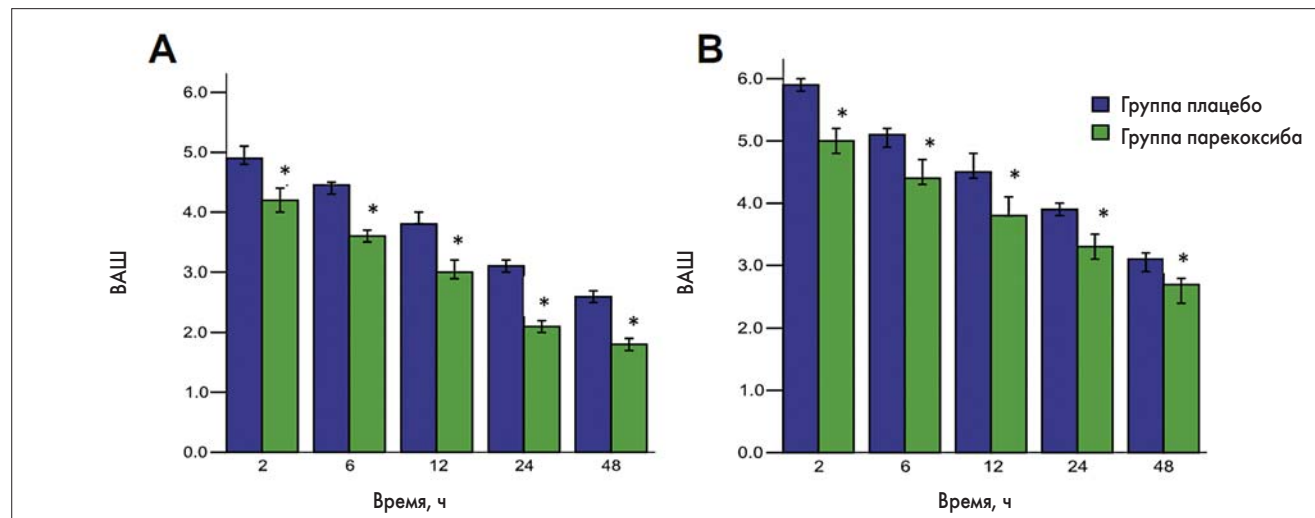


Рис. Средние оценки по ВАШ в покое (А) и при движении (Б) в двух группах терапии через 2, 6, 12, 24 и 48 ч после операции

Конгресс ASCO®

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ В ОНКОЛОГИИ

29 мая – 2 июня 2015 года в г. Чикаго состоялся 51-й ежегодный конгресс Американского общества клинической онкологии (ASCO), собравший более 40 тыс. участников. Результаты последних исследований рассматривались на сессиях, охватывающих все области онкологии. Большой интерес представляют события, по которым можно судить о тенденциях развития онкологии в ближайшем будущем.

ASCO запускает первое в истории клиническое исследование по изучению альтернативных способов лечения онкологических больных

Американское общество клинической онкологии анонсировало первое в истории клиническое исследование, посвященное изучению альтернативных подходов к лечению пациентов с распространенным раком, которым недостаточно стандартных вариантов терапии. Больным будут предлагать доступ к разным вариантам биологической терапии с целью собрать «реальные» данные о клинических исходах, токсичности и т.д., которые помогут лучше освоить использование этих препаратов вне показаний, утвержденных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

Проспективное нерандомизированное клиническое исследование TAPUR (Targeted Agent and Profiling Utilization Registry) призвано оценить безопасность и эффективность зарегистрированных таргетных противоопухолевых препаратов, а также упростить доступ пациентам, включенных в испытание, к такому лечению. В исследование будут включены пациенты с распространенными солидными опухолями разной локализации, множественной миеломой, В-клеточной неходжкинской лимфомой при наличии известных генетических вариантов заболевания, которые чувствительны к таргетной терапии либо могут быть потенциально чувствительными к ней.

Первичная конечная точка исследования TAPUR – объективный ответ опухоли на лечение. Выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, продолжительность лечения и связанные с терапией серьезные побочные эффекты также будут учитываться. Основные задачи исследования:

- создать регистр перспективных результатов лечения пациентов при применении зарегистрированных таргетных препаратов вне утвержденных целевых показаний (off-label);
- улучшить доступ больных к таргетной терапии, предоставить им возможность получать лечение вне утвержденных показаний;
- оценить побочные эффекты при назначении таргетных препаратов off-label;
- создать регистр перспективных коммерчески доступных тестов геномного профилирования опухолей, которые могут использоваться в клинической онкологии в обычном медицинском учреждении;
- определить процедуру согласования плана лечения, предложенного клиническим онкологом, с регистром, разработанным в исследовании.

Кроме того, планируется собрать и обобщить научные данные с целью разработки дальнейших гипотез и проведения последующих клинических исследований.

Исследование TAPUR не имеет аналогов, оно способно внести существенный вклад в понимание возможностей таргетной терапии и улучшение результатов лечения различных распространенных и редких видов опухолей.

Представлена первая версия аналитической платформы CancerLinQ™

На конгрессе ASCO была впервые представлена мировой медицинской обществу новаторская медицинская информационная технология – платформа CancerLinQ™. Ее разработчиком является

Институт качества Американского общества клинической онкологии (ASCO Institute for Quality). Инициаторами проекта выступили эксперты ASCO, исходя из потребностей реальной клинической практики.

CancerLinQ™ собирает в мощную базу данных сведения об онкологических пациентах, которые могут быть полезны в реальной клинической практике. Программа призвана собирать и учитывать данные миллионов онкологических больных, получающих лечение в США, включая практически каждый вид терапии, тип опухоли и ее геномный профиль.

Платформа CancerLinQ™ будет учитывать и анализировать большие объемы электронных данных в целях:

- обеспечения качества обратной связи в режиме реального времени: позволит практикующим врачам оценивать результаты лечения, сравнивать их на основе агрегированных отчетов качества, предлагать мгновенную обратную связь и рекомендации по улучшению ведения пациентов;
- помощи врачам в принятии клинических решений, выборе правильной терапии в нужное время для каждого пациента, основываясь на клинических рекомендациях и опыте ведения многих подобных больных;
- выявления новых, ранее неизвестных тенденций и закономерностей, которые могут улучшить лечение. Мощные аналитические инструменты, входящие в платформу CancerLinQ™, откроют новые, ранее неизвестные взаимосвязи между характеристиками больных, лечением и онкологическими исходами.

CancerLinQ™ призвана способствовать высококачественному, персонализированному лечению каждого онкологического пациента. Подробнее с программой можно ознакомиться на сайте www.cancerlinq.org.

Для практического использования доступен новый комплексный онкологический бизнес-справочник

ASCO предлагает новое, 6-е издание практических советов для онкологической практики (Practical Tips for the Oncology Practice) с удобными функциями поиска, помогающее произвести комплексный менеджмент ресурсов для онкологической практики.

Признавая все возрастающее бремя, с которым сталкивается онкологическая практика в современной системе здравоохранения, ASCO выпускает данный справочник, пополняя его новой информацией о программе страхового возмещения средств, классификациях МКБ-9, МКБ-10 и безопасном обращении с лекарственными препаратами в соответствии с принципами и требованиями современных регуляторных документов. Справочник состоит из 26 глав, содержащих новые руководства, подробные сведения, касающиеся рутинной онкологической практики, включая системы расчета и покрытия расходов на сопутствующие услуги, клинические испытания, лекарственные средства и многое другое. Шестая версия справочника будет доступна только в виде электронной книги. Новый электронный формат позволяет использовать расширенные функции поиска, чтобы легко найти и получить доступ к ключевой информации, и будет доступен для разных электронных устройств.

Источник: www.asco.org

Перевод с англ. Катерины Котенко



ЗМІСТ

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома.

Руководство Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN), 2015 г. 21-24

ОНКОЛОГІЯ

Конгресс ASCO: новые стратегии в онкологии 4

Эффективность неоадьювантной химиотерапии с последующей поддерживающей химиотерапией с включением бевацизумаба при неоперабельной серозной карциноме яичников высокой степени злокачественности: исследование «случай-контроль» 5

Винницкому областному онкологическому диспансеру – 70 лет 6-9

Национальный институт рака:

новые перспективы

А. Квиташвили, Е.А. Колесник 10-11

Современное лечение рака груди:

сберечь красоту, сохраняя жизнь

Й. Ярден, Г. Ренерт, С. Зуридда и др. 12-13

Метастатическая меланома: возможности лечения в Украине

А.И. Литус, С.И. Коровин, М.Н. Кукушкина 18

Комбинация кобиметиниба и вемурафениба помогает пациентам с распространенной меланомой избежать прогрессирования заболевания в течение 1 года

..... 19

Новости ASCO 20, 29

Вниманию специалистов 25

Обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом значительно улучшает выживаемость пациентов с хроническим лимфолейкозом: обновленные результаты исследования CLL11

..... 26-27

Новый препарат алектиниб способствует уменьшению размеров опухоли почти у половины пациентов с определенным типом рака легкого

..... 27

Онкодайджест 41

ОНКОХІРУРГІЯ

Quae medicamenta non sanat, ferrum sanat...

Современные тенденции развития абдоминальной онкохирургии

Joel Leroy, Michele Diana, Seong-Ho Kong и др. 14-17

Новый подход к удалению опухолевых тромбов нижней полой вены при почечно-клеточном раке

Д.В. Щукін 30

ОНКОГЕМАТОЛОГІЯ

Моноклональные антитела и иммуноцитохимические

методы в диагностике В-клеточных неходжкинских лимфом

Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, Т.С. Ивановская и др. 38-40

ОНКОУРОЛОГІЯ

Онкоурология-2015: через тернии к звездам

А.И. Ролевич, А. Дубровская, Е.М. Ухаль и др. 31-34

МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ПРОБЛЕМА

Мультимодальная аналгезия с включением парекоксиба у пациенток онкогинекологического профиля.

..... 3

Онкологічна патологія і остеопороз.

За матеріалами конференції

«Захворювання кістково-м'язової системи та вік»

В.В. Поворознюк, J. Konstantynowicz, A.P. Barbosa та ін. 28-29

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

История создания урологической школы Донбасса

П.С. Серняк 35-37

ПАМ'ЯТЬ

Его души коснулся свет.

Памяти академика Григория Бондаря 42

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.Ф. Глузман, д.м.н., професор, завідувач відділу імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», головний отоларинголог МОЗ України

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

О.О. Ковальов, д.м.н., професор, завідувач кафедри онкології ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

В.В. Корпачов, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

Н.В. Пасечнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

Л.Г. Розенфельд, д.м.н., професор, академік НАМН України

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

В.Ф. Чехун, д.м.н., професор, академік НАН України, директор Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

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	Свідоцтво KB №14880-3851P від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс: 37634
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Катерина Котенко	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул Анна Аксьонова	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	Контактні телефони:
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко Максим Маліков Ірина Лесько Наталія Дехтяр	Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова Інна Головка Зоя Маймескул Мирослава Табачук	Підписано до друку 30.06.2015 р. Замовлення № Наклад 12 000 прим.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Юридично підтверджений наклад.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Эффективность неоадьювантной химиотерапии с последующей поддерживающей химиотерапией с включением бевацизумаба при неоперабельной серозной карциноме яичников высокой степени злокачественности: исследование «случай-контроль»

M. Petrillo, I. Paris, G. Vizzielli, G. Amadio, F. Cosentino, V. Salutari, G. Scambia, A. Fagotti.

Целью данного исследования являлось сравнение токсичности, периоперативных результатов интервальной циторедуктивной операции и показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациенток с неоперабельной серозной карциномой яичников (СКЯ) высокой степени злокачественности поздней стадии, которые получали неоадьювантную химиотерапию (НХТ) с добавлением бевацизумаба или без него.

В исследование были включены 25 пациенток с неоперабельной СКЯ, которые проходили НХТ с добавлением бевацизумаба (1-я группа, случай), и 50 больных с неоперабельной СКЯ, которые проходили НХТ без добавления бевацизумаба (2-я группа, контроль). Сопоставление проводилось согласно изначальной оценке стадии заболевания, подтвержденной лапароскопически, и возрасту в соотношении 1:2 (случай-контроль).

Обе группы женщин прошли в среднем 4 курса НХТ перед проведением оперативного вмешательства (p=0,867), а среднее время между окончанием последнего курса НХТ и проведением операции составило 27 дней в обеих группах (p=0,547).

22 пациентки (88,0%) 1-й группы продемонстрировали полный/частичный радиологический ответ на терапию по сравнению с 36 больными из 2-й группы (72,3%; p=0,054). Больше число пациенток 1-й группы продемонстрировали полный серологический ответ (48 против 35,1%; p=0,041). При выполнении оперативного вмешательства полное удаление опухоли было проведено 20 больным из 1-й группы (80,0%) и 36 – из второй (72,3%; p=0,260).

Не было отмечено различий в хирургическом уровне сложности проводимой операции у пациенток обеих групп, в периоперационных результатах, частоте послеоперационных осложнений и частоте побочных эффектов химиотерапии. В 1-й группе был отмечен один летальный исход вследствие желудочно-кишечной перфорации. Первая группа продемонстрировала большую продолжительность ВБП, чем контрольная группа (18 мес по сравнению с 10 мес; p=0,001), а включение в протокол лечения бевацизумаба (отношение рисков 3,786; p=0,001) увеличивало безрецидивную выживаемость при мультивариантном анализе.

Включение бевацизумаба в протокол НХТ увеличивает безрецидивную выживаемость, при этом не влияет на безопасность проводимого хирургического вмешательства по удалению опухоли. Риск желудочно-кишечной перфорации у женщин с диффузными метастазами в кишечник должен быть оценен путем лапароскопического обследования перед назначением НХТ с включением бевацизумаба.



В Украине препарат Авастин зарегистрирован по таким показаниям:

- ◆ метастатический колоректальный рак (1-я, 2-я линии)*;
- ◆ распространенный эпителиальный рак яичников (1-я линия)*;
- ◆ первый рецидив эпителиального рака яичников, чувствительного к лечению препаратами платины; рак фаллопиевых труб и первичный рак брюшины*;
- ◆ метастатический рак молочной железы (1-я линия)*;
- ◆ распространенный нерезектабельный метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (1-я линия)*;
- ◆ распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак (1-я линия)*.

*Инструкция для медицинского применения иммунобиологического препарата Авастин® (приказ МЗ Украины № 205 от 15.03.2013).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26036187>



Винницкому областному онкологічному диспансеру —

70 лет

Медицинская общественность г. Винницы отметила семидесятилетний юбилей Винницкого областного клинического онкологического диспансера. Ведущие онкологи из разных регионов Украины и ближайшего зарубежья, ученые, практические врачи, организаторы здравоохранения, представители фармацевтических компаний приняли участие в юбилейной всеукраинской научно-практической конференции «Современные подходы в лечении онкологических больных», которая проходила 21-22 мая в здании Винницкой областной филармонии «Плеяда». В последний раз мероприятие такого масштаба проходило в г. Виннице в 1995 г., это был IX съезд онкологов Украины.



Не так много праздников в жизни онкологов, и этот — особенный. Юбилей Винницкого областного клинического онкологического диспансера — знаковое событие для медицинской общественности региона, для онкологов Украины. Люди, которые начинали организовывать онкологическую помощь населению семь десятилетий тому назад, в сложнейшее послевоенное время, — настоящие энтузиасты и подвижники. Их опыт, их усилия и заложенные ими традиции глубоко уважают последующие поколения винницких онкологов. О них, об усилиях и достижениях их последователей было сказано много теплых слов на церемонии открытия конференции.

«Искренне поздравляю всех, кто посвятил свою жизнь борьбе с наиболее опасным заболеванием современности. Без преувеличения, Винницкий областной клинический онкологический диспансер — одно из лучших медицинских учреждений Украины, которое известно высоким уровнем оказания помощи, проведением научных исследований», — подчеркнул в поздравительном письме глава Верховного Совета Украины Владимир Гройсман, а также выразил глубокую признательность винницким онкологам за их благородство и профессионализм.

Много слов благодарности в адрес онкологов прозвучало от руководства города и области, и что особенно приятно — слова подкреплялись реальными действиями, направленными на дальнейшее развитие учреждения. От Винницкой областной государственной администрации руководству

диспансера был вручен сертификат на 1,5 млн грн для приобретения современного видеокколоноскопа. От руководства города были выделены 2 млн грн на обеспечение таргетной терапией всех пациенток с HER2-положительным раком грудной железы (РГЖ), которые сейчас проходят лечение в онкологическом диспансере. Кроме того, согласно постановлению Кабинета Министров из государственного бюджета будут выделены 4,5 млн грн для создания здесь нового отделения лучевой терапии и приобретения гамма-терапевтического аппарата.

Главный онколог Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, профессор кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Валерий Чешук подчеркнул, что учреждение-юбиляр — это в первую очередь высокопрофессиональный коллектив, который известен своими традициями и достижениями, способен выполнять большие объемы работы и решать современные задачи, стараясь быть в авангарде онкологической службы Украины. «Хочу обратить внимание на показатели ранней диагностики визуальных локализаций рака — они здесь самые высокие для всей Украины.

Так, показатель выявления онкологической патологии I-II стадий достигает 97% для меланомы, 92,2% — для РГЖ, 83% — для опухолей ротовой полости и 35% — для опухолей глотки. Основной вектор современных реформ — возможность всем пациентам независимо от региона проживания иметь равные возможности оказания онкологической помощи, и Винницкий онкологический диспансер уверенно развивается в этом направлении», — заявил В. Чешук. Он также отметил, что проведение юбилейной конференции даст возможность не только обменяться накопленным опытом, но и провести ряд рабочих совещаний для принятия важных административных решений, которые помогут дальнейшему развитию учреждения.

Директор Департамента здравоохранения и курортов Винницкой областной государственной администрации Татьяна Бабий отметила, что Винницкая область одной из первых в Украине предприняла конкретные шаги в рамках глобальной реформы здравоохранения. За последние 3-4 года медицина области прошла сложный, но продуктивный путь. К настоящему времени при тесном сотрудничестве Департамента здравоохранения и онкологов в Винницкой области создана отработанная, четкая система оказания онкологической помощи, диспансеризации и ранней диагностики злокачественных новообразований. Онкологические больные требуют особого внимания, понимания и поддержки. Руководство области делает все возможное, чтобы помочь пациентам уменьшить бремя заболевания и связанные с ним расходы.

Глава профсоюза медицинских работников Винницкой области Иван Титарь от имени всех врачей, которые входят в профсоюз, поблагодарил винницких онкологов за профессиональную работу. Он также наградил почетными грамотами и денежными премиями лучших сотрудников Винницкого областного онкологического диспансера.

Ректор Винницкого государственного медицинского университета имени Н.И. Пирогова, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Мороз в своей поздравительной речи подчеркнул планетарное значение деятельности онкологов, которые самоотверженно борются с глобальной проблемой человечества. По его словам, благодаря специфике своей работы онкологи существенно отличаются от врачей всех других специальностей — это во многом подвижники, решившиеся на тяжелый и благородный труд.



Юбилейная конференция станет настоящим праздником для них, а также возможностью показать, что, несмотря на сложные времена, украинская медицина продолжает стремиться к прогрессу. Онкологи — одни из тех, кто утверждает добро, взаимопомощь и преданность своему пути как глобальные ценности человечества.

Сердечную благодарность онкологам за самоотверженный труд также выразил **генеральный директор ООО «Рош Украина» Деян Нешич**. «Несмотря на сложные времена, вы сохраняете высокий профессионализм и верность своему делу, свои душевные качества и способность к самопожертвованию. Пусть будущее принесет коллективу Винницкого областного онкологического диспансера только удачу во всех добрых начинаниях!» — сказал он.

Юбилейную конференцию посетила делегация польских специалистов. В состав делегации вошли специалисты из Свентокшиского центра онкологии, специализированной детской больницы воеводства им. Вл. Бушковского в г. Кельце, а также Польско-украинского медицинского общества им. Святого Лукаша. Такое внимание польских коллег не случайно: весной текущего года подписано соглашение о сотрудничестве между Винницким областным клиническим онкодиспансером и Свентокшиским центром онкологии — передовым профильным учреждением Польши, расположенном в г. Кельце. Цель подписания договора — укрепление партнерства в области онкологии, проведение совместных исследований, обмен специалистами, проведение стажировок и мастер-классов.



Глава делегации польских специалистов, **депутат городского совета г. Кельце пан Владимир Верес** поблагодарил за приглашение на конференцию, высоко оценил теплоту и гостеприимство винницких онкологов. По его словам, онкологическая патология — это вызов XXI века, а 70-летие деятельности диспансера — повод для гордости. Два года назад было создано Польско-украинское медицинское общество, которое сегодня активно работает. В рамках сотрудничества в г. Кельце проходят практику студенты из Украины, а некоторые украинские пациенты находятся на реабилитации в медицинских учреждениях города. В. Верес подчеркнул, что хотя польская система здравоохранения не идеальна, он надеется, что опыт Польши в реформировании здравоохранения пригодится соседям. В сложной ситуации, в которой находится Украина, здесь удастся поддерживать высокий уровень оказания медицинской помощи, достойно отвечать на все вызовы современности, и это производит глубокое впечатление. Не случайно гость из Польши завершил свое выступление призывом «Слава Украине!».

В эти дни винницкие онкологи принимали множество высоких гостей. Винницких онкологов тепло поздравили члены президиума конференции, **директор Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, академик НАН Украины Василий Чехун и директор Национального института рака, доктор медицинских наук Елена Колесник**, а также главные врачи онкологических диспансеров из разных регионов Украины. Прозвучало много искренних, прочувствованных слов, которыми могут обратиться друг к другу только коллеги, соратники, разделившие все тяготы и радости общей профессии.



От имени коллектива Винницкого областного клинического онкологического диспансера гостей поблагодарил **главный врач, глава правления Ассоциации онкологов Подолья, кандидат медицинских наук Владимир Анатольевич Шамрай**. Он отметил, что 70-летний юбилей и приуроченная к нему конференция — это волнующее и значимое событие для винницких онкологов, а разделить эту радость с коллегами особенно приятно. За 70 лет своей работы коллектив диспансера прошел тернистый путь становления, и сегодня это учреждение уверенно занимает свое место в ряду лучших. «Наш коллектив постоянно совершенствуется, тесно общается со специалистами лучших онкологических центров Украины и мира. Нам есть чем гордиться, у нас достаточно достижений, и я уверен, что в будущем — еще много новых побед. Я благодарен своим коллегам за поддержку и высокий профессионализм,

желаю всем участникам конференции плодотворного и увлекательного общения», — заявил он, а также выразил надежду, что онкологическая конференция в г. Виннице станет традиционной. В качестве приветственного подарка присутствующим церемонии открытия конференции завершило выступление фольклорного коллектива.



Об истории развития онкологии в Винницкой области рассказал **профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Винницкого национального**



медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук Борис Болюх. По его словам, организация онкологической помощи в регионе тесно связана с образованием самой Винницкой области, которая появилась на карте Украины в начале 30-х годов прошлого века, включив в себя часть ранее существовавшей Подольской губернии. В те времена в г. Виннице работал известный ученый и врач, профессор Николай Болярский, который в 1934 г. организовал на базе хирургического корпуса областной больницы им. Н.И. Пирогова первое онкологическое отделение. Отделение было рассчитано на 50 коек, там работали 4 врача-онколога. Много работ Н. Болярский посвятил разным вопросам онкологии, тесно сотрудничал с научной элитой того времени.

Во время Второй мировой войны здание, в котором размещалось онкологическое отделение, было разрушено, и отделение на несколько лет прекратило свою работу. Но в марте 1945 г. был издан приказ о создании онкологической службы Украины. В результате май 1945 г. ознаменовался и окончанием войны, и началом истории Винницкого областного онкологического диспансера — решение о его создании было принято руководством Винницкой области.

Первым помещением диспансера стали всего три комнаты в небольшом трехэтажном доме в центре г. Винницы, где в сложнейших условиях работали первый главный врач учреждения Давид Берман и несколько сотрудников. В 1946 г., после восстановления хирургического корпуса областной больницы им. Н.И. Пирогова, диспансер переместился в новое здание, где было создано клиническое онкологическое отделение на 40 коек; руководство города также выделило поблизости небольшое здание для поликлинического приема. Вдохновленные переменами, сотрудники диспансера организовали активную просветительскую работу среди населения. Это привело к быстрому росту числа обращений. В связи с этим уже в 1950 г. онкологический диспансер был переведен в другое здание, возможности поликлиники расширились до 50 приемов в день, коечный фонд увеличился до 50 коек. В это время штат диспансера состоял уже из 14 врачей и 26 медицинских сестер, была создана отдельная рентгенологическая служба, цитологическая лаборатория. Обновленный диспансер возглавил талантливый организатор Павел Вишневский, который много усилий вложил в развитие диспансера. Под его руководством учреждение разрасталось, увеличивался коечный фонд, создавались новые отделения.



Большое значение в развитии отрасли в целом сыграло создание в Винницкой области трех межрайонных онкологических диспансеров, которые просуществовали 25 лет.

В 1969 г. было построено отдельное здание для радиологического отделения; там же разместилось онкогинекологическое отделение на 40 коек. Летом 1976 г. Винницкому областному онкологическому диспансеру было передано новое здание, и на базе диспансера стал проводиться обучающий курс онкологии Винницкого медицинского института. В учреждении появились преподаватели, владеющие передовыми хирургическими методами, что резко повысило уровень онкологической помощи населению. Главным врачом диспансера в этот период был Иван Остапенко.

Потребности диспансера и пациентов возрастали, помещений не хватало. В связи с этим в 1978 г. на территории 4,8 гектара началось строительство нового здания онкологического диспансера, которое завершилось в 1981 г. Коечный фонд в новом диспансере увеличился до 350 коек, при нем работала поликлиника на 250 посещений в день. В диспансере в это время работало 617 сотрудников, включая 126 врачей, 13 из которых имели ученую степень кандидата медицинских наук. Были созданы новые отделения, внедрялись прогрессивные методы лечения. В 1991 г. главным врачом диспансера стал Владимир Заводюк, после него — Петр Одарченко (последний, как отметил докладчик, присутствует среди участников юбилейной конференции).

Высокий уровень онкологической помощи в Винницком онкологическом диспансере привел к тому, что в г. Виннице неоднократно проводились конференции всесоюзного, а позднее — всеукраинского масштаба. Значимая роль в развитии онкологии в регионе принадлежит Винницкому национальному медицинскому университету им. Н.И. Пирогова, где в 1968 г. был открыт курс онкологии, а в 1983 г. — кафедра онкологии. Сегодня Винницкий онкологический диспансер продолжает динамическое развитие, в том числе в области международного сотрудничества. Значимая заслуга в этом принадлежит нынешнему главному врачу.

В научной программе конференции прозвучали многочисленные доклады, отражающие самые разные аспекты развития онкологии. Были рассмотрены как диагностические, так и клинические аспекты, касающиеся рака груди, опухолей грудной и брюшной полости, мочеполовой системы, меланомы кожи, опухолей головы и шеи, актуальные вопросы анестезиологии и другие актуальные вопросы. Много внимания уделялось современным хирургическим подходам и новым возможностям таргетной терапии.

В частности, **главный внештатный гематолог МЗ Украины, заведующий отделом медицинской генетики ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук Сергей Клименко** рассказал о тестировании мутационного статуса гена BRAF при меланоме. Он напомнил, что длительное время прогресса в лечении этого заболевания не наблюдалось, а результаты были плачевными.

Продолжение на стр. 8.

Винницькому областному онкологічному диспансеру — 70 лет

Продолжение. Начало на стр. 6.



Открытие BRAF-мутации, лежащей в основе примерно 50% случаев развития меланомы, создание соответствующей таргетной терапии коренным образом изменили подходы к лечению этого заболевания. Эффективность терапии BRAF-ингибиторами отмечается только у больных, несущих мутацию гена BRAF, поэтому правильная идентификация таких пациентов имеет решающее значение.

Алгоритм определения мутационного статуса включает следующие шаги:

- планирование биологической терапии BRAF-ингибиторами;
- идентификация биологического образца для анализа;
- выделение ДНК;
- выявление мутационного статуса опухоли;
- интерпретация результатов исследования;
- информирование врача и пациента относительно возможности назначения терапии BRAF-ингибиторами.

Золотым стандартом диагностики считается прямое секвенирование ДНК — экономически доступный прямой метод, который определяет все виды мутаций гена BRAF. В то же время ПЦР-диагностика имеет более высокую аналитическую чувствительность. ПЦР дает возможность определить мутацию при наличии менее 5% опухолевых клеток в образце ткани — применение этого метода может стать решающим для таких образцов. Оценка, отбор и маркирование образца, из которого будет выделена ДНК для анализа, проводится патологом после окрашивания образца ткани опухоли, фиксированного формалином и парафином. Докладчик рассказал об опыте использования BRAF strip assay — современного метода, сертифицированного МЗ Украины. Тест основан на ПЦР-амплификации мутантных последовательностей в присутствии супрессоров нормальной аллели.

При меланомах с отсутствием мутации BRAF и невозможности применять BRAF-ингибитор можно рассматривать перспективы терапии ингибиторами c-KIT. К последним могут быть чувствительны меланомы слизистых и акральные меланомы с активирующими мутациями гена c-KIT, хотя эффективность ингибиторов c-KIT ограничена мутациями в определенных экзонах. Определение статуса c-KIT — следующий этап после подтвержденного отсутствия BRAF-мутации у пациентов с метастатической меланомой.



Возможностям лекарственной терапии поздних стадий меланомы кожи посвятила свое выступление **старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака, кандидат медицинских наук Мария Кукушкина**. Она напомнила присутствующим об истории создания и изучения ингибитора BRAF вемурафениба, эффективность которого была доказана в классическом исследовании III фазы BRIM-3. Как известно, в этом исследовании вемурафениб приводил к редукции первичной опухоли и метастазов любых локализаций у пациентов с наличием BRAF-мутации. Клинический ответ на вемурафениб был быстрым, наблюдалось быстрое и существенное улучшение качества жизни пациентов и увеличение

показателей выживаемости. Дальнейшие исследования направлены на дополнительное повышение эффективности терапии вемурафенибом и преодоление резистентности к нему. В попытке преодолеть резистентность к BRAF-ингибитору стали исследовать возможность добавления других таргетных препаратов, воздействующих на альтернативный путь передачи сигнала — в частности, ингибитора MEK. Исследовалась комбинация вемурафениба с кобиметинибом, которая приводила к объективному ответу в 68% случаев, против 44% при применении вемурафениба и плацебо вместо ингибитора MEK.

Важным направлением сегодня представляется развитие иммунотерапии меланомы, которая является иммунозависимым заболеванием. В настоящее время в качестве перспективной исследуется комбинация ипилимумаба с вемурафенибом у пациентов с метастатической меланомой и мутацией BRAF.



В рамках маммологической секции конференции рассматривались многие актуальные аспекты хирургического и консервативного лечения РГЖ. Об этапах становления терапии HER2-положительного РГЖ рассказал **главный маммолог г. Киева, заведующий отделением маммологии Киевского городского клинического онкологического центра Николай Аникусько**. Он напомнил коллегам, что в сентябре 2014 г. на конгрессе ESMO (г. Мадрид,



Испания) был представлен окончательный анализ общей выживаемости исследования III фазы CLEOPATRA. В этом исследовании достигнут беспрецедентный показатель общей выживаемости у больных HER2-положительным метастатическим РГЖ — 56,5 мес. Такой показатель был достигнут благодаря совместному применению двух таргетных препаратов: трастузумаба и пертузумаба, а также химиотерапии доцетакселом, что обеспечило преимущества по сравнению с терапией трастузумабом и доцетакселом. В это исследование были включены 808 женщин из 19 стран мира, ранее не получавших лечения. Представляя на конгрессе ESMO результаты исследования CLEOPATRA, доктор S.M. Swain заявила, что комбинация трастузумаба с пертузумабом должна стать новым стандартом первой линии терапии HER2-положительного метастатического РГЖ.

Н.Ф. Аникусько отметил, что появление таргетной терапии, блокирующей рецептор HER2, стало одним из прорывов в онкологии, а этапы становления анти-HER2-терапии отражают стадии эволюции показаний к ее применению. Первый этап развития таргетной терапии HER2-положительного РГЖ предполагал применение трастузумаба при наличии метастазов. Было показано, что трастузумаб безопасно комбинируется с химиотерапией, причем продолжение лечения трастузумабом возможно и после прогрессирования на схемах



первой линии, тоже включавших трастузумаб. Позднее была показана клиническая польза при применении трастузумаба в адьювантном режиме в комбинации с химиотерапией либо в монорежиме. В 2013 г. трастузумаб являлся единственным таргетным препаратом, разрешенным для применения в адьювантной терапии РГЖ. Следующим этапом эволюции таргетной терапии РГЖ стало применение трастузумаба в неоадьювантном режиме, позволив достигнуть полного патологического ответа (pCR) в 65,2% случаев. Быстрое достижение pCR при неоадьювантной терапии увеличивает безрецидивную и общую выживаемость. Эти данные послужили основой для изучения возможностей двойной блокады рецептора эпидермального фактора роста. Результаты последних исследований, в частности исследования CLEOPATRA, позволяют говорить о том, что за этим подходом будущее. Несмотря на достижения терапии РГЖ последних лет, значительному числу пациенток все еще угрожает риск развития рецидива, что стимулирует поиск новых решений для лечения таких больных.



Доклад «Иммуноконъюгаты: лиганднаправленная таргетная терапия или «волшебная пуля Пауля Эрлиха» представил **заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Алексей Ковалев**. Докладчик напомнил, что в начале XX века гениальный ученый Пауль Эрлих использовал определение «волшебная пуля», связывая прогресс в медицине с появлением препарата, способного находить и избирательно уничтожать причину заболевания. В онкологии образу «волшебной пули» наиболее точно соответствует новый класс препаратов — конъюгаты, объединившие потенциал моноклонального антитела и химиопрепарата.

Условиями для воздействия иммуноконъюгатов на опухоль являются: высокий уровень экспрессии рецептора (антигена) в клетке-мишени, интернализация рецептора внутри клетки после связывания с лигандом, высокая плотность лигандов, кровоснабжение опухоли, позволяющее доставить конъюгат к цели, а также расщепление конъюгата внутри клетки с высвобождением связанного токсина. Ввиду последнего большое внимание уделяется созданию специфического линкера, связывающего моноклональное тело и цитостатик. Линкер должен обеспечивать стойкость соединения в крови пациента и деградацию конъюгата только внутри клетки, чтобы исключить системную токсичность.

Появление конъюгата трастузумаба и высокотоксичного цитостатика мейтанзина T-DM1 (Кадсилы) стало важным шагом в эволюции подходов к терапии метастатического HER2-положительного РГЖ. Убедительные доказательства эффективности T-DM1 получены в исследовании III фазы EMILIA. Сегодня этот препарат рассматривают как возможность преодоления

резистентности к трастузумабу. В настоящее время конъюгат T-DM1 исследуется в третьей линии терапии метастатического РГЖ после прогрессирования на фоне терапии трастузумабом и лапатинибом, также изучаются возможности его применения в адъювантном и неоадъювантном режимах.

Каковы же будущие перспективы конъюгатов в онкологии? По мнению докладчика, класс иммуноконъюгатов будет развиваться, поскольку потребность в нем велика, а его представители, в том числе T-DM1, будут наиболее полезны при лечении заболеваний на ранних стадиях, при микрометастазах и при наличии минимальной остаточной болезни. Будут исследоваться возможности сочетания иммуноконъюгатов с другими препаратами. Исходя из современных научных данных, можно предположить, что комбинация пертузумаба и T-DM1 через несколько лет станет стандартом адъювантной терапии раннего HER2-положительного РГЖ. Профессор А. Ковалев завершил свое выступление цитатой известного ученого В. Fisher, обобщающей сказанное: «Успех T-DM1 может изменить всю концепцию терапии рака, выводя создание конъюгатов на первый план в клинической онкологии».



Сложностям и противоречиям в диагностике и лечении РГЖ посвятил свое выступление заведующий отделом химиотерапии Львовского государственного онкологического лечебно-диагностического центра, доцент Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, кандидат медицинских наук Ярослав Шпарик. Анализируя данные современных исследований, приводя конкретные клинические примеры из практики, он представил свой взгляд на особенности ведения пациенток с РГЖ.

Говоря о роли адекватной диагностики, докладчик отметил, что результат HER2+++ при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ), полученный из квалифицированной лаборатории, с высокой долей вероятности указывает на целесообразность терапии трастузумабом. Однако результат HER2++ требует дополнительного проведения FISH. Эффект от терапии лапатинибом изначально зависит от результатов FISH, а не ИГХ. При прогрессии заболевания следует стремиться к взятию биопсии из новых опухолевых очагов — изменение рецепторного статуса опухоли в этом случае наблюдается примерно у 20% больных. Упомянутые изменения могут затрагивать экспрессию рецепторов эстрогена, прогестерона, а также HER-2 и влияют на тактику лечения. Вместе с тем при достижении полной морфологической регрессии опухоли запланированная ранее тактика лечения не должна быть изменена в сторону отмены препаратов, а может быть только расширена (например, за счет добавления гормонотерапии). При HER2-положительном РГЖ показано назначение трастузумаба, возможно добавление гормональной терапии.

Докладчик отметил, что роль химиотерапии в лечении РГЖ несколько преувеличивается. Согласно статистике большинство больных РГЖ — это женщины в менопаузе, у которых, по данным ИГХ, опухоль гормоночувствительна. В качестве адъювантного лечения им достаточно гормонотерапии в течение 5-10 лет, и можно отказаться от химиотерапии. У женщин, не достигших менопаузы, в адъювантном режиме можно использовать тамоксифен, в том числе без угнетения функции яичников, либо ингибиторы ароматазы (с обязательной овариальной абляцией).

Беременность не является абсолютным противопоказанием к лекарственному лечению РГЖ — в частности, у беременных может использоваться химиотерапия. Для этой цели выбирают препараты, которые не проникают через плацентарный барьер (доксорубицин, паклитаксел), режим CMF в этом случае противопоказан. Химиотерапия у пациенток, которые планируют забеременеть после завершения лечения, должна сопровождаться приемом аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (в том числе при трижды негативных опухолях).

В качестве паллиативного лечения для большинства больных РГЖ (у которых не подтвержден HER2-положительный статус) достаточно применения гормональной терапии, используя последовательно несколько линий. Даже после того, как исчерпаны возможности паллиативной терапии тамоксифеном и ингибиторами

ароматазы, некоторые таргетные препараты могут преодолеть резистентность и продлить жизнь пациенток. Оптимальной группой для назначения таргетной терапии являются больные, у которых эффект предыдущих линий лечения был продолжительным.

Что касается неоадъювантной терапии — ее назначение возможно только после получения результатов ИГХ. Этот вид лечения наиболее целесообразен при HER2-положительном или трижды негативном подтипах РГЖ. Влияние на долгосрочную выживаемость имеет лишь полная морфологическая регрессия опухоли.

Принципы медикаментозного лечения РГЖ у мужчин сходны с таковыми у женщин. Часто это гормонозависимые опухоли с высокой чувствительностью к гормонотерапии, поэтому химиотерапию назначают только при подтвержденной гормонорезистентности. Ингибиторы ароматазы у мужчин любого возраста можно применять только после кастрации. В развитии РГЖ у мужчин выражено влияние мутации генов BRCA1/2.

После окончания лечения Национальная онкологическая сеть США (NCCN) рекомендует пациентам осмотр специалиста 1-4 раза в год и ежегодное проведение маммографии. Важно обучение больных в отношении лимфедемы. При лечении тамоксифеном (и при сохранности матки) показан ежегодный осмотр гинеколога, при лечении ингибиторами ароматазы — повышенное внимание к минеральной плотности костной ткани, профилактика остеопороза. При отсутствии клинических данных, позволяющих заподозрить рецидив или метастазы, дополнительные лабораторные и другие диагностические процедуры не оправданы, поскольку приводят только к лишним расходам и стрессу.



Возможности химиотерапии метастатического рака груди (мРГЖ) рассмотрела доцент кафедры онкологии и детской онкологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Динара Рыспаева. Целью терапии мРГЖ является максимальный контроль симптомов и предупреждение осложнений, связанных с опухолью, а также максимальное увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов. Комбинации, включающие антрациклины и таксаны, широко применяются в первой

терапии), капецитабин или винорельбин (II линия), винорельбин или капецитабин (III линия).

Монотерапия капецитабином может назначаться пациентам в первой линии при медленном прогрессировании заболевания, предпочитающим пероральную терапию, больным старшей возрастной группы с коморбидностью, после антрациклинов и таксанов в адъювантном режиме, если монотерапия может быть приемлемым вариантом. В целом капецитабин наиболее часто применяется в терапии пациентов с мРГЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны. Капецитабин в комбинации с доцетаксолом — стандарт терапии больных с быстро прогрессирующим заболеванием и/или метастазами во внутренние органы. Возможность модифицировать дозу при этом режиме позволяет контролировать токсичность. Это единственный режим химиотерапии, который достоверно увеличивает выживаемость пациенток по сравнению с химиотерапией доцетаксолом — классическим химиопрепаратом в лечении РГЖ.

В завершение Д. Рыспаева подчеркнула — новые препараты привели к увеличению выживаемости у больных мРГЖ с 18 мес в 1986 г. до 23,6 мес в 2001 г. И это не предел.



Главный онкогинеколог г. Киева, заведующая отделением гинекологии Киевского городского клинического онкологического центра, кандидат медицинских наук Елена Манжура рассмотрела тактику ведения больных с распространенным раком яичников (РЯ). Прогноз заболевания в целом неблагоприятный, он зависит от стадии заболевания, типа и размера опухоли и того, насколько полно опухоль удалена во время операции (достигнута ли резекция R0), а также от наличия отягощенной наследственности, возраста пациентки и общего состояния ее здоровья, времени выявления первичного РЯ или его рецидива. Наибольшую проблему для лечения представляет серьезная цистаденокарцинома яичников, для которой характерно быстрое, клинически невыраженное, агрессивное течение.

Подходы к лечению РЯ существенно отличаются в зависимости от стадии. При T1-3aN1M0 начинать лечение можно как с хирургического вмешательства, так и с неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ). При стадии T3cN0-1M0, обычно сопровождающейся асцитом, хирургическое лечение способствует ятрогенной диссеминации процесса. В этом случае лечение начинают с НАПХТ, повышающей резектабельность опухоли. В большинстве случаев в первой линии химиотерапии используется комбинация CAP (циклофосфамид, доксорубицин, карбоплатин), которая подтвердила свою эффективность. На протяжении лечения обязательно выполняется ряд диагностических процедур для оценки ответа по Response Evaluation Criteria. При развитии рецидива осуществляется переход на вторую (таксаны) и третью (гемцитабин, топотекан) линии терапии в режиме ПХТ.

Хирургический компонент является важнейшим прогностическим фактором успеха лечения — в том случае, если удастся достичь радикальности. При стадии процесса IIIc (T3c) лечение целесообразно начинать с НАПХТ именно с этой целью (достижение R0). Учитывая патогенез, разнонаправленность воздействия цитостатиков и таргетной терапии, целесообразно комбинированное применение ПХТ и таргетной терапии. Как показали исследования, ингибитор неоплазии безавацизумаб достоверно вызывает кальцинацию патологических очагов при РЯ. В гинекологическом отделении Киевского городского клинического онкологического центра за период с 2012 г. до настоящего времени таргетная терапия безавацизумабом была проведена 7 больным, количество курсов варьировало от 2 до 10. Все пациентки на данный момент завершили лечение и находятся под наблюдением.

Е.П. Манжура подчеркнула, что следует рассматривать возможность применения безавацизумаба при первично-метастатическом, рецидивном РЯ в первой линии ХТ именно при агрессивных формах и наличии негативных факторов прогноза. Применение безавацизумаба у практически безнадежных больных позволяло получать стабилизацию заболевания на период от 6 до 11 мес, а это очень хороший результат. Важно дать пациенту возможность права выбора, сообщая ему полную информацию о прогнозе и возможностях лечения. Ведь каждый месяц жизни очень ценен.

Подготовила Катерина Котенко



линии терапии и при операбельных формах в адъювантном и неоадъювантном режимах. Применение этих препаратов значительно снижает риск рецидива, но все равно у значительной части больных заболевание прогрессирует.

Согласно рекомендациям NCCN при прогрессировании на трех последовательных линиях или ECOG PS3 цитотоксическое лечение не показано, применяется только паллиативная симптоматическая терапия. При отсутствии признаков быстрого прогрессирования и угрожающих жизни висцеральных метастазов в рекомендациях Европейского общества клинической онкологии (ESMO) отдается предпочтение последовательному использованию цитостатиков в монорежимах, которые могут назначаться длительно до прогрессирования. Последовательность назначения препаратов не принципиальна, можно начинать с менее токсичного, заменяя его другим только после получения точных данных о прогрессировании. По рекомендациям Национального института здоровья Великобритании (NICE), у больных, которым не могут быть назначены антрациклины, препаратами выбора являются: доцетаксел (I линия

14 апреля министр здравоохранения Украины Александр Квиташвили подписал приказ о назначении доктора медицинских наук Елены Александровны Колесник на должность директора Национального института рака (НИР) и заключил с ней контракт сроком на 5 лет. Официальное представление нового директора коллективу НИР состоялось 17 апреля. Процедура выборов директора НИР оказалась беспрецедентно сложной и длительной и продолжалась с 24 февраля по 14 апреля. Весь этот период Е.А. Колесник временно выполняла обязанности руководителя института.

Национальный институт рака: новые перспективы

Напомним, 11 февраля предшествовавший директор НИР, профессор Игорь Борисович Щепотин, должен был покинуть занимаемую должность в связи с прекращением контракта, срок действия которого не был продлен. Это событие, как и подробности смены руководства НИР, вызвали активное обсуждение и широкий резонанс в прессе. Для назначения нового директора НИР министр здравоохранения Украины Александр Квиташвили предложил провести публичные выборы, что стало беспрецедентным явлением в истории института, а также новым шагом в практике Министерства здравоохранения (МЗ).

Согласно приказу МЗ Украины от 24.02.2015 г. № 17-О «Про проведення відкритого відбору кандидатів на посаду директора Національного інституту раку» была создана специальная избирательная комиссия. По результатам заседания комиссии, к участию в выборах были допущены 18 кандидатов. В рамках первого тура выборов членами комиссии путем рейтингового голосования были отобраны четыре претендента на должность директора. 3 апреля коллектив НИР встретился с этими кандидатами, которые представили свое видение дальнейшего пути развития учреждения. В этот же день состоялась процедура голосования среди сотрудников института.

Согласно официальной информации, поступившей от пресс-службы МЗ Украины, из 1070 сотрудников НИР в процедуре голосования приняли участие 688 человек, из них 472 поддержали кандидатуру нынешнего директора. Решительный перевес в количестве голосов позволил не только избрать директора, определив предпочтения коллектива института, но и подтвердить эффективность процедуры, предложенной МЗ. Столь тщательный подход к избранию нового директора НИР не случаен, ведь речь идет не просто о руководстве крупным медицинским центром: с 2009 года НИР выступает

в качестве ведущего центра, координирующего работу онкологической службы Украины. Руководить таким учреждением — огромная ответственность, которая под силу человеку, являющемуся не только опытным профессионалом, но также личностью, способной объединять людей.



Комментируя прецедент с выборами нового директора НИР, министр здравоохранения Украины Александр Квиташвили подчеркнул его значимость:

— Сегодня украинская медицина особенно нуждается в сильных лидерах в управлении и менеджменте, которые способны организовать специалистов и достичь реальных результатов. Именно такой

кадровой политики стремится достичь МЗ. Открытый конкурс на должность руководителя общенационального онкологического учреждения и открытый диалог специалистов должны заложить фундамент для создания в будущем новой процедуры публичного отбора кандидатов. Все это делается для привлечения в медицинскую отрасль профессионалов высочайшего уровня. Именно диалог с коллективом и профессиональным сообществом в обсуждении предложений и видения подходов к управлению должен стать практикой для всех учреждений в сфере здравоохранения. Открытость и профессионализм сегодня крайне необходимы при назначении на ключевые должности в здравоохранении Украины. Важнейшие критерии отбора претендентов на должность руководителя НИР — это четкая и понятная программа развития, консолидация коллектива и видение эффективного развития онкологической службы Украины.



«Сегодня Украине необходимо формирование единого онкологического пространства»



Более трех месяцев украинская общественность с пристальным вниманием наблюдала за процедурой смены руководства НИР. Как поменяется работа онкологического учреждения национального масштаба, что принесут эти изменения самому институту и онкологической службе в целом?

Новости ценны из первоисточника. О нынешней позиции НИР и своем

видении дальнейших стратегий его развития нашему корреспонденту рассказала директор НИР, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник.

Елена Александровна, примите поздравление в связи с назначением на должность директора НИР. Что побудило Вас принять на себя такую ответственность?

— В первую очередь переживания за судьбу института в целом, ведь фактически вся моя профессиональная жизнь прожита здесь, а это целых 28 лет. За годы работы сформировалось видение того, как помочь НИР эффективно развиваться, становясь современным научным центром, где своевременно внедряются новые технологии и научные достижения, а условия пребывания пациентов приближаются к таковым в ведущих зарубежных клиниках. Очень хочется сделать максимум для учреждения и сотрудников. Очень хочется приложить все усилия для того, чтобы уменьшить стресс, испытываемый нашими пациентами от пребывания в НИР, чтобы люди нам верили и чувствовали поддержку.

Но решающим фактором, который помог решиться на эту огромную ответственность, стала поддержка коллег и друзей, убедивших меня, что это пойдет на пользу нашему общему делу. К сожалению, совсем недавно

ушли из жизни двое из них — Валентин Леонидович Ганул и Людмила Ивановна Воробьева — это большая потеря для НИР, для украинской онкологии в целом. Всегда очень печально, когда уходят из жизни учителя. Но должны оставаться люди, которые продолжают их дело. И моя задача как руководителя — создать условия для эффективной работы и профессионального совершенствования молодых специалистов.

Как проходили выборы директора НИР?

— Процедура выборов была сложной. Конечно, все волновались. По инициативе министра здравоохранения Александра Квиташвили процедура выборов была открытой, и решающее слово оставалось за сотрудниками нашего института. Вначале отбор кандидатов проводился на уровне МЗ Украины. В оговоренный период времени все желающие выдвинуть свою кандидатуру на должность директора НИР могли подать свои документы, причем список исходных требований был достаточно демократичным. В итоге экспертная комиссия выбрала восемнадцать претендентов, среди которых были представители из разных учреждений. Это были онкологи, хирурги, администраторы здравоохранения — специалисты с большим профессиональным опытом. Впоследствии все претенденты на должность директора выступили перед экспертной комиссией, изложили свое видение стратегий дальнейшего развития НИР и украинской онкологии в целом. По итогам первого тура были выбраны четыре кандидата.

Второй тур проходил в НИР, и поскольку аналогов такого явления в нашем учреждении не было, процедуру выборов пришлось разрабатывать фактически с нуля. Вначале предполагалось, что в голосовании будет участвовать исключительно врачебный коллектив, но медсестры тоже захотели принять в нем участие. В итоге в выборах участвовало большинство сотрудников нашего

института. Отделом кадров были составлены списки голосования, сформирована избирательная комиссия. От каждого кандидата присутствовали наблюдатели, которые следили за правильностью соблюдения процедуры голосования и подсчетом голосов. Использовались бюллетени закрытого голосования, что позволило избирателям сохранить анонимность и свободно выражать свою позицию. После голосования проводился открытый подсчет голосов, при этом присутствовали представители МЗ Украины, пресса. Хочу отметить, что открытая процедура была воспринята положительно, вызвала энтузиазм у коллектива.

Получив по итогам голосования почти 70% доверия своих коллег, я ощущаю очень большую ответственность перед сотрудниками института. Не все так быстро получается, как хотелось бы, приходится приобретать новый опыт, но я ощущаю большую поддержку. Ведь в НИР много инициативных специалистов, которые стремятся поменять ситуацию к лучшему, заинтересованы в развитии учреждения. Общими усилиями, я уверена, у нас все получится.

До избрания на должность директора НИР Ваша профессиональная деятельность была связана с научно-исследовательским отделением опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства. Расскажите о деятельности отделения и Ваших научных интересах.

— Как известно, значительная часть деятельности НИР заключается в научно-исследовательской работе — это разработка новых методов лечения, адаптация для Украины зарубежных методов и технологий и т.д. В целом разные отделы НИР сейчас разрабатывают 17 научных тем, одна из них выполняется нашим отделом, в котором занимаются разработкой новых направлений в лечении различных опухолей брюшной полости,

поджелудочной железы, колоректального рака и рака желудка, метастатического рака печени. Каждый сотрудник отделения несет ответственность за определенный участок научной работы, развивается в определенной области. В рамках научной темы совершенствуются как хирургические методики, так и методы диагностики. В частности, в сотрудничестве с лабораторией цитологии мы активно изучаем проблему канцероматоза брюшной полости. Ведутся исследования, посвященные комбинированному лечению рака прямой кишки, метастазов печени, опухолей забрюшинного пространства.

Конечно, то, что мы сегодня можем сделать, — лишь маленькие кирпичики в решении огромной проблемы, связанной с лечением опухолей различных локализаций. Но даже незначительный вклад в решение одной из поставленных перед нами проблем может обеспечить значительные преимущества в лечении и выживаемости для конкретных пациентов.

Сегодня, помимо деятельности директора, продолжаю оперировать и заниматься научной работой, которая преимущественно касается колопроктологии. Каждый день, с 7 до 9 утра, нахожусь в отделении, принимая пациентов.

Каково Ваше видение стратегии развития НИР? Какие шаги могут и должны быть предприняты уже сегодня?

— Сегодня важно создание в Украине единого онкологического пространства. Под этим я подразумеваю объединение усилий разных учреждений для проведения совместных исследований, внедрения новых методов лечения и улучшения оказания помощи онкологическим больным. Так, буквально на расстоянии 100 м от НИР расположен Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии (ИЭПОР) им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, однако в последние годы наше сотрудничество с ним было крайне слабым. Большие перспективы также открывает сотрудничество с другими научно-исследовательскими учреждениями в структуре Национальной академии медицинских наук Украины.

Бюджетного финансирования сейчас не хватает в любой сфере медицины, а онкология к тому же наиболее затратна. Сегодня важен поиск новых источников финансирования, в первую очередь зарубежных грантов. Существует много реальных возможностей, которые ранее по тем или иным причинам не использовались. Так, совместное использование ресурсов разными учреждениями — это важное стратегическое решение, открывающее перед нами новые возможности, перспективы для получения грантов на исследования и условия для профессионального роста молодых ученых в пределах Украины.

Мы уже сделали определенные шаги в развитии сотрудничества с ИЭПОР и сейчас планируем несколько научных направлений, которые будем разрабатывать совместными усилиями. Мы рассчитываем, что создание единого онкологического пространства позволит быстрее внедрять в клиническую практику имеющиеся сегодня и будущие научные разработки, а наработки отдельных специалистов будут оперативно изучены, а в случае подтверждения их эффективности — оформлены методически для более широкого применения.

Еще одна важная перспектива на ближайшее будущее — это автоматизация системы учета в НИР, начиная от поликлинического приема. Необходимо разработать единую компьютерную сеть, совершенствовать ее, чтобы была возможность повысить эффективность нашей работы. Это важно по многим параметрам. Помимо улучшения коммуникации внутри структуры НИР, всеобщая компьютеризация позволит поднять на новый уровень ведение Национального канцер-регистра, существование которого очень важно, в том числе для перехода на страховую медицину.

Остаются крайне актуальными проблемы развития ранней диагностики и профилактического скрининга онкологических заболеваний, в частности визуальных форм рака. НИР и ранее занимался этими вопросами — все мы помним, как профессор Л.И. Воробьева прилагала большие усилия для развития скрининга рака шейки матки. Но если говорить об Украине в целом — остается большое поле для деятельности. Необходимо внедрять программы ранней диагностики на уровне всей страны, ведь чем ранее выявлено заболевание, тем больше возможностей для его лечения и возвращения пациента к полноценной здоровой жизни. Это очень серьезная проблема и для больного, и для врача, когда пациенты обращаются за помощью уже с запущенными стадиями заболевания. Их очень тяжело лечить, 5-летняя выживаемость невысока. Изменить эту ситуацию может только развитие ранней диагностики.

Директор НИР: моменты биографии

Елена Александровна Колесник окончила Одесский медицинский институт им. Н.И. Пирогова в 1983 г. Три года работала хирургом общей практики в районной больнице (г. Новая Каховка, Херсонская обл.). В 1986 г. поступила в клиническую ординатуру, а затем и в аспирантуру в НИР (в те годы — Киевский научно-исследовательский рентген-радиологический и онкологический институт МЗ УССР). С тех пор, вот уже 28 лет, работает в научно-исследовательском отделении опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства НИР.

Заслуженный врач Украины с 2009 г., хирург-онколог высшей категории, доктор медицинских наук. Тема докторской диссертации: «Злокачественные неэпителиальные опухоли толстой кишки». Основные направления научных и практических исследований: хирургическое и комбинированное лечение опухолей желудочно-кишечного тракта; эксперт по проблемам лечения колоректального рака и гастроинтестинальных опухолей. Автор 343 научных работ, 24 патентов, 4 монографий.

Относительно внедрения программы ранней диагностики в общенациональном масштабе — насколько выполнимой в современных условиях кажется эта идея?

— Как показывает практика, во многих регионах уже готовы к подобной работе. Не так давно, во время визита в Луцкий онкологический диспансер, меня поразила активность сотрудников и их наработки: множество разных брошюр для пациентов, информирующих о значимости и методах ранней диагностики. Сотрудники диспансера выезжают в районные больницы Волынской области, обучают фельдшеров и акушеров правильной методике взятия мазков из шейки матки. Люди хотят работать, важно их объединить в общей программе. Именно в этом я вижу значимое направление работы НИР, его объединяющую роль. Нам нужно приложить все усилия для того, чтобы создать в Украине реально взаимосвязанную сеть онкологических учреждений, наладить обмен информацией, создать возможности для специалистов из разных регионов Украины оперативно получать консультации онлайн, обмениваться опытом. Несмотря на то что координирующая роль НИР исходно прописана в документах, сегодня институт несколько оторван от других учреждений, единое онкологическое пространство не функционирует. Наша задача это изменить и вывести уровень онкологической помощи на европейский уровень.

Кроме того, НИР должен обеспечивать информирование населения о возможностях профилактики и ранней диагностики. На государственном уровне важно обеспечение постоянной социальной рекламы — надо нацеливать общество на профилактику и раннюю диагностику. К сожалению, у нас сегодня о вреде курения говорит только пачка сигарет. А ведь курение — один из серьезнейших доказанных факторов риска развития онкологических заболеваний. Выигрыш от этих мер обязательно будет, хотя и не сразу — лет через пять-десять.

Расскажите о специфике работы НИР в связи с военными действиями.

— Мы обеспечиваем медицинскую помощь онкологическим пациентам из Донецкого и Луганского регионов, их количество возросло в два раза по сравнению с этим же периодом в прошлом году. Жители указанных областей могут обращаться к нам и получать лечение на тех же правах, как и жители Киева, и мы стараемся обеспечить их всем, чем можем.

Кроме того, у нас действует программа по бесплатному обследованию лиц, получивших ранения в АТО. Мы имеем квоту на обследование участников боевых действий с использованием высокотехнологических методов, находящихся в распоряжении НИР (МРТ- и КТ-диагностика).

Конечно, сложившаяся в Украине ситуация накладывает свои ограничения, создает новые сложности. Государственное финансирование ограничено; строительство радиологического корпуса НИР заморожено в связи с отсутствием средств. В ряде вопросов приходится рассчитывать на помощь благотворительных организаций и фондов, которые оказывают нам неоценимую поддержку. Мы делаем все, что можем в данных условиях.

Если говорить о развитии украинской онкологии в глобальном масштабе — что, на Ваш взгляд, наиболее важно?

— В целом развитие онкологии сегодня невозможно без внедрения новых технологий. Речь идет не только о новых технологиях в хирургии, например о малоинвазивных хирургических вмешательствах, а прежде всего о современной лабораторной диагностике, без внедрения и развития которой сегодня невозможно адекватное лечение рака. Современная молекулярно-генетическая диагностика должна быть качественной и более доступной. От нее напрямую зависит другой важный аспект развития современной онкологии — персонализация лечения. И конечно, важна разработка и своевременное внедрение в клиническую практику современных

противоопухолевых вакцин, нанотехнологий и т.д. Многие перспективные наработки в нашей стране уже существуют, но пока практически не используются. Их внедрение — важная задача ближайшего будущего, и оно окупится, в этом есть уверенность. И для этого, повторю, важно формирование единого онкологического пространства, оперативный обмен опытом.

На чем бы Вы хотели акцентировать внимание своих коллег и наших читателей?

— Мне бы хотелось обратить внимание на отношение к пациентам. Онкологические больные — особая категория пациентов, и к ним нужно особое отношение. Важно искать индивидуальный подход к каждому, ведь мы часто встречаем больных, которые не хотят ничего знать о своем заболевании, не хотят прилагать усилия для выздоровления и т.д. Необходимо до последнего бороться за каждого пациента — даже в сложных случаях адекватное лечение может существенно продлить жизнь, улучшить ее качество. Некоторые онкологи в силу неопытности отказывают пациентам в лечении, называя случай некурабельным, хотя могли бы перенаправить их к другим специалистам. Каждый отказ в лечении вызывает сильные отрицательные чувства, снижает доверие общества к медицине в целом. Важно человеческое отношение к каждому конкретному пациенту.

В силу целого ряда причин онкологу приходится совмещать в своей работе много функций. Конечно, очень важно обеспечение адекватной психологической помощи онкологическим больным. К сожалению, в НИР сегодня психологическая служба на должном уровне существует только в детском отделении, там психологи работают на постоянной основе. Текущие ресурсы не позволяют нам внедрить психологическую службу во всех отделениях учреждения. Сегодня в этой области важна роль волонтеров, в качестве которых могут выступать, например, молодые врачи, начинающие медицинские психологи. Хочу подчеркнуть — мы с радостью рассмотрим все предложения о волонтерской помощи: все желающие заниматься психологической поддержкой наших пациентов могут обращаться к главному врачу, заведующим отделениями, непосредственно в приемную директора. Сегодня, в непростых условиях, в которых находится наша страна, роль волонтерской помощи и поддержки благотворительных организаций особенно велика.

Сегодня много говорится о реформах здравоохранения. По данным пресс-службы МЗ Украины, пакет законов, изменяющих финансирование системы здравоохранения Украины, уже подготовлен. Предполагается, что с 2016 г. медицина в нашей стране официально станет платной, при наличии социального пакета для малообеспеченных граждан. Как готовится НИР к реформе?

— Мы активно заняты как подготовкой к реформе в целом, так и некоторыми внутренними изменениями в работе НИР. В частности, готовим изменения в устав НИР, направленные на то, чтобы сделать работу учреждения максимально прозрачной (в том числе в отношении всех финансовых вопросов). Готовится соответствующий пакет документов в МЗ Украины. Изменения ожидаются уже в ближайшем будущем, и мы обязательно будем о них информировать.

Онкология сегодня — одна из наиболее прогрессивных отраслей украинской медицины. Не удивительно, что назначение директора НИР также носило прогрессивный характер. Остается рассчитывать на то, что под женским руководством НИР приобретет более гуманный облик, а серьезная поддержка нового руководителя со стороны коллектива позволит учреждению работать максимально эффективно, без существенных внутренних противоречий.

Подготовила Катерина Котенко



Современное лечение рака груди: сберечь красоту, сохраняя жизнь

24-25 апреля в г. Киеве состоялась маммологическая конференция «Современные аспекты лечения рака молочной железы. Что нужно и чего не нужно делать». В ней приняли участие известные в мире эксперты в области онкопластической и реконструктивной хирургии молочной железы, клинической и радиационной онкологии, а также около 200 специалистов из разных регионов Украины. Организаторами конференции выступили Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца и онкологическая клиника ЛІСОД.



Председатель научно-технического комитета Израильской ассоциации по борьбе с раком (ICA), сотрудник отдела молекулярной клеточной биологии Института Вейцмана (г. Реховот, Израиль) Йозев Ярден открыл научную программу конференции выступлением «Рак молочной железы — прошлое, настоящее и будущее». Он рассказал об эволюции взглядов на онкологические заболевания в целом и рак груди в част-

ности, особое внимание обратив на ряд ключевых открытий. Так, в 2000 году D. Hanahan, R. Weinberg окончательно сформулировали 7 признаков рака: наличие воспалительного микроокружения, нечувствительность к ингибиторам роста клеток, самодостаточность в отношении сигналов роста, безграничный репликативный потенциал, собственный ангиогенез, подавление апоптоза, способность к инвазии в ткани и метастазированию. Сегодня рак рассматривают как заболевание, связанное с геномом. Известно, что рак грудной железы (РГЖ) — гетерогенное заболевание. Генетические различия между опухолями хорошо изучены, выделены подтипы РГЖ, определены специфические молекулярные мишени и разработаны препараты для целенаправленного воздействия. Сегодня существуют две основные стратегии таргетной терапии: использование ингибиторов киназ (характеризуются малой молекулярной массой, внутриклеточным воздействием, узкой или более широкой специфичностью, низкой стоимостью, быстрым развитием у пациента резистентности к терапии) и моноклональных антител (характеризуются значительной молекулярной массой, внеклеточным воздействием, абсолютной специфичностью, медленным развитием у пациента резистентности). Несмотря на то что опухолевые клетки содержат многочисленные генетические аномалии, их рост и выживание часто связаны с инактивацией одного онкогена. Этот феномен, получивший название «онкогенная зависимость», стал основанием таргетной терапии.

Важной вехой в лечении РГЖ, в том числе воспалительного подтипа, стала попытка сочетать два вида моноклональных антител. Воспалительный тип РГЖ — агрессивный тип заболевания, который составляет 1-6% всех случаев РГЖ и сопровождается симптомами, напоминающими воспалительный процесс. Этот тип заболевания часто не определяется посредством УЗИ и маммографии, характеризуется быстрым развитием, кожными изменениями, вовлечением соска. В исследовании II фазы NEOSPHERE, где впервые применялось двойное таргетное воздействие, принимали участие пациенты с воспалительным, местнораспространенным или ранним HER2-положительным РГЖ. Было отмечено, что применение пертузумаба и трастузумаба в сочетании с доцетакселом в неoadъювантной терапии увеличивало частоту полной морфологической ремиссии до 45,8%, то есть почти в два раза больше, чем в группе, получавшей только трастузумаб и доцетаксел. В свою очередь, применение комбинации пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом не было связано с существенным увеличением побочных эффектов или кардиологического риска. В последующем эффективность такого подхода была подтверждена в исследовании CLEOPATRA.

Сегодня в качестве перспективных мишеней для поиска путей терапевтического воздействия рассматриваются:

- RAS и p53 — мутации в этих генах встречаются более чем в 75% случаев опухолей человека, но оба эти онкогена тяжело поддаются воздействию;
- микро-метастазы, которые не выявляются с помощью любых технологий визуализации, но остаются наиболее опасными для пациентов, завершивших лечение;
- опухолевая гетерогенность — как внутри самой опухоли, так и между опухолью и отдаленными метастазами, которая обуславливает резистентность к лечению и распространение опухоли по телу.

Дискуссия:
профессор Роберт Леонард,
в президиуме конференции —
профессор Иван Смоланка
и Цви Бернштейн (Израиль)



По мнению докладчика, дальнейшая эволюция подходов к лечению РГЖ связана с генетическими исследованиями. В настоящее время исследуются хромосомные aberrации и другие генетические нарушения в опухолевых клетках. Показано, что эволюционные ветви 65% соматических мутаций не распространяются на любые виды злокачественных опухолей.



Директор Национального израильского центра по наблюдению и контролю онкологических заболеваний (NICCC), руководитель департамента общественной медицины и эпидемиологии медицинского центра Кармель (г. Хайфа, Израиль), профессор Гад Ренерт представил доклад «Врожденная и приобретенная генетическая патология в развитии рака молочной железы». По его словам, ге-

нетические исследования сегодня играют основную роль в контроле онкологических заболеваний. Определение герминогенных мутаций, обуславливающих возникновение «семейного» рака, позволяет выделить и контролировать группы риска. Известно, что в истории семейного РГЖ играют роль мутации в генах BRCA1 и 2 (наиболее распространенные), а также TP53, PTEN, ATM, CHEK2, BRIP1, PALB2, CASP5, WGSANPs; существуют и другие семейные факторы риска, связанные с окружающей средой и еще не изученными генетическими аномалиями. Частота мутаций отличается среди разных этнических групп. Например, среди общей популяции евреев-Ашкенази частота мутаций в генах BRCA1 и 2 достигает 2,5%, среди женщин, больных РГЖ, — 10%, среди женщин молодого возраста — 20%. В исследовании E.M. Jonh и соавт. (2007) показано, что среди женщин, у которых в семье отмечались случаи раннего (до 65 лет) развития РГЖ, у евреев-Ашкенази частота мутации BRCA1 достигала 88%, у испанок — 24% и не обнаруживалась вообще среди женщин некоторых других этнических групп, включенных в исследование. Сегодня изучен целый ряд разного рода мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 (делеции и др.), наблюдающихся среди лиц еврейской национальности и варьирующих в зависимости от региона проживания.

По словам докладчика, профиль экспрессии генов позволяет сделать прогноз для пациента с большой степенью вероятности. J. Cuzick, M. Dowsett, C. Wale и соавт. сообщили о прогностической ценности шкалы IHC4, которая учитывает влияние рецепторов эстрогена, прогестерона, HER2 и Ki67 на риск развития отдаленных метастазов.

Классификатор PAM использует 50 генов для идентификации внутренних подтипов РГЖ (с использованием ПЦР в режиме реального времени на РНК, выделенных из фиксированных в парафине образцов ткани). В качестве сопровождающей прогностической модели используется ROR-S (Risk of relapse score), позволяющая определить уровень риска рецидива в течение 10 лет.

В то же время соматические мутации диктуют особенности лечения и определяют прогноз. Сегодня изучается роль соматических мутаций в гене HER2 при РГЖ и их ингибирующее воздействие на терапию. Исследования

в области фармакогенетики помогают идентифицировать эффективное лечение и снизить риск побочных явлений.



Вице-президент Евразийского общества по борьбе с заболеваниями молочной железы (EURAMA), директор школы интегрированной диагностики и хирургии груди (г. Милан, Италия), профессор Стефано Зуррида рассказал о перспективах борьбы с РГЖ и деятельности EURAMA. Сегодня важны такие направления, как первичная профилактика, ранняя диагностика РГЖ (прежде всего повышение эффективности и целенаправленности), а также обеспечение более высокого качества жизни пациентов за счет менее агрессивного лечения. В связи с расширением возможностей консервативного лечения, особенно важно определить минимальный необходимый объем хирургического вмешательства, избегая калечащих операций. В последнем случае велика роль биопсии сигнального лимфоузла.

Результаты современных исследований позволяют утверждать, что неoadъювантная гормонотерапия у пациенток в постменопаузе с мало агрессивным гормоночувствительным РГЖ дает такие же результаты, как и неoadъювантная химиотерапия, но сопровождается меньшим риском побочных эффектов. Химиотерапия — как адъювантная, так и неoadъювантная, эффективна в тех случаях, когда дается всем блоком. В некоторых случаях даже при местнораспространенных опухолях при неoadъювантной химиотерапии возможно проведение органосохраняющей операции.

По мнению докладчика, будущие перспективы лечения РГЖ — отсутствие операции за счет биологической терапии, а также обеспечение высокого уровня профилактики. Предполагается, что опухоли с большим содержанием стволовых опухолевых клеток имеют более высокий метастатический потенциал. В настоящее время проводится поиск гистологических маркеров, характерных для этих клеток, для того, чтобы воздействовать на них новыми препаратами.

EURAMA активно поделится своим опытом с хирургами, онкохирургами, радиологами и другими специалистами с целью повышения качества оказания помощи больным РГЖ. В странах Западной Европы частота успешного лечения РГЖ составляет 75-80%, в Восточной Европе этот показатель немного меньше — около 40-45%. Основная задача EURAMA — улучшить коммуникацию и обеспечить сотрудничество между экспертами для более интенсивного изучения РГЖ и оптимизации его лечения в мире.

Руководитель отделения пластической и реконструктивной хирургии больницы Guy's and St. Thomas' Hospital (г. Лондон, Великобритания) Жиан Фархад в докладе «Что такое настоящий маммологический центр?» рассказал о современных подходах к организации терапии РГЖ. По его словам, создание специализированных маммологических центров позволяет оптимизировать лечение больных РГЖ и является важным организационным шагом. Такой центр должен сочетать в себе как онкохирургическое, так и реконструктивное



направления работы. На это указывают критерии, разработанные Европейским обществом специалистов по раку грудной железы (EUSOMA). Так, в составе специализированного маммологического центра должно быть как минимум два хирурга-маммолога. Все хирурги должны быть специально обучены хирургии грудной железы и посвящать как минимум 50% рабочего времени проблеме заболеваний грудной железы. В штате центра необходимо наличие одного или двух пластических хирургов, специализирующихся конкретно на реконструкции грудной железы. Общая команда специалистов центра должна включать радиолога, патолога, медицинского онколога, хирурга/онкопластического хирурга, онколога-радиолога и младший медицинский персонал.

Согласно рекомендациям Швейцарской онкологической лиги пластический хирург должен в обязательном порядке присутствовать изначально при обсуждении плана лечения пациента в составе группы специалистов маммологического центра. Таким образом, разработка плана лечения исходно учитывает возможности дальнейшей реконструкции — либо одномоментной, либо отсроченной. Завершая свое выступление, Ж. Фархад подчеркнул, что за рубежом маммологические центры проходят процедуру регистрации и валидации с учетом указанных выше требований.



Радиационный онколог, почетный консультант больницы Oncologist Sherwood Forest Hospitals NHS Foundation Trust (г. Ноттингем, Великобритания) Девид Морган представил доклад «Кому, когда и что делать с аксиллярными лимфоузлами?». По его словам, сегодня биопсия сторожевого лимфоузла в подмышечной области является стандартным явлением при хирургическом лечении РГЖ. В случае выявления в лимфоузле

очага менее 0,2 мм говорят об изолированных опухолевых клетках, при очаге размерами до 2 мм — о микрометастазе, более 2 мм — макростазе в лимфатический узел.

Биопсия сторожевого лимфоузла точно идентифицирует наличие лимфогенного метастазирования раннего РГЖ, однако неизвестно, повлияет ли последующая лимфодиссекция на выживание пациенток. Что же делать в случае выявления положительного сторожевого лимфоузла — увеличить объем операции или ограничиться лучевой терапией? Ответ на этот непростой вопрос дают результаты последних исследований.

По данным международного многоцентрового исследования III фазы AMAROS, проведенного Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC), лучевая терапия является лучшим вариантом, нежели хирургическое лечение у женщин с положительным сторожевым лимфоузлом. В этом исследовании подмышечная лимфаденэктомия была сопряжена с удвоением частоты лимфедемы по сравнению с лучевой терапией на подмышечную область. При этом облучение не ухудшало локорегионарный контроль, но обеспечивало меньшее количество побочных эффектов. Это позволяет избежать неоправданно обширных операций, сохранить высокое качество жизни и оптимальный косметический результат.

В исследовании III фазы Z0011 были включены женщины с клинической T1-T2 стадией инвазивного РГЖ и наличием метастазов в 1-2 сторожевых лимфоузлах. Всем пациенткам проведена лампэктомия и облучение всей грудной железы. Далее пациентки с метастазами в сторожевых лимфоузлах были разделены на две группы: первой группе была проведена диссекция аксиллярных лимфоузлов (10 или более, в среднем 17), вторая — не получала дальнейшего лечения. Системная терапия назначалась по усмотрению лечащего врача. Пятилетняя общая выживаемость составила 91,8% в группе лимфодиссекции и 92,5% в группе, не получавшей дополнительного лечения; пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 82,2 и 83,9% соответственно. Поражение аксиллярных лимфоузлов было редким и сопоставимым в обеих группах.

В исследовании IBCSG 23-01 пациенты также были рандомизированы на группы, которым соответственно проводилась и не проводилась диссекция аксиллярных лимфоузлов. Оценивалась общая и безрецидивная выживаемость. Достоверных различий по этим показателям между группами не обнаружено, исследование закрыто преждевременно. По итогам этих исследований можно говорить о том, что в целом пациенты имеют хороший прогноз, наличие метастазов в аксиллярных лимфоузлах не является существенной проблемой с точки зрения прогноза заболевания, лучевая терапия в этом случае имеет преимущества по сравнению с операцией (меньше побочных эффектов).

Исследование III фазы EORTC 22922 было посвящено изучению различий в эффективности между стандартным объемом лучевой терапии и дополнительным облучением



внутренних грудных и надключичных медиальных (IM-МС) лимфоузлов. По словам Д. Моргана, это исследование, а также еще одно испытание с аналогичным дизайном NCIC CTG MA20 имели существенные недостатки, которые затруднили объективную оценку результатов. В целом облучение IM-МС давало выигрыш в 1% с точки зрения общей пятилетней выживаемости, но на 4% увеличило частоту развития лимфедемы. По мнению докладчика, необходимо учитывать, что отдаленные кардиологические эффекты облучения IM-МС могут негативно влиять на общую выживаемость. Кроме того, они проводились до внедрения таргетной терапии. Таким образом, с точки зрения лучевой терапии, выводы достаточно противоречивы.

По мнению докладчика, облучение IM-МС оправдано только у пациентов из группы высокого риска, при наличии других значимых факторов риска и принимая во внимание планируемую системную терапию, поскольку системная терапия существенно влияет на локорегионарный контроль заболевания. Профилактическая лучевая терапия при N0 не показана, хотя некоторые медицинские центры до сих пор после мастэктомии облучают подмышку и надключичные лимфоузлы.



«Трастузумаб эмтансин в лечении HER2-положительного метастатического рака молочной железы» — доклад с таким названием представил известный европейский ученый, **медицинский директор центров онкологической помощи Maggie's, профессор Имперского колледжа по изучению рака (г. Лондон, Великобритания) Роберт Леонард**. Он рассказал о результатах известного исследования III фазы EMILIA, посвященного изучению клинической эффективности нового таргетного препарата. Трастузумаб эмтансин (T-DM1) представляет собой конъюгат трастузумаба и цитотоксического препарата, производного майтанзина. T-DM1 обеспечивает избирательную доставку действующих веществ в опухолевые клетки, отличающиеся гиперэкспрессией HER2. Таким образом, он обладает двойным действием: эффектом, характерным для трастузумаба, а также ингибирующим воздействием на полимеризацию микротрубочек, свойственным цитостатику.

В рандомизированное открытое международное исследование EMILIA включали пациентов с HER2-положительным нерезектабельным, местнораспространенным или метастатическим РГЖ, ранее принимавших трастузумаб и таксан. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения T-DM1 или комбинации лапатиниб + капецитабин. Первичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ) и безопасность лечения. ВБП определяли как время от рандомизации до прогрессирования заболевания или смерти от любых причин. Вторичными конечными точками были ВБП по оценке исследователя, частота объективного ответа, длительность ответа и время до прогрессирования симптомов.

Пациенты контрольной группы принимали лапатиниб в дозе 1250 мг/сут и капецитабин перорально в дозе 1000 мг/м² площади тела каждые 12 ч с 1-го по 14-й день каждого 21-дневного цикла. Участники второй группы получали препарат T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг массы тела внутривенно каждый 21-й день. Отсрочивания, снижения дозы и прерывание лечения вследствие токсических эффектов были определены в протоколе. Пациенты продолжали получать лечение до прогрессирования заболевания (по оценке исследователя) или развития неподдающихся контролю токсических эффектов. Оценку эффективности лечения проводили исследователи и независимый комитет исходно и каждые 6 нед до прогрессирования заболевания; через 6 нед после прогрессирования проводили дополнительное обследование.

Терапия T-DM1 значительно улучшила ВБП, оцененную независимым комитетом — медиана выживаемости 9,6 против 6,4 мес в группе лапатиниб + капецитабин. Значимое преимущество наблюдалось у всех подгрупп пациентов, но оно было менее выраженным у участников в возрасте

75 лет и старше и у больных с невисцеральным или не поддающимся оценке заболеванием. В первом промежуточном анализе ОВ, проведенном после регистрации 223 случаев смерти, стратифицированный относительный риск смерти от любых причин в группе T-DM1 по сравнению с группой лапатиниб + капецитабин составил 0,62. Согласно второму промежуточному анализу ОВ T-DM1 значительно увеличивал медиану ОВ (30,9 против 25,1 мес в группе лапатиниб + капецитабин; относительный риск смерти от любых причин составил 0,68). Рассчитанная 1-летняя выживаемость составила 85,2% в группе T-DM1 и 78,4% в контрольной группе; показатели 2-летней выживаемости составили 64,7 и 51,8% соответственно.

Терапия T-DM1 достоверно улучшала ВБП, оцененную исследователями — медиана составила 9,4 против 5,8 мес в контрольной группе; частота объективного ответа также была выше в группе T-DM1 (43,6 против 30,8% соответственно). Кроме того, в группе T-DM1 медиана продолжительности ответа была больше, чем в контрольной группе (12,6 против 6,5 мес соответственно).

Профессор Р. Леонард подчеркнул хороший профиль безопасности T-DM1: в снижении дозы в связи с побочными эффектами нуждалось большее количество пациентов в контрольной группе (лапатиниб — 27,3% больных; капецитабин — 53,4 против 16,3% для T-DM1). Среди пациентов, у которых оценивалась безопасность лечения, тяжелые побочные эффекты имели место у 18,0% больных в группе лапатиниб + капецитабин против 15,5% в группе T-DM1. Частота побочных реакций ≥ 3 степени была выше в контрольной группе (57,0 по сравнению с 40,8% в группе T-DM1). Диарея и ладонно-подошвенный синдром были наиболее частыми побочными эффектами 3 и 4 степени в группе лапатиниб + капецитабин (у 20,7 и 16,4% больных соответственно); в группе T-DM1 — тромбоцитопения (12,9%), повышение сыровоточных концентраций аспартатаминотрансферазы (4,3%) и аланинаминотрансферазы (2,9%).

Достоверные благоприятные исходы терапии препаратом T-DM1 в отношении первичных и вторичных конечных точек свидетельствуют о его эффективности в лечении HER2-положительного РГЖ. Лучшая переносимость лечения этим препаратом объясняется селективной внутриклеточной доставкой цитотоксического агента при минимизации воздействия на нормальные ткани. Исследование EMILIA стало убедительным обоснованием для применения трастузумаба эмтансина у пациентов с распространенным HER2-положительным раком груди, который прогрессировал на фоне предшествующего лечения (в том числе с применением трастузумаба). Сильные стороны конъюгата — целевая доставка цитостатика в опухолевые клетки, достоверно лучшая выживаемость, управляемые побочные эффекты, преимущества в качестве жизни.

В рамках форума прозвучали и другие интересные доклады, которые сопровождались оживленными дискуссиями. Много говорилось о современных подходах к хирургическому лечению РГЖ и возможностях реконструктивной хирургии. Так, особенности и показания к проведению кожносохраняющих, соскоосохраняющих, кожередуционных мастэктомий, другие особенности проведения реконструктивных операций на грудной железе обсудил **член Израильского общества пластической и реконструктивной хирургии, профессор Майкл Шефлан**. Разным аспектам реконструктивной хирургии посвятил свои выступления **президент Испанского общества пластической, реконструктивной и эстетической хирургии (SECPRE), руководитель отделения пластической хирургии больницы de la Santa Creu i Sant Pau и больницы del Mar, руководитель отделения микрохирургии и реконструкции молочной железы клиники Planas (г. Барселона, Испания), профессор Жауме Масия**. Кроме того, он показал видеопрезентацию своих операций.

Следует отметить, что на конференции прозвучали многочисленные доклады украинских специалистов, посвященные преимущественно украинскому опыту хирургического лечения РГЖ и реконструктивным операциям. Отдельный раздел был посвящен видеопрезентации онкопластических и реконструктивных хирургических вмешательств, которые сопровождались подробными комментариями экспертов. Значимость такого обсуждения и высокий уровень хирургических вмешательств, которые проводятся украинскими онкологами, отметил **главный хирург-онколог МЗ Украины, профессор Иван Смоланка**. Безусловно, нам есть к чему стремиться, и подобные конференции способствуют дальнейшему прогрессу.

Все участники обратили внимание на высочайший европейский уровень проведения конференции. Подводя итоги форума, **главный онколог Украины, профессор Валерий Чешук** сказал: «Конференция охватила самые разные аспекты борьбы с раком груди. Очень приятно услышать доклады такого высочайшего уровня. Нам есть на кого равняться. Результаты нововведений мы сможем увидеть уже в ближайшие год-два».

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора



Quae medicamenta non sanat, ferrum sanat...



Современные тенденции развития абдоминальной онкохирургии

11-12 июня в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Современные технологии в хирургии рака желудочно-кишечного тракта». Конференция проводилась Национальным институтом рака при поддержке ведущего европейского научного центра в области мининвазивной хирургии (Institute for Research in Digestive Cancer Surgery (IRCAD)), который расположен в г. Страсбурге (Франция). Ведущие мировые эксперты в этой области поделились своим опытом с украинскими учеными, показали и обсудили видеозаписи операций.

В XXI веке стремительно развиваются новые технологии, хирургия достигает новых высот. Параллельно с этим тезис о том, что абдоминальная онкохирургия — это в первую очередь хирургия лимфоузлов (ЛУ), остается актуальным и становится все более острым. При открытом или лапароскопическом доступе, роботизированной или эндоскопической операции — так или иначе, важно выполнение адекватного объема лимфодиссекции, поскольку это оказывает существенное влияние на отдаленные результаты лечения. Эти две темы — новые технологии и вопросы, касающиеся особенностей проведения лимфодиссекции, — стали ключевыми для обсуждения.

Medica mente...

Зарубежный научный опыт и прогресс технологий



Возможности мининвазивной трансанальной хирургии при раке прямой кишки рассмотрел в своем докладе вице-президент французского общества эндоскопической хирургии (FSES), один из руководителей IRCAD, профессор Joel Leroy (г. Страсбург, Франция). В частности, он отметил, что трансанальная эндоскопическая хирургия при раннем раке прямой кишки — прогрессивный бесшрамный метод хирургического лечения, который в настоящее время активно развивается и принадлежит к направлению хирургии через естественные отверстия организма (NOTES).

При раке прямой кишки хирургическая техника является определяющей для онкологического исхода, хотя химиотерапия способна несколько улучшать результаты лечения. Неоадьювантная терапия может повысить вероятность успешного проведения операции, а также открывает возможности для проведения сфинктеросохраняющей резекции. Так, еще С.Н. Спане и соавт. (2003) показали, что добавление химиотерапии 5-фторурацилом к предоперационной лучевой терапии увеличивает возможность проведения сфинктеросохраняющих операций с 13 до 39%.

Возможно ли выполнение аналогичных объемов диссекции и стадирование опухоли при открытой/лапароскопической резекции и трансанальном доступе? По мнению докладчика — да.

Трансанальная тотальная мезоректумэктомия (taTME) — новая методика в хирургии рака прямой кишки, разработанная с целью улучшения качества удаляемых препаратов и, соответственно, онкологических результатов лечения, выполняется с помощью эндоскопа. Изначально данная методика относилась к гибридным технологиям, сочетающим в себе лапароскопический и трансанальный доступы, однако в последнее время накоплен опыт проведения подобных операций только с использованием трансанального доступа и эндоскопического контроля. Объемы резекции и лимфодиссекции при эндоскопических/лапароскопических вмешательствах не уступают традиционным лапаротомным, обеспечивают возможность удаления опухоли единым блоком с прилежащими тканями.

При taTME используются прогрессивные хирургические техники, а применение новых технологий визуализации и навигации (технология дополненной реальности) существенно расширяет возможности хирурга, усиливает стандартизацию и воспроизводимость методики. Иллюстрируя свои слова видеоматериалами, профессор J. Leroy обратил внимание на особенности трансректального эндоскопического доступа, специфические приемы, использующиеся при формировании анастомозов.



Директор исследовательского отделения эндо-лапароскопических процедур Institute for hybrid Image-guided Minimally Invasive Surgery при госпитале Университета г. Страсбурга (Франция) Michele Diana посвятил свое выступление рассмотрению современных систем виртуальной навигации, позволяющих увеличить точность выполнения хирургического вмешательства. При гибридной навигации используются данные, полученные в результате предоперационного обследования, — ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной томографии (КТ, МРТ, ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (СПЕКТ), иммунофлуоресцентных методов.

При участии докладчика изучалась компьютерная система моделирования поражения печени солидными новообразованиями, с учетом кровоснабжения и др., которая позволяет спланировать проведение операции, а также с высокой точностью спрогнозировать результаты

абляции при том или ином способе и точке введения препарата. В ходе исследований, проведенных французскими учеными, было показано, что технология слияния изображений значительно повышает точность таргетинга повреждений печени при проведении разного рода эндоскопических процедур.

Прогрессивным способом навигации является интраоперационное использование иммуногистохимии. Флуоресцентная навигация используется в идентификации опухоли, определении сигнальных ЛУ, перфузии органов и т.д. Так, тканеспецифические флуоресцентные пробы в режиме реального времени при использовании конфокальной эндомикроскопии позволяют оценить объем поражения сигнальных ЛУ. Иммуновизуализация опухолевых клеток — важный метод определения областей поражения при канцероматозе брюшной полости. При выявлении области поражения, находящейся в пределах слизистой, проводят диссекцию соответствующего участка. Эндоскопическая диссекция подслизистого слоя (ESD), которая проводится под контролем операционного микроскопа, позволяет с высокой точностью осуществить быстрое и безопасное удаление участка слизистой оболочки. В этом случае используется микроскоп, позволяющий рассмотреть даже отдельные клетки слизистой. Сегодня существуют оптические системы высокого разрешения, позволяющие проводить тончайшие хирургические манипуляции.

Для малоинвазивного лечения опухоли может использоваться высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU). С целью предупреждения повреждения более глубоких слоев (мышечного и серозного) при воздействии HIFU перед его применением проводится болюсное введение воздуха в подслизистый слой.

Конечно, в настоящее время все перечисленное — дорогостоящие технологии, однако постепенно они будут становиться все более доступными.



Представитель подразделения гастроинтестинальной хирургии хирургического отдела госпиталя Сеульского национального университета (г. Сеул, Южная Корея), научный сотрудник исследовательской группы IRCAD, профессор Seong-No Kong рассмотрел современные вопросы лапароскопической резекции желудка. Около 60% всех операций, выполненных в 2014 г. в госпитале Сеульского национального университета по поводу первичной аденокарциномы желудка, осуществлялись лапароскопически. Лапароскопическая дистальная гастрэктомия сегодня рассматривается как стандартное лечение раннего рака желудка (РЖ).

В ближайшее время могут быть озвучены новые интересные данные на основании результатов исследований III фазы, которые проводит корейская исследовательская



Вопросы из зала



Выставка. Современные хирургические технологии



Выставка. Оборудование для интенсивной терапии

группа в области лапароскопической хирургии. Так, продолжается многоцентровое исследование KCLASS-01, посвященное сравнению лапароскопической и открытой дистальной гастрэктомии у пациентов с T1N0, T1N1, T2N0 стадиями (РЖ); результаты пятилетней выживаемости пациентов станут известны в сентябре этого года.

Каков же оптимальный вид формирования анастомоза в этом случае? По словам докладчика, при интракорпоральном (В-II) анастомозе выше частота анемии, чаще развиваются гастриты, вызванные билиарным рефлюксом, по сравнению с экстракорпоральным (В-I) анастомозом; в этой области необходимы дальнейшие исследования.

Результаты сопоставления лапароскопической и открытой дистальной гастрэктомии с D-2-лимфодиссекцией при местно-распространенном РЖ будут озвучены в конце текущего года. В исследование KCLASS-II были включены пациенты с РЖ (с T2N0M0-T3N1M0), первичной конечной точкой стал показатель 3-летней выживаемости без прогрессирования, вторичными конечными точками — общая выживаемость, смертность и стоимость лечения.

В проспективном исследовании KCLASS-03 оценивали эффективность лапароскопической тотальной гастрэктомии при I стадии РЖ. Было показано, что лапароскопический доступ ничем не уступает по эффективности и риску послеоперационных осложнений. В исследовании участвовали 168 пациентов, а также хирурги, опыт работы которых насчитывает не менее 50 лапароскопических и 50 открытых гастрэктомий. В исследовании учитывали не только общие результаты операции, но и исходы в зависимости от выбранного метода реконструкции (эзофагоэностомии). Рассмотрев различные виды формирования анастомозов и их особенности, докладчик отметил, что каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Возможно, использование двойного (double tract) анастомоза уменьшает частоту рефлюкса и позволяет потреблять больший объем пищи, за счет этого уменьшая дефицит витамина B₁₂. Эти осложнения часто развиваются у пациентов после реконструкции и формирования анастомоза. Профессор S.-H. Kong также отметил, что профилактическая спленэктомия при РЖ не дает преимуществ в большинстве случаев. Согласно японским рекомендациям спленэктомия может рассматриваться как опция для потенциально курабельных T2-T4-опухолей, поражающих большую кривизну верхней части желудка.



Японские ученые были пионерами в области развития лапароскопической хирургии, и сегодня Япония по-прежнему — признанный мировой лидер в области лапароскопической хирургии опухолей желудочно-кишечного тракта. В рамках конференции выступил **представитель медицинской школы Университета Кэйо, доктор медицинских наук, профессор Nariaki Kameyama (г. Токио, Япония)**, который рассказал о возможностях применения лапароскопических операций в гепатопанкреатобилиарной зоне. Он отметил, что представляет один из ведущих японских университетов, основанный в 1858 г. в городе Токио японским просветителем, философом и общественным деятелем Фукудзавой Юкити. К настоящему времени в медицинском центре университета накоплен большой опыт проведения лапароскопических операций. Лапароскопическая хирургия опухолей имеет свои преимущества: уменьшает послеоперационную боль и образование спаек, дает хороший косметический результат, уменьшает количество осложнений, связанных с хирургической травмой, обеспечивает увеличенное изображение, позволяет



Выступает профессор Antonio M. Lacy

использовать каудальный подступ, значительно снижает интраоперационную кровопотерю. Недостатками лапароскопического метода являются эксплуатационные ограничения оборудования, значительная продолжительность хирургического вмешательства, риск развития газовой эмболии, дезориентации хирурга во время операции.

Преимуществами лапароскопической гепатэктомии или резекции печени является оптическое увеличение и каудальный доступ, недостатками — потеря широкого хирургического обзора и ограниченный доступ. Как показали исследования, лапароскопическая гепатэктомия по онкологическому исходу аналогична открытой.

Современные данные позволяют предполагать, что лапароскопические резекции печени потенциально способны обеспечивать более высокое качество операции, которые достигаются за счет оптического увеличения, визуализации слепых зон, гемостаза, достигаемого пневмоперитонеально.

При лапароскопическом вмешательстве необходимо использование четкой 3D-навигации, изучение особенностей расположения сосудов для предотвращения кровотечений. Важным преимуществом лапароскопической гепатэктомии и резекций печени является минимизация периоперационной кровопотери.

Докладчик также кратко представил возможности лапароскопической хирургии с использованием одного порта (TANKO). Так, после применения данного метода уже через 10 дней на коже пациента не видно никаких следов хирургического лечения; по радикальности и эффективности такое вмешательство не уступает стандартной лапароскопической операции, но требует высокой квалификации хирурга.

Доктор медицины, руководитель отдела гастроинтестинальной хирургии клинического госпиталя Университета Барселоны (Испания), профессор Antonio M. Lacy в прямом включении с Университетом Барселоны представил особенности проведения taTME. Применение данной методики особенно перспективно у пациентов с узким и глубоким тазом, висцеральным ожирением, передней локализацией опухоли, а также больных, получавших неoadъювантную химиолучевую терапию. Профессор А.М. Ласу показал обучающее видео, созданное для демонстрации всех особенностей проведения taTME.

Интереснейшую лекцию, посвященную абдоминальной хирургии будущего, участники конференции прослушали в рамках прямого телемоста с IRCAD. О самых современных направлениях исследований рассказал мировой эксперт в области малоинвазивной хирургии, директор и основатель IRCAD, руководитель Европейского института телехирургии (EITS), профессор Jacques Marescaux (г. Страсбург, Франция). По его словам, одним из активно развивающихся направлений современной малоинвазивной хирургии является разработка методов предоперационного планирования на базе виртуальной модели. Технология дополненной реальности (augmented reality — AR) заключается в слиянии синтетических изображений, созданных компьютером (виртуальные 3D-модели), которые получены путем наложения изображений, полученных с помощью методов медицинской визуализации при предоперационном обследовании пациента. Среднее время, необходимое для получения 3D-модели, составляет 6-10 мин. Технология AR используется в первую очередь для того, чтобы визуализировать незаметные анатомические детали (расположение артерий, нервных сплетений, индивидуальные особенности строения и расположения органов и т.д.).

Трехмерная модель области хирургического интереса может использоваться для предоперационного планирования (в том числе для проведения виртуального хирургического вмешательства), а также позволяет осуществить выбор способа доступа и обеспечить точную установку портов при лапароскопической, роботизированной хирургии.

Тщательное планирование, правильный выбор точек и направления доступа к операционному полю, их точное указание на теле пациента обеспечивают эффективное проведение операции, создают оптимальные условия для работы хирурга.

Адаптация виртуальной 3D-модели непосредственно к пациенту в режиме реального времени (с учетом смещения органов во время дыхания и т.д.) используется для навигации во время хирургического вмешательства, помогает хирургу координировать свои действия. В этом случае изображение анатомических структур может проецироваться непосредственно на ткани пациента во время лапароскопического вмешательства, существенно облегчая навигацию.

Согласно результатам исследований французских ученых возможности AR позволяют достичь минимальной инвазивности, существенно снизить кровопотерю, избежать периоперационного переливания крови, в том числе при проведении роботизированных резекций печени. Технология дополненной реальности используется в том числе для интраоперационного определения всех крупных сосудистых структур. В конце процедуры оставшиеся доли печени были правильно васкуляризованы, а края резекции — отрицательными во всех случаях. В целом навигация с помощью технологии AR имеет большой потенциал как инструмент повышения безопасности хирургического вмешательства при лапароскопических, роботизированных операциях на органах желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время в IRCAD проводятся исследования, направленные на решение нескольких актуальных вызовов современности. Первым направлением исследований является оптимизация визуализации для персонализированной хирургии:

- развитие виртуального предоперационного планирования с учетом индивидуальных особенностей пациента и физиологических функций органов;
- разработка возможностей интраоперационного планирования, когда виртуальная 3D-модель проецируется в воздух рядом с операционным столом (управление данной моделью осуществляется за счет движения руки в воздухе, не требует прикосновений к планшетному компьютеру);
- адаптация виртуальной модели к реальным условиям с помощью дополнения данных предварительного обследования результатами интраоперационной видеосъемки.

Второе направление исследований посвящено дальнейшему развитию миниинвазивных методик. В 2003-2015 гг. в IRCAD было проведено более 6 тыс. экспериментальных операций. В частности, продолжается изучение возможностей гибкой эндоскопии в хирургической практике — здесь впервые в мире провели операцию трансвагинальной холецистэктомии без разреза с помощью гибкого эндоскопа. Проводится разработка методик, связанных с применением гибкого эндоскопа, вводимого через рот пациента, для взятия биопсии опухолей органов ЖКТ, а также проведения миниинвазивных хирургических вмешательств. Третье направление исследований посвящено усовершенствованию метода роботизированной хирургии.

Как же будет выглядеть операционная будущего? Будет создана специальная платформа для гибридной навигации, объединяющая возможности современных методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ), а также оборудование для выполнения лапароскопических, эндоскопических и роботизированных методик.

Продолжение на стр. 16.



Проведение лапароскопической гепатэктомии, оперирует профессор Nariaki Kameyama



Прямое включение с IRCAD. Выступает профессор Jacques Marescaux

Quae medicamenta non sanat, ferrum sanat...

Современные тенденции развития абдоминальной онкохирургии

Продолжение. Начало на стр. 14.

Хирургия будет двигаться в сторону все меньшей инвазивности, проведения эндоскопических бесшрамных операций. Можно также ожидать, что в ближайшем будущем хирургия под контролем гибридной навигации выделится в отдельную специальность.

Профессор J. Marescaux также рассказал о деятельности EITS — специализированной школы, созданной на основе IRCAD, в которой с использованием самого современного оборудования проводится обучение методам лапароскопической и роботизированной хирургии. В настоящее время количество хирургов, проходящих обучение в EITS, достигло 5 тыс. в год.



Основополагающим принципам хирургического лечения солидных опухолей абдоминальной локализации посвятил свое выступление **руководитель онкологического департамента Научно-исследовательского института клинической медицины, представитель Национального онкологического центра Грузии (г. Тбилиси) Илья Гоцадзе**. Он напомнил, что продолжительность жизни и отдаленные результаты хирургического лечения зависят от двух составляющих: биологических особенностей опухоли и качества проведения операции. Хирургия злокачественных опухолей должна быть онкологически адекватной, предполагая удаление опухоли в пределах здоровых тканей единым блоком с регионарными лимфатическими коллекторами, без опасной — расширенные объемы должны выполняться с использованием современных технических приемов, минимизирующих риск послеоперационных осложнений (без снижения объема хирургического вмешательства), а также функциональной, обеспечивая пациенту удовлетворительное качество жизни после лечения.

Выполнение D2-лимфодиссекции требует необходимой квалификации и по-прежнему считается прерогативой специализированных клиник.

В хирургии солидных опухолей локальный контроль заболевания может быть обеспечен правильной технологической стратегией оперирования.

Необходимо достижение онкологически адекватных «чистых» краев резекции и контроль ее линий, в том числе резекции магистральных сосудов. Важно знание вариантов сосудистой анатомии и выполнение диссекции «от сосудов», пересечение сосудистых структур под полным визуальным контролем. При необходимости и наличии соответствующих показаний можно отказаться от выделения сосудистых структур, в том числе магистральных сосудов, в пользу их резекции и замещения. Перевязка сосудов, питающих орган у основания, обеспечивает адекватную лимфодиссекцию и удаление пораженного органа единым блоком с жировой клетчаткой и регионарными лимфатическими узлами.

Как отметил И. Гоцадзе, результаты лечения больных с солидными опухолями абдоминальной локализации в целом требуют дальнейшего улучшения и не могут быть признаны удовлетворительными. Все еще не получается эффективно индивидуализировать тактику лечения больных на этапе планирования лечения, поскольку не достигнут эффективный контроль биологических особенностей опухоли. Эффективный, онкологически адекватный локальный хирургический контроль остается крайне актуальной проблемой и основным условием для правильной интерпретации результатов лечения.

Tantum possumus, quantum scimus...

Опыт украинских специалистов — хирургические подходы

Директор Национального института рака, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник посвятила свое выступление вопросам лимфодиссекции в хирургии колоректального рака (КРР). По ее словам, не вызывает сомнения, что лимфодиссекция является обязательным компонентом хирургического лечения КРР, однако стандартный ее объем остается дискуссионным. В рекомендациях Национальной онкологической сети США (NCCN) указано количество лимфоузлов (ЛУ), которые должны быть удалены при раке ободочной кишки (12), однако ни здесь, ни в других источниках нет упоминания



о конкретном объеме лимфодиссекции. Два больших исследования — Dutch и MERCURY, которые завершились в 2010 и 2013 г. соответственно, показали, что после тотальной мезоректумэктомии частота локальных рецидивов достигает 6,5% (при добавлении облучения в первом исследовании уровень рецидивов снижался). Важно, что значительное количество случаев рецидивов (до 20%) приходилось на зону латеральных ЛУ.

К расширению объема латеральной лимфодиссекции призывают японские специалисты. В то же время в странах ЕС снижение частоты рецидивов достигается за счет лучевой и химиотерапии. Сегодня активно изучаются комбинированные методы лечения для снижения частоты локальных рецидивов и метастазов. По данным разных авторов, на сегодняшний день нет убедительных различий в отношении 5-летней выживаемости в пользу больных, перенесших расширенные латеральные лимфодиссекции, но у них достоверно ухудшаются функциональные результаты лечения, наблюдается развитие большого количества осложнений. Таким образом, данный вопрос требует дополнительных исследований.

Высокая или низкая перевязка нижней брыжеечной артерии (НБА)? В пользу высокой перевязки НБА свидетельствуют удаление апикальной группы ЛУ и потенциальное увеличение 5-летней выживаемости (при наличии метастазов в апикальные ЛУ достоверно выше частота прогрессирования). В то же время высокая перевязка НБА сопровождается достоверно более частой несостоятельностью анастомоза, травмой нижнего мезентериального сплетения и неудовлетворительными функциональными результатами лечения (о чем свидетельствуют 5 из 13 проведенных исследований).

Сегодня стандарт лимфодиссекции — это обычная нерасширенная латеральная лимфодиссекция, высокая перевязка НБА. Расширенная латеральная лимфодиссекция в настоящее время не является стандартом лечения рака прямой кишки. При раке ободочной кишки рекомендуется удаление апикальных лимфоузлов, поскольку частота метастазирования в них, минуя ЛУ I-II порядка, достигает 8% и выше.

Увеличение количества удаленных ЛУ существенно улучшает отдаленные результаты лечения: по данным Le Voer и соавт. (2013), при удалении 40 ЛУ безрецидивная выживаемость достигает 90% даже у больных с III стадией, при меньшем количестве — колеблется в пределах 65–70%. И зарубежные, и украинские результаты свидетельствуют в пользу D3-лимфодиссекции.



Модификация проведения D2-диссекции при вариантной анатомии артерий печени посвятил свое выступление **ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отделения опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства Национального института рака, кандидат медицинских наук Андрей Владимирович Лукашенко**. Выполнение D2-диссекции улучшает отдаленные онкологические результаты хирургического лечения РЖ, но повышает риск развития осложнений. Любая резекция при РЖ предполагает обработку левой желудочной артерии. Однако рутинное выполнение этой процедуры может приводить к осложнениям, связанным с нарушением кровоснабжения печени. Они могут развиваться как в ближайшем, так и в отдаленном периоде — в подтверждение докладчик представил клинический случай, когда у женщины через 3 года после выполнения гастрэктомии с D2-диссекцией развился некроз левой доли печени, а также внешний билиарный свищ в связи с дефектом в зоне протока 3-го сегмента.

Таким образом, при проведении гастрэктомии следует учитывать индивидуальные особенности кровоснабжения печени. Аномально расположенная или добавочная левая печеночная артерия может быть ветвью левой желудочной артерии. В литературе этой проблеме уделяется большое внимание — примерно в 12% случаев у пациентов с РЖ наблюдается замещение левой печеночной артерии левой желудочной артерией и до 40% случаев вариантной анатомии

печеночных артерий. Необходимо тщательное предоперационное обследование: КТ-диагностика с реконструкцией кровоснабжения печени — визуализацией артерий перед операцией, а также печеночной артерии непосредственно перед проведением диссекции. В случае если существует дополнительная левая печеночная артерия, при проведении операции она пережимается сосудистым зажимом и исследуется — присутствует ли нарушение кровоснабжения левой доли печени. При нарушении кровоснабжения проводится выделение левой печеночной артерии от левой желудочной артерии с проведением диссекции вдоль нее. Докладчик рассмотрел технические особенности выполнения диссекции с сохранением кровоснабжения из бассейна левой желудочной артерии. Особое внимание этой зоне необходимо уделить при выполнении комбинированных операций на желудке и печени.

В завершение своего выступления А.В. Лукашенко сообщил о создании Ukrainian Society of Surgical Oncology (USSO) как подразделения соответствующего международного общества. USSO призвано способствовать интеграции украинских онкохирургов в европейское медицинское пространство.



Выбор объема лимфодиссекции при раке пищевода (РП) рассмотрел **заведующий научно-исследовательским отделением опухолей органов брюшной полости Национального института рака, кандидат медицинских наук Юрий Николаевич Кондрацкий**. Он отметил, что в терапии больных РП хирургическое лечение должно быть доминирующим. Продемонстрированные авторами результаты десятилетней выживаемости на уровне 31% должны развеять иллюзии в отношении правомерности консервативной терапии у данного контингента больных. Избранная хирургическая тактика — резекция пищевода с одномоментной пластикой желудка по Льюису или по Гарлоку, сопровождающаяся лимфодиссекцией. Она обеспечивает хорошие непосредственные и отдаленные результаты лечения, которые оказываются на уровне мировых стандартов. Зарубежные исследования демонстрируют тенденцию к улучшению онкологических результатов при трансторакальном доступе.

Поражение ЛУ при различных локализациях РП имеет свои закономерности: существуют группы, которые поражаются независимо от того, где расположена опухоль. Расширенные трехзональные (3F) лимфодиссекции предполагают максимальный объем, включая D2-диссекцию в брюшной полости, а также лимфодиссекцию надключичных и шейных ЛУ билатерально. При расширенных двухзональных (2F) диссекциях можно пожертвовать шейными ЛУ, при стандартных двухзональных (2S) — лимфоузлами верхнего средостения. Соответственно 3F-диссекция выполняется при раке верхней и средней частей пищевода, 2F — при раке нижней трети пищевода, а выполнение 2S-диссекции осуществимо при раке желудка с распространением на нижнюю треть пищевода. Существует четкая зависимость отдаленных результатов лечения от количества удаленных ЛУ (их должно быть не менее 30). У пациентов, у которых не обнаружены опухолевые клетки в удаленных лимфоузлах, шансы на благополучный исход заболевания превышают 88%.

В 16–17% случаев ЛУ поражаются уже при начальных стадиях РП (T0–T2). По результатам многих исследований, в этом случае наблюдается поражение чревных и бифуркационных ЛУ как единственного коллектора, и это позволяет настаивать на необходимости проведения 2S и D1+ резекции при любой локализации опухоли. При поражении пищевода это является обязательным. При раке средней и нижней трети пищевода лимфодиссекция должна выполняться в том же объеме, что и при РЖ. При раке верхней трети пищевода и кардиоэзофагеальном раке можно уменьшить объем лимфодиссекции до D1+.

Сегодня при лечении внутригрудного РП оптимальным является выполнение 3F-лимфодиссекции в грудной полости и D2- или D1+ лимфодиссекции в брюшной полости. Необходимо помнить о возможном риске повреждения возвратных нервов, который при данном вмешательстве может достигнуть 22%.

Лапароскопической D2-гастрэктомии при местно-распространенном РЖ посвятил свое выступление **заместитель главного врача по хирургической работе частной онкологической клиники, доктор медицинских наук Сергей Викторович Байдо**. Он отметил, что современные тенденции в области хирургии РЖ свидетельствуют о развитии лапароскопических методов: лапароскопически проводятся резекции желудка, в том числе клиновидная резекция, гастрэктомия, исследование сторожевого лимфоузла для



определения оптимального объема лимфодиссекции, развивается робот-ассистированная хирургия. Современный опыт лапароскопических резекций желудка, описанный в англоязычной литературе, превышает 10 тыс. случаев. Впервые в Украине лапароскопическая тотальная гастрэктомия с эзофагоэнопластикой по Ру и D2-лимфодиссекцией была выполнена в 2011 г. Опыт клиники, которую представляет докладчик, на сегодняшний день охватывает 77 лапароскопических операций при РЖ, из них 64 — тотальная гастрэктомия, 13 — субтотальная. В 11 случаях были выполнены расширенные резекции при местно-распространенном РЖ: печени, поджелудочной железы, поперечно-ободочной кишки, диафрагмы, спленэктомия или сочетание перечисленного. Средний возраст пациентов составил 62 года (48–81 год).

Обсуждение плана лечения каждого пациента проходило на междисциплинарной онкологической конференции. Диагноз верифицировался путем эндоскопической биопсии; для определения глубины инвазии опухоли проводилась эндоскопическая ультрасонография. В случае определения клинической стадии выше T2 или N+ пациентам назначали 3 курса НеоПХТ по протоколу ЕСС, перед началом которой проводилась диагностическая лапароскопия с целью отбора пациентов для радикального вмешательства.

Во время вмешательства все сосуды, имеющие анатомические названия, лигировались клипсами. Двенадцатиперстная кишка пересекалась линейным степлером на 1,5 см ниже привратника. Использовалась wound-протекция с помощью Dextrus-60. Эвакуация препарата осуществлялась через Dextrus или трансвагинально с использованием пластикового контейнера. Еюнум пересекался линейным степлером, анастомозы формировались линейным степлером или интракорпоральным мануальным швом. Для контроля гемостаза подводился один 6-миллиметровый дренаж к куполу диафрагмы; интрагастральные зонды или нутритивные эюностомии не использовались. Средняя продолжительность операций составила 218 мин, средняя кровопотеря — 190 мл. У всех пациентов достигнута R0 края резекции. Количество осложнений составило 22%, послеоперационная летальность — 2,5%.

Трансвагинальное извлечение препарата при резекции желудка и гастрэктомии является предпочтительным, так как существенно снижает послеоперационную боль и улучшает качество жизни пациентов.

In hac spe vivo...

Некоторые аспекты лекарственной терапии при опухолях абдоминальной локализации



Применению безопиоидной анестезии при колоректальных операциях посвятил свое выступление **заведующий научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака, доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной**. Он подчеркнул, что в онкологии неадекватное лечение острой боли рассматривается как фактор, способствующий опухолевой прогрессии. Адекватный контроль боли без опиоидов в абдоминальной хирургии — реальность и цель, к которой важно стремиться. Неблагоприятные побочные эффекты опиоидов (в том числе дополнительная депрессия иммунной системы) обосновывают нежелательность их применения при хирургическом лечении онкологических больных.

Современная концепция мультимодальной аналгезии, предполагающая совместное использование препаратов разных групп, позволяет минимизировать применение опиоидных анальгетиков — они используются в малых дозах, в том числе агонисты/антагонисты опиоидных рецепторов, либо могут не использоваться совсем. В арсенал мультимодального подхода входят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, анальгин, использование регионарной анестезии/аналгезии с местными анестетиками, внутривенное введение местных анестетиков, вспомогательные препараты, такие как агонисты α_2 -адренорецепторов (дексметомидин, клофелин), мелатонин, дексаметазон, прегабалин и др. Докладчик отметил, что применение НПВП/ЦОГ-2 не исключает одновременного введения парацетамола, а применение парацетамола не исключает одновременного введения НПВП/ЦОГ-2 и опиоидных анальгетиков. Следует учитывать особенности введения

препаратов: так, анальгетический эффект агонистов α_2 -адренорецепторов в 5 раз сильнее при эпидуральном, чем при системном введении. В последние годы вспомогательным препаратам в мультимодальном подходе уделяется повышенное внимание — они существенно расширяют возможности анестезии.

Современная концепция анестезии/аналгезии и интенсивной терапии при колоректальных операциях предполагает ряд мер, направленных на ускоренную реабилитацию пациента. К ним относятся: тщательное предварительное обследование, избегание гиперинфузии во время операции, эпидуральная анестезия, использование прокинетиков, высокий уровень оксигенации во время хирургического вмешательства, сохранение температуры тела (избегание переохлаждения). Пациент обходится без предоперационного голодания, за 2 ч до операции получает калорийное питье, а также синбиотики (ингредиенты, содержащие комбинацию пробиотических бактериальных культур вместе со стимулирующим их размножение субстратом). Такой подход способствует быстрому восстановлению пациента, оказывает положительное воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ. В подтверждение эффективности безопиоидной анестезии И.И. Лесной поделился данными исследования, проведенного под его руководством.



Хирургическое лечение КРР должно дополняться химиотерапией (ХТ); кроме того, значимый выигрыш в продолжительности жизни может быть получен за счет ее сочетания с таргетной терапией. Доклад «Неоангиогенез как мишень противоопухолевой терапии» представил **заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Алексей Ковалев**. По его словам, пациенты после резекции R0 имеют шансы на длительное выживание и даже на выздоровление. В случае невозможности резекции R0 при метастатическом колоректальном раке (мКРР) основная задача — продлить жизнь пациента. Подход к ведению таких пациентов следующий: индукция первой линии ХТ, далее поддерживающая или аблятивная терапия, реинтродукция, при прогрессии заболевания — вторая линия ХТ, далее аблятивная терапия или перерыв в лечении, затем третья линия ХТ и терапия спасения. Эффективность всего дальнейшего лечения во многом зависит от выбора первой линии терапии — как правило, ее эффективность наиболее высока.

Если пациенты с мКРР получают терапию цитостатиками, их общая выживаемость составляет 18–20 мес. Применение ангиогенной таргетной терапии позволяет улучшить результаты лечения и, что важно, — не зависит от молекулярного профиля опухоли. Рекомендации ESMO 2014 г. указывали дуплет химиопрепаратов и бевацизумаб как ведущую стратегию первой линии терапии мКРР, позволяющую увеличить продолжительность жизни до 30–35 мес. Позднее в исследовании TRIBE получены убедительные данные в пользу тройной комбинации химиопрепаратов: интенсивный режим FOLFOX + бевацизумаб увеличивал выживаемость до 65 мес.

В настоящее время рекомендована такая стратегия: в первой линии бевацизумаб в сочетании с ХТ, после прогрессии — бевацизумаб с заменой химиотерапии. Бессимптомные первичные нерезектабельные/метастатические опухоли можно исходно лечить с применением режима FOLFOX (FOLFIRI) + бевацизумаб. Антиангиогенная таргетная терапия должна продолжаться до прогрессирования заболевания.



Комбинированному подходу в лечении метастазов КРР в печень посвятил свое выступление **хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы Главного военного-медицинского клинического центра Министерства обороны Украины Артем Игоревич Зелинский**. По его словам, в терапии мКРР внушают оптимизм результаты исследования TRIBE, которые показали, что можно преодолеть трехлетний барьер выживаемости только за счет сочетания триплета химиотерапии и антиангиогенного таргетного препарата. Эффективность бевацизумаба показана при мутантном и диком типе гена KRAS. Исследования показали, что при диком типе KRAS нет разницы в эффективности цетуксимаба и бевацизумаба. По мнению докладчика, цетуксимаб, возможно, следует рассматривать как препарат резерва, поскольку при общем сопоставимом уровне токсичности у цетуксимаба существенно более выражена кожная токсичность, и это снижает

качество жизни пациентов. Сегодня для принятия решения о типе противоопухолевой терапии при КРР необходимо определение мутации генов KRAS, NRAS и BRAF, причем выявление последней мутации — дополнительный неблагоприятный предиктор, в целом снижающий эффективность терапии. Определение молекулярного статуса важно не только для определения эффективности таргетной терапии, но и для определения агрессивности опухоли и предсказания развития заболевания в целом. При прогрессии на второй линии терапии можно использовать регорафениб. Сочетание капецитабина с бевацизумабом — хороший вариант для пациентов, плохо переносящих химиотерапию и имеющих к ней противопоказания, или для пожилых больных с коморбидностью.

В качестве иллюстрации возможностей сочетанной химио- и таргетной терапии докладчик представил конкретный клинический случай. Пациентка в возрасте 51 года была оперирована в объеме резекции прямой кишки с мезоректумэктомией в декабре 2009 г. по поводу рака дистальной части прямой кишки pT₄N₂M₀. Проведено 4 курса НеоХТ. По данным КТ от 06.04.2010 г., метастазов не выявлено, но повторное обследование 15.06.2010 г. выявило метастазы в 7-м сегменте печени, на границе 4-го и 8-го сегментов печени, в правом яичнике. Пациентке проведено 6 курсов НеоХТ в режиме FOLFOX+бевацизумаб, после которых наблюдалась частичная регрессия всех метастазов и снижение уровней онкомаркеров. 13.12.2010 г. выполнена комбинированная резекция печени с двусторонней тубовариэктомией. 19.04.2011 г. выявлен рецидив в параортальных лимфоузлах. Пациентка настаивала на хирургическом лечении. Проведено 3 курса НеоХТ FOLFOX + бевацизумаб, наблюдалась частичная регрессия метастаза. Выполнена артоподвздошнотазовая лимфаденэктомия, комбинированная с резекцией нижней полой вены. В 2013 г. отмечена прогрессия опухоли, после отказа в операции пациентка обратилась в австрийскую клинику, где ей назначили режим FOLFIRI+бевацизумаб, и она снова ответила на терапию. В общей сложности пациентка прожила более 5 лет после выявления заболевания.



Доцент кафедры онкологии и детской онкологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук **Динара Эссенбековна Рыспаева** рассказала о возможностях терапии рака поджелудочной железы — серьезной проблеме, успехи в решении которой пока невелики. Исследования показывают, что адьювантная химиотерапия позволяет

увеличить 5-летнюю выживаемость пациентов до 21–24%, следовательно, изучение и активное внедрение адьювантных режимов лечения необходимо продолжать. При резектабельной опухоли оптимальное лечение начинается с резекции R0, далее назначается адьювантная терапия. Наиболее изученным химиопрепаратом при раке поджелудочной железы является гемцитабин. При местнораспространенном заболевании оптимальное лечение включает химиотерапию, дальнейшее применение химиолучевой терапии с включением капецитабина или гемцитабина и далее, по возможности, — проведение операции.

При первично метастатическом заболевании у молодых пациентов использовали комбинации гемцитабина с капецитабином или оксалиплатином, а также может применяться режим FOLFIRINOX — он более токсичен, чем гемцитабин, но и более эффективен по всем параметрам. Новым достижением стало добавление к гемцитабину альбумин-связанных форм паклитаксела — согласно результатам исследования III фазы MPACT значительно улучшает все показатели лечения и является потенциальным стандартом в терапии. Так, в сентябре 2013 г. данный режим был одобрен FDA, в ноябре EMA рекомендовало его в качестве первой линии терапии для пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы.

Сегодня проводится активное изучение молекулярных характеристик опухолей поджелудочной железы, и выбор терапии в зависимости от биологических особенностей опухоли — перспектива ближайшего будущего.

При раке поджелудочной железы выявляется около 63 генетических нарушений, включая мутации генов KRAS и гиперэкспрессию EGFR. Последнее открывает перспективы для применения таргетной анти-EGFR терапии. Комбинация таргетного препарата эрлотиниба с гемцитабином в первой линии терапии местнораспространенного, нерезектабельного или первично метастатического заболевания остается первой и единственной комбинацией, одобренной FDA и показавшей достоверные преимущества относительно выживаемости.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора

22 апреля в рамках научно-практической конференции «Киевские дерматологические дни» ведущие украинские специалисты обсуждали фундаментальные аспекты общей дерматологии. Среди наиболее актуальных тем – современные возможности лечения генерализованной меланомы: как известно, развитие таргетной терапии привело к прорыву в лечении этого практически некурабельного заболевания.



Открывая работу конференции, главный дерматовенеролог Министерства здравоохранения Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Иванович Литус пожелал коллегам плодотворной работы, подчеркнул значимость форума и выразил надежду на то, что новые обсуждаемые подходы к диагностике и лечению будут воплощены в рутинную клиническую практику, способствуя ее планомерному развитию. Он также заметил, что успех последних лет, достигнутый в терапии метастатической меланомы, существенно изменил подходы к ее лечению.



Заведующий научно-исследовательским отделением опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака, доктор медицинских наук Сергей Игоревич Коровин посвятил свое выступление эпидемиологии меланомы в Украине, а также затронул актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения заболевания. По его словам, наиболее важные достижения в области понимания механизмов образования меланомы были получены благодаря анализу механизмов сигнальной трансдукции, активированных в данной опухоли, и выявлению их нарушений. Мутации в рецепторе c-KIT (наблюдаются в 23% случаев) являются наиболее частыми у больных меланомой участков кожи, подверженных хроническому ультрафиолетовому облучению. Мутации в генах NRAS (10-26%) и BRAF (60-80% случаев) чаще встречаются при меланоме, возникающих на участках кожи, лишь периодически подверженных УФ-излучению. В 10-30% случаев меланом встречается мутация в гене PTEN и в 43-70% меланом отмечается гиперактивация/гиперэкспрессия гена Akt. Различия в молекулярных механизмах, лежащих в основе меланомы, сегодня во многом определяют подходы к ее лечению. Наибольшая распространенность BRAF-мутаций позволила рассматривать их как мишень для таргетной терапии.

В нашей стране меланоме занимает 16-е место по распространенности среди всех онкологических заболеваний. В 2013 г. в нашей стране впервые диагностировано 3278 новых случаев меланомы, что составляет 7,2 случая на 100 тыс. населения. На долю меланомы в 2013 г. приходилось 13,8% всех опухолей кожи, а также 66,9% всех случаев смерти от опухолей кожи. Проблема меланомы усугубляется тем, что за последние 25 лет наблюдается ошутимый прирост заболеваемости, который составляет в среднем 5,4% ежегодно. Наибольший прирост (7,3%) отмечен в 1997-2002 гг., что является самым высоким показателем роста заболеваемости среди всех злокачественных новообразований в Украине. Прирост заболеваемости меланомой отмечен и в других странах мира; в первую очередь это связывают с избыточным солнечным облучением.

По данным Национального канцер-регистра за 2000-2008 гг., заболеваемость меланомой повышается у лиц старше 50 лет и увеличивается с возрастом. В то же время высокие показатели заболеваемости меланомой не должны коррелировать с высокой смертностью. Меланоме кожи отличается чрезвычайно агрессивным течением, но, как правило, представляет собой новообразование небольших размеров, хорошо доступное для ранней диагностики. Ранняя диагностика и хирургическое лечение в адекватном объеме имеют ключевое значение для успеха терапии.

По данным за 2011 год, в Австралии и США от меланомы умерли 12,7% пациентов, при выявленных 11 тыс. и более 68 тыс. первичных случаев заболевания соответственно; в Украине умерло 35,9% (при 3244 впервые выявленных случаях меланомы).

Средняя кумулятивная пятилетняя выживаемость больных меланомой кожи в Украине составляет 48,5% и имеет гендерные различия: 40,0% у мужчин и 54,2% у женщин. По данным за 2000-2008 гг., в Украине на первой стадии выявлялись только 41,8% случаев меланомы.

Профессор С.И. Коровин напомнил, что эффективность лечения меланомы кожи отражает показатель летальности больных (case fatality ratio, CFR). Показатель CFR среди больных с меланомой кожи в Украине постепенно уменьшается: от 45,8 в 2000 г. до 34 в 2013 г., что свидетельствует о некотором прогрессе в ранней диагностике заболевания. В нашей стране около 26% больных впервые обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях развития меланомы

Метастатическая меланомы: возможности лечения в Украине

(при наличии регионарных или отдаленных метастазов), что обуславливает высокие показатели летальности.

С 1990 по 2007 г. в клинике Национального института рака было пролечено 1915 пациентов с диагнозом «меланомы кожи». Кроме того, у 95 (4,9%) больных наблюдали опухолевые узлы в послеоперационном рубце и в зоне радиусом до 5 см вокруг него. Если проанализировать рецидивы, которые возникали после хирургического вмешательства, проведенного на базе Национального института рака, этот показатель окажется меньшим. Среди первичных 1420 больных, прооперированных за 17 лет, рецидивы зарегистрированы у 12 (0,8%). У остальных 83 пациентов рецидивы развивались после хирургических вмешательств, проведенных в других медицинских учреждениях, как правило, неонкологического профиля.

Рекомендуемые объемы иссечения первичной меланомы зависят от толщины опухоли по Бреслоу. При меланоме in situ границы захвата кожи составляют 0,5-1,0 см, при толщине опухоли 1-2 мм захват кожи составляет 1-2 см, при 2-4 мм – 2 см, более 4 мм – 2-3 см соответственно. Несмотря на успехи в лечении локализованных форм, согласно статистике около 20% всех первичных меланом будут прогрессировать после хирургического лечения.



Старший научный сотрудник научно-исследовательского отделения опухолей кожи и мягких тканей Национального института рака, кандидат медицинских наук Мария Николаевна Кукушкина рассказала о комплексном лечении генерализованной меланомы. По ее словам, лечение метастатической меланомы представляет собой сложную задачу. Общая выживаемость в течение года больных генерализованной меланомой кожи зависит от степени распространенности и при стадии M1a составляет 62%, при M1b – 53%, при M1c – 33%. В лечении генерализованной меланомы используются хирургические вмешательства, лучевая, химио-, иммунотерапия, а в последние годы в распоряжении онкологов появилась также таргетная терапия, целенаправленно воздействующая на клетки меланомы.

Хирургическое удаление метастазов используется для облегчения связанных с ростом опухоли симптомов заболевания, уменьшения опухолевой массы с целью восстановить чувствительность опухоли к химио- или иммунотерапии. Признана целесообразность удаления солитарного образования во внутренних органах при отсутствии признаков поражения других органов, солитарного образования в кожу и мягкие ткани при отсутствии поражения внутренних органов либо симптоматических метастазов в головной мозг (диаметром более 3,5 см). Хирургическое лечение используется и при наличии костных метастазов, не чувствительных к лучевой терапии, при угрозе патологического перелома. Также целесообразно оперировать пациентов, получающих таргетную терапию, при прогрессии заболевания в пределах одного органа.

Лучевая терапия используется при транзитных метастазах, солитарных и множественных метастазах в головной мозг, а также метастазах в кости, которые сопровождаются болевым синдромом, угрозой патологического перелома или компрессией спинного мозга.

Для химио-, иммунотерапии, применяющихся при генерализованной меланоме, известна низкая частота объективного ответа на лечение, которая составляет соответственно: 5-28% (дакарбазин), 13-24% (темозоломид), 7-24% (фотемустин), 13-25% (интерферон-α2b), 16-22% (интерлейкин-2). Эффективность разных схем полихимиотерапии также невысока: частота объективного ответа колеблется от 9,8 до 23%, медиана продолжительности жизни пациентов не превышает 9,8 мес.

В 2011 г. совершен прорыв в лечении метастатической меланомы: Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) одобрен таргетный препарат вемурафениб (ингибитор мутантной BRAF-киназы). Также одобрены еще два таргетных препарата для лечения меланомы, воздействующие соответственно на сигнальные пути BRAF и MEK (дабрафениб и траметиниб), однако они в Украине не зарегистрированы.

В 2010 г. исследование К.Т. Flaherty и соавт. показало, что применение вемурафениба у больных метастатической меланомой с мутацией в гене BRAF вызывает быстрый ответ опухоли на терапию и объективный ответ у 81% пациентов – небывалый результат в терапии этого заболевания. При этом на лечение отвечали метастатические очаги разной локализации. В результате было инициировано клиническое исследование третьей фазы BRIM III. В исследование были включены 675 пациентов с не леченной ранее нерезектабельной

меланомой IIIc или IV стадии и подтвержденным наличием мутации V600E. Участники исследования получали вемурафениб в дозе 960 мг перорально дважды в сутки либо (контрольная группа) дакарбазин внутривенно по 1000 мг/м². Частота объективного ответа на лечение составила 8,6% в группе дакарбазина и 57% в группе вемурафениба, частота полных регрессий составила 1,2 и 5,6%, частота частичных регрессий – 7,4 и 51,3% в двух группах соответственно. В целом терапия вемурафенибом в этом исследовании обеспечивала выживаемость более 6 мес для 84% пациентов с метастатической меланомой. Было показано, что таргетная терапия ингибиторами BRAF-киназы имеет свои ограничения: риск появления акантопапиллом, кератоксантом, плоскоклеточного рака кожи, наличие таких побочных эффектов, как фотосенсибилизация, сыпь, артралгия, усталость, а также развитие резистентности к препарату после 5-7 мес лечения.

Исследовались возможности блокирования одного сигнального пути на разных уровнях, в частности сочетания ингибитора BRAF с ингибитором MEK или иммунотерапией. Показаны преимущества совместного использования дабрафениба и траметиниба по сравнению с монотерапией дабрафенибом. Кроме того, в 2014 г. были озвучены результаты исследования III фазы coBRIM, в ходе которого изучалась эффективность и безопасность вемурафениба по сравнению с сочетанным приемом вемурафениба и кобиметиниба у ранее не леченных пациентов с неоперабельной местно-распространенной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600.

При совместном использовании вемурафениба и кобиметиниба частота объективного ответа составила 68% против 45% в группе, в которой применяли вемурафениб и плацебо. Исследование подтвердило повышение эффективности терапии у больных при применении комбинации ингибиторов BRAF и MEK по сравнению с приемом только ингибитора BRAF.

Свой доклад М.Н. Кукушкина проиллюстрировала клиническим случаем, отражающим клинический опыт терапии вемурафенибом, полученный в Национальном институте рака. Пациентке (40 лет) в 2011 г. проведено хирургическое лечение по поводу меланомы кожи левой ягодицы (узловая форма, с изъязвлением, толщина опухоли по Бреслоу 4,0 мм, при биопсии сторожевого лимфоузла выявлены клеточные метастазы меланомы). После операции получала интерферон-α-2b по 3 млн МЕ три раза в неделю подкожно в течение 12 мес. В мае 2013 г. обратилась по поводу узловых образований в тканях правой ягодицы.

При обследовании обнаружены метастазы меланомы в легкие, лимфатические узлы средостения, печени, правую почку, мягкие ткани правой ягодицы (pT4bN1bM1c, IV стадия). Выявлено наличие мутации BRAF – V600E двойным методом (аллель-специфическая ПЦР и секвенирование ДНК). С июня 2013 г. получала вемурафениб перорально в дозе 960 мг дважды в сутки. Частичная регрессия опухоли наблюдалась через 2 мес от начала лечения. Были отмечены побочные эффекты: фоточувствительность (6-е сутки от начала лечения), артралгия суставов кистей (14-е сутки), ладонно-подошвенный гиперкератоз (20-е сутки), гепатотоксичность (через 2,5 мес). Наилучший ответ на лечение зафиксирован в ноябре 2013 г. и составил 86,2% согласно критериям RECIST1.1. В марте 2014 г. согласно указанным критериям выявлено прогрессирование заболевания в очагах поражения, в дополнение к вемурафенибу назначен деносумаб (120 мг 1 раз в 4 нед). В апреле 2014 г. у пациентки возникли жалобы на головную боль и головокружения, при магнитно-резонансной томографии выявлены многочисленные метастатические очаги в головном мозге. Терапия вемурафенибом была отменена, назначена химиотерапия (темозоломид), дальнейший контакт с пациенткой утерян.

М.Н. Кукушкина отметила, что достигнутый при лечении пациентки результат можно считать успешным. Лечение переносилось удовлетворительно, побочные эффекты вемурафениба не превышали 1-2 степени, а время до начала прогрессирования заболевания составило 9 мес.

Достижения в области молекулярной онкологии позволили впервые за многие десятилетия разработать новые методы лечения меланомы, обладающие высокой клинической эффективностью. И все же основным методом снижения смертности остается ранняя диагностика. Новые знания и возможности порождают новые вопросы, которые еще только предстоит решить, стимулируют дальнейшие исследования.

Подготовила Катерина Котенко



ПРЕСС-РЕЛИЗ

Комбинация кобиметиниба и вемурафениба помогает пациентам с распространенной меланомой избежать прогрессирования заболевания в течение 1 года

Результаты исследования III фазы coBRIM продемонстрировали медиану выживаемости без прогрессирования 12,3 мес при использовании комбинации кобиметиниба и вемурафениба. Дополнительные данные исследования Ib фазы BRIM7 показали, что 61% пациентов, которые ранее не получали терапию ингибитором BRAF, были живы после двух лет лечения. Как ожидается, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) примет решение относительно заявки компании «Рош» на регистрацию нового показания для применения кобиметиниба в сочетании с вемурафенибом к августу 2015 года. Заявка на регистрацию рассматривается также в Европейском агентстве по лекарственным средствам (EMA).

Компания «Рош» объявила о текущих результатах двух исследований, посвященных применению ингибитора MEK кобиметиниба в сочетании с вемурафенибом (Зелбораф). Обновленные данные базового исследования III фазы coBRIM показали, что применение комбинации препаратов позволило пациентам с распространенной меланомой с мутацией BRAF V600, ранее не получавшим лечения, жить до одного года (медиана 12,3 мес) без ухудшения течения заболевания или наступления смерти (выживаемость без прогрессирования) в сравнении с 7,2 мес при монотерапии вемурафенибом (относительный риск 0,58; 95% доверительный интервал 0,46-0,72) [1].

«Комбинация кобиметиниба и вемурафениба продлила время, в течение которого пациенты могут жить без прогрессирования заболевания, до одного года, — говорит **Sandra Horning**, доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения по разработке лекарственных препаратов компании «Рош». — Это вдохновляющие результаты, поскольку они подчеркивают важность использования комбинации лекарственных средств, прицельно воздействующих на сигнальные пути, которые обуславливают злокачественный рост примерно в половине всех случаев меланомы».

Кроме того, обновленные результаты исследования coBRIM продемонстрировали более высокие показатели ответа на терапию при использовании комбинации препаратов кобиметиниба и вемурафениба по сравнению с монотерапией вемурафенибом. Частота объективного ответа (ЧОО) для комбинации препаратов составила 70% (полный ответ 16%, частичный ответ 54%) в сравнении с 50% (11% ПО, 40% ЧО) [1]. В процессе дальнейшего наблюдения показатель частоты ПО в группе комбинированного лечения увеличился с 10 до 16%, поскольку у части пациентов с ЧО был достигнут ПО после лечения, продолжавшегося более года. Профиль безопасности комбинации кобиметиниба и вемурафениба согласуется с представленными ранее данными относительно безопасности. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе с комбинацией были диарея, сыпь, тошнота, лихорадка, фоточувствительность, отклонения лабораторных показателей функции печени, повышение уровня креатинфосфокиназы — КФК (фермент, выделяемый мышцами), рвота.

Согласно результатам исследования Ib фазы BRIM7 кобиметиниба в комбинации с вемурафенибом помогают пациентам, ранее не получавшим терапии ингибитором BRAF, жить в среднем более двух лет (медиана 28,5 мес). Кроме того, длительное наблюдение показало, что 61% пациентов, ранее не получавших лечения ингибитором BRAF, были живы спустя два года [2]. Профиль безопасности согласуется с таковым при предыдущих анализах. Показатели частоты серозной ретинопатии, кардиомиопатии и кожной плоскоклеточной карциномы были аналогичны сообщавшимся ранее.

Результаты исследований coBRIM и BRIM7 были представлены в ходе 51-й ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO), состоявшейся в Чикаго 29 мая — 2 июня. Результаты coBRIM были озвучены на сессии устных докладов доктором James Larkin, сотрудником Королевского госпиталя Марсден, г. Лондон, Великобритания (реферат № 9006). Результаты BRIM7 были представлены в виде стендовой презентации доктором Anna Pavlick из Медицинского центра Нью-Йоркского университета (реферат № 9020).

Заявка на регистрацию нового показания к применению кобиметиниба при распространенной меланоме с мутацией BRAF V600 получила право на приоритетное рассмотрение в FDA, принятие решения ожидается до августа 2015 года. EMA предположительно примет решение относительно подачи на регистрацию кобиметиниба до конца 2015 года.

Об исследовании coBRIM

CoBRIM представляет собой международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке безопасности и эффективности применения терапевтической комбинации кобиметиниба в дозе 60 мг ежедневно и вемурафениба в дозе 960 мг дважды в сутки в сравнении с монотерапией вемурафенибом в дозе 960 мг дважды в сутки. В исследовании принимали участие 495 больных с неоперабельной местно-распространенной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 (определяли с помощью теста cobas® 4800 BRAF Mutation Test), ранее не получавших лечения по поводу распространенного заболевания.

Пациенты были рандомизированы для ежедневного получения комбинации препарата Зелбораф в течение 28-дневного курса лечения и кобиметиниба или плацебо в дни 1-21. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отзыва своего согласия участником. Первичной конечной точкой в исследовании была ВБП по оценке исследователя. Вторичные конечные точки включали ВБП по оценке независимого наблюдательного комитета, частоту объективного ответа и общую выживаемость (ОВ), а также длительность ответа и другие показатели безопасности, качества жизни и фармакокинетические параметры [3].

К наиболее часто встречающимся нежелательным явлениям (более 20%) у пациентов, получавших комбинированное лечение вемурафенибом и кобиметинибом, относились диарея, сыпь, тошнота, лихорадка, повышенная чувствительность к солнечному свету, отклонения лабораторных показателей функции печени, повышение уровня креатинфосфокиназы, рвота. В группе комбинированного лечения чаще наблюдалась серозная ретинопатия (скопление жидкости под сетчаткой) (26 и 3% соответственно), при этом в большинстве случаев данное нежелательное явление относилось к 1 или 2 степени тяжести и было преходящим. Некоторые нежелательные явления, включая плоскоклеточную карциному кожи и кератоакантому, в группе комбинированного лечения встречались реже, чем в группе монотерапии вемурафенибом.

Об исследовании BRIM7

BRIM7 представляет собой исследование фазы Ib с участием 129 пациентов, цель которого заключается в оценке безопасности и переносимости кобиметиниба в комбинации с вемурафенибом у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, которые ранее не получали лечения ингибитором BRAF или у кого на фоне данной терапии наблюдалось прогрессирование заболевания. Первичными конечными точками исследования BRIM7 были безопасность, переносимость и определение оптимальной дозы. Вторичные критерии оценки результатов относились к эффективности. На этапе выбора дозы пациенты получали кобиметиниб в дозе 60, 80 или 100 мг один раз в сутки по схеме 14 дней приема/14 дней перерыва; 21 день приема/7 дней перерыва или 28 дней непрерывного приема, а также вемурафениб в дозе 720 или 960 мг дважды в сутки без перерывов. После этапа подбора дозы для дальнейшего изучения были отобраны две дозировки: кобиметиниб — 60 мг один раз в сутки, 21 день приема/7 дней перерыва и вемурафениб — 720 или 960 мг дважды в сутки [4]. Наиболее частые нежелательные явления были управляемыми, умеренной степени тяжести, общая частота нежелательных явлений при продленном периоде наблюдения до медианы 21 месяц остается соответствующей, новые данные относительно безопасности применения не выявлены.

О сочетании кобиметиниба и вемурафениба

Кобиметиниб разработан для избирательного блокирования активности белка MEK [5], одного из звеньев внутриклеточной цепи белков, представляющей собой сигнальный путь, который регулирует деление клетки и определяет срок ее существования [6]. Кобиметиниб связывается с белком MEK, тогда как вемурафениб — с мутантной формой белка BRAF, еще одним представителем этого сигнального пути, что позволяет прервать аномальное распространение сигнала, запускающего рост опухоли [7, 8].

О препарате кобиметиниб

Кобиметиниб (GDC-0973, XL518) был открыт и разрабатывается в сотрудничестве с компанией Exelixis. Кроме комбинации с вемурафенибом для терапии меланомы, в настоящее время также изучается применение кобиметиниба в сочетании с несколькими другими исследуемыми препаратами, включая препараты, воздействующие на иммунную систему при различных видах рака, в том числе немелкоклеточном раке легкого и колоректальном раке.

О препарате вемурафениб (Зелбораф)

Зелбораф стал первым таргетным препаратом, предназначенным для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, наличие которой определяется с помощью прошедшего валидацию

теста, например cobas 4800 BRAF Mutation Test. Вемурафениб не может применяться у больных меланомой с «диким» типом BRAF [9]. В настоящее время препарат зарегистрирован в более чем 90 странах. Опыт применения препарата составляет более чем 11 тыс. пациентов во всем мире. Вемурафениб был разработан в рамках лицензии от 2006 года и соглашения о сотрудничестве между компаниями «Рош» и Plexxikon (в настоящее время входит в группу компаний Daiichi Sankyo).

О меланоме

По сравнению с другими видами рака кожи меланома встречается реже, но она более агрессивна и чаще сопряжена со смертельным исходом [10, 11]. Мутация в гене BRAF V600 встречается примерно в половине случаев меланомы [12]. Если заболевание обнаружено на ранней стадии, как правило, его можно излечить [13, 14], но для большинства пациентов на поздних стадиях заболевания прогноз неблагоприятен [11]. В настоящее время в мире диагноз меланомы ежегодно выявляется более чем у 232 тыс. человек, при этом более 55 тыс. пациентов из этой группы ежегодно умирают [15]. В последние годы отмечается значительный прогресс в области лечения метастатической меланомы, и у пациентов с этим заболеванием появилось больше возможностей терапии. Тем не менее меланома пока остается серьезной проблемой для здравоохранения, так как заболеваемость неуклонно увеличивается на протяжении последних 30 лет [16].

Компания «Рош» в борьбе с раком кожи

«Рош» занимается изучением новых методов лечения рака кожи в течение почти 20 лет. За последние пять лет компания предоставила пациентам с этим потенциально обезображивающим и даже смертельно опасным видом рака кожи два новых лекарственных средства. Препараты Эриведж и Зелбораф, которые являются первыми в своем классе, значительно улучшили результаты лечения при распространенных стадиях наиболее часто встречающихся и наиболее серьезных видов рака кожи. Вемурафениб стал первым таргетным таблетированным препаратом, зарегистрированным для терапии пациентов с положительным результатом соответствующего диагностического теста. Эриведж — это первый ингибитор сигнального пути hedgehog и первый из лекарственных препаратов, одобренных для лечения распространенных форм наиболее часто встречающегося рака кожи — базально-клеточной карциномы. «Рош» продолжает изучать указанные препараты и кобиметиниб при различных видах рака, в монотерапии и в комбинации с другими исследуемыми препаратами, в частности с иммунотерапией.

Более подробная информация содержится на сайте www.roche.com.

Перевод с англ. **Катерины Котенко**

Литература

- Larkin J. et al. Update of progression-free survival and correlative biomarker analysis from coBRIM: cobimetinib plus vemurafenib in advanced BRAF-mutated melanoma. Abstract presented at ASCO, Chicago, IL, USA, 29 May — 2 June 2015; abstract #9006.
- Pavlick et al. Extended follow-up results of phase 1B study (BRIM7) of vemurafenib with cobimetinib in BRAF-mutant melanoma. Abstract presented at ASCO, Chicago, IL, USA, 29 May — 2 June 2015; abstract #9020.
- Larkin J. et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2014; 371(20): 1867-76.
- Ribas A. et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study. Lancet Oncol. 2014; 15: 954-65.
- Johnston S. XL518, a potent, selective, orally bioavailable MEK1 inhibitor, downregulates the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in vivo, resulting in tumor growth inhibition and regression in preclinical models. Poster presented at: AACR-NCI-EORTC Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics; October 22, 2007; San Francisco, CA. Abstract C209.
- Khavari T.A. et al. Ras/Erk MAPK signaling in epidermal homeostasis and neoplasia. Cell Cycle. 2007; 6: 2928-31.
- Safaee Ardekani G. et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012; 7(10): e47054.
- Haferkamp S. et al. Vemurafenib induces senescence features in melanoma cells. J Invest Dermatol. 2013; 133: 1601-9.
- Zelboraf Summary of Product Characteristics, August 2014. Available at: <http://www.ema.europa.eu> Last accessed April 2015.
- Algazi A.P. et al. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. Cancer Manag Res. 2010; 2: 197-211.
- Finn L. et al. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. BMC Med. 2012; 10:23.
- Ascierto P.A. et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. J Transl Med. 2012; 10:85.
- Leong S.P. Future perspectives on malignant melanoma. Surg Clin North Am. 2003; 83: 453-6.
- Creagan E.T. Malignant melanoma: an emerging and preventable medical catastrophe. Mayo Clin Proc. 1997; 72: 570-4.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012.v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx; Last accessed April 2015.
- Bataille V. Risk factors for melanoma development. Expert Rev Dermatol. 2009; 4: 533-9.

Новости ASCO®

Озвучены результаты первого исследования с применением комбинации иммунопрепаратов в терапии меланомы

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы показано, что у пациентов с меланомой, ранее не получавших лечения, начальная терапия ниволумабом в качестве монотерапии или в сочетании с ипилимумабом более эффективно замедляет прогрессирование заболевания по сравнению с монотерапией ипилимумабом.

Настоящее исследование является первым испытанием III фазы, призванным оценить комбинацию указанных препаратов при меланоме. В этом исследовании приняли участие 945 пациентов с неоперабельной меланомой III или IV стадии. Начальная терапия с ниволумабом более чем в два раза увеличивала медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с монотерапией ипилимумабом (6,9 мес по сравнению с 2,9 мес). Преимущество было еще более выраженным, когда оба препарата использовались совместно, в результате чего медиана ВБП увеличивалась до 11,5 мес. Общий уровень ответа на лечение был существенно выше у пациентов, получающих комбинированную терапию (57,6%) или только ниволумаб (43,7%), по сравнению с монотерапией ипилимумабом (19%). Показатель общей выживаемости (ОВ) в исследовании еще не получен.

«Не ожидается, что показатель ОВ будет озвучен ранее чем через 22 мес наблюдения», — отметил ведущий автор исследования, доктор медицинских наук Jedd Wolchok из мемориального онкологического центра Слоун-Кеттеринг (г. Нью-Йорк, США), представляя результаты исследования.

Ниволумаб и ипилимумаб воздействуют на разные мишени в иммунной системе: ниволумаб блокирует PD-L1, а ипилимумаб — CTLA-4. Эти две мишени относятся к разным и взаимодополняющим путям, которые регулируют противоопухолевый иммунитет, что и стало обоснованием для совместного применения двух иммунопрепаратов с целью одновременной блокады обеих мишеней.

Ипилимумаб и ниволумаб одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для использования в качестве монотерапии у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, которая не реагирует на другие препараты. Исследования I и II фазы сочетанного применения ниволумаба и ипилимумаба показали неожиданно высокий уровень ответа: около 53% в I фазе клинических испытаний и 59% в исследовании II фазы с 2-летней ОВ в пределах от 79 до 88% в зависимости от дозы.

В группе больных с опухолями, имеющими уровень экспрессии PD-L1 >5%, медиана ВБП при применении ниволумаба или комбинации препаратов составила 14 мес, а при монотерапии ипилимумабом — 3,9 мес. У пациентов, опухоли которых имели уровень экспрессии PD-L1 <5%, медиана ВБП составила 11,2 мес при применении комбинированной терапии, 5,3 мес — на фоне монотерапии ниволумабом и 2,8 мес — при монотерапии ипилимумабом. Таким образом, комбинированная терапия улучшала исходы заболевания по сравнению с монотерапией ниволумабом, особенно для пациентов, опухоли которых имеют уровень экспрессии PD-L1 <5%. Медиана сокращения опухолевой массы составила 51,9% для комбинированного лечения и 34,5% для монотерапии ниволумабом. У пациентов, получавших только ипилимумаб, отмечалось увеличение опухолевой массы на 5,9%.

Профиль безопасности препаратов согласуется с данными, полученными в ходе других исследований. Уровень побочных эффектов 3/4 степени составил 55% для группы, получавшей комбинированную терапию, 16,3% — для монотерапии ниволумабом и 27,3% — для монотерапии ипилимумабом. В группе комбинированной терапии не было смертей, связанных с лечением, большинство побочных эффектов были управляемыми в соответствии с существующими алгоритмами. Среди 36,4% пациентов, которые прекратили лечение из-за побочных эффектов, доля ответивших на лечение достигала почти 68%. По сообщению авторов исследования, почти половина этих ответов происходила уже после того, как больной прекратил лечение.

Прогресс в лечении опухолей у детей

В американском исследовании Childhood Cancer Survivor Study проведен анализ более чем 34 тыс. детей, перенесших рак, и показано существенное снижение отдаленной смертности в течение последних трех десятилетий. Прогресс отчасти объясняется появлением подходов к лечению, которые вызывают меньшее количество нежелательных отдаленных побочных эффектов, включая новые злокачественные новообразования, сердечные и легочные заболевания.

«Пятьдесят лет назад только каждый пятый ребенок выживал при лечении рака, а сегодня более 80% таких детей живы через пять лет после постановки диагноза. Выжившие пациенты до сих пор имеют повышенный риск смерти от отдаленных последствий лечения, например от болезней сердца и вторично-индуцированного рака. Путем снижения общей токсичности современного лечения удалось не только помочь большему количеству детей выживать при онкологических заболеваниях, но и увеличить общую продолжительность их жизни», — сообщил ведущий автор исследования, доктор медицинских наук Gregory T. Armstrong, детский онколог из St. Jude Children's Research Hospital (г. Мемфис, США).

Предыдущие исследования показали, что до 18% детей, перенесших онкологические заболевания и преодолевшие пятилетний рубеж выживаемости, умирают в течение 30 лет после постановки диагноза. Смерти обусловлены тремя основными причинами: прогрессированием или рецидивом первичного рака, внешними причинами (несчастные случаи, самоубийства) и другими причинами, связанными со здоровьем. Последняя группа причин преимущественно связана со смертностью из-за поздних эффектов противоопухолевой терапии. В исследовании были проанализированы данные детей, получавших онкологическое лечение по поводу опухолей, диагностированных в период между 1970 и 1999 гг. В исследовании приняли участие 31 госпиталь США и Канады. Все пациенты, которых включили в исследование, на момент постановки диагноза были моложе 21 года. Было установлено, что 12% (3958) больных умерли в течение анализируемого периода и 41% (1618) этих смертей были обусловлены другими связанными со здоровьем причинами, включая смерть вследствие отдаленных эффектов противоопухолевой терапии. Среди детей, преодолевших пятилетний рубеж выживаемости, смертность от всех причин в течение 15 лет с момента постановки диагноза снизилась с 12,4 до 6%. В тот же временной период кумулятивная частота смертей от других связанных со здоровьем причин снизилась с 3,5 до 2,1%.

Пациенты, получавшие лечение в последние годы, имели достоверно более низкий риск смерти от других болезней (в том числе от рака и заболеваний сердца или легких). Снижение смертности было обусловлено сокращением количества случаев смерти, связанных с отдаленными последствиями лечения, и наиболее ярко выражено среди детей, перенесших опухоль Вильмса, лимфому Ходжкина и острый лимфобластный лейкоз.

Сердечно-сосудистая смертность значительно снизилась среди выживших всех групп.

Смертность в результате вторичного рака снизилась среди пациентов, перенесших опухоль Вильмса.

Эти результаты связаны с повышением точности лечения путем уменьшения интенсивности терапии для многих онкологических заболеваний с благоприятным прогнозом без ущерба для эффективности лечения. Это касается лучевой терапии, снижения дозы антрациклиновых антибиотиков и некоторых других химиопрепаратов, применение которых ассоциируется с кардиотоксичностью.

Профилактическое удаление лимфатических узлов шеи у пациентов с ранним раком полости рта снижает риск рецидива и улучшает выживаемость

Результаты проспективного рандомизированного исследования III фазы показали, что электроактивная диссекция шейных лимфатических узлов у пациентов с ранним раком полости рта снижает риск рецидива рака и повышает выживаемость.

«На основании результатов исследования электроактивная лимфодиссекция шеи должна стать стандартом лечения раннего плоскоклеточного рака полости рта с негативными лимфоузлами», — сообщил ведущий автор исследования Anil D'Cruz, профессор и руководитель кафедры хирургии головы и шеи в Tata Memorial Centre (г. Мумбаи, Индия). «На каждые восемь пациентов, которым будет проведена плановая лимфодиссекция в области шеи, одна смерть будет предотвращена, и на каждые четыре пациента будет предотвращен один рецидив», — отметил он. Исследование показало, что профилактический подход улучшает выживаемость и снижает частоту рецидивов по сравнению с терапевтической лимфодиссекцией в области шеи, выполняемой в момент возникновения метастазов.

Ранний рак ротовой полости часто излечивается с помощью хирургического удаления опухоли, но она может рецидивировать с распространением на лимфатические узлы в области шеи. Тактика выжидательного наблюдения часто приводит к терапевтической диссекции в области шеи, а также нередко порождает необходимость дополнительной хирургической процедуры, связанной с болезненностью

и дисфункцией плеча. Плановая лимфодиссекция в области шеи приводит к улучшению контроля и выживаемости и является одноступенчатой процедурой.

В рамках исследования, в период между 2004 и 2014 гг., 596 пациентов с плоскоклеточной карциномой ротовой полости (стадии T1 или T2) были рандомизированы в группы для, соответственно, плановой лимфодиссекции либо стандартного хирургического лечения. Общая 3-летняя выживаемость у больных, которым проводилась лимфодиссекция, составила 80% по сравнению с 67,5% для тех, у кого применили выжидательный подход (отношение рисков 0,63; 95% доверительный интервал 0,44-0,89; p=0,01). Плановая лимфодиссекция в области шеи также приводила к абсолютному увеличению 3-летней ВБП на 23,6% (69,5 против 45,9%; ОР 0,44; 95% ДИ 0,34-0,58; p<0,001). По мнению авторов, это исследование дает долгожданный ответ на вопрос врачей во всем мире о том, целесообразно ли увеличение объема операции у пациентов с ранним раком полости рта. Рак ротовой полости встречается повсеместно, но особенно распространен в странах с высоким уровнем употребления табака.

Влияние лучевой терапии на когнитивные функции при метастазах в головном мозге

Пациенты с 1-3 небольшими метастазами в головном мозге, получившие радиохирургическое лечение и адьювантную лучевую терапию на весь мозг (whole brain radiation therapy, WBRT), с большей вероятностью испытывают снижение когнитивных функций, чем пациенты, получившие только радиохирургическое лечение. Клиническое исследование III фазы обеспечивает дополнительную информацию относительно давней дискуссии о влиянии адьювантной лучевой терапии всего головного мозга на когнитивные функции.

Каждый год в США примерно у 650 тыс. больных с впервые диагностированным раком развиваются метастазы в головном мозге. По крайней мере 200 тыс. из этих пациентов будут получать WBRT в какой-то момент лечения. Пациенты с локализованными метастазами часто получают радиохирургическое лечение — тип лучевой терапии, при котором лучи направлены очень точно в область опухоли головного мозга. Метастазы в мозге удаляются путем обычного хирургического вмешательства только у отдельных пациентов. Как отметил один из авторов исследования, профессор Jan C. Buckner из клиники Мейо (г. Рочестер, США), облучение всего мозга предлагается как опция лечения на ранней стадии заболевания, но результаты исследования показывают, что токсические эффекты этой терапии хуже для пациента, чем опухолевый рост или развитие рецидива.

В этом исследовании 213 больных были рандомизированы для получения радиохирургического лечения в качестве монотерапии либо с последующей WBRT. Все больные имели 1-3 небольших метастазов в головном мозге (до 3 см в диаметре). В течение 3 мес наблюдения когнитивные нарушения испытывали 92% пациентов в группе WBRT и 64% в группе, получавшей только радиохирургическое лечение. В частности, больные, которые получили WBRT, имели большее снижение немедленно-го ответа (30 против 8%), отсроченного воспроизведения (51 против 20%) и вербальной коммуникации (19 против 2%). Анализ данных этого исследования в отношении качества жизни еще не завершен.

Разница в ОВ не была статистически значимой между двумя группами.

По мнению авторов, результаты этого исследования имеют далеко идущие последствия для онкологической практики, поскольку метастазы в головном мозге — довольно частое явление. Меланома, рак легких, грудной железы и толстой кишки распространяются на головной мозг особенно часто. Кроме того, у пациентов с раком мочевого пузыря, почек, с гинекологическими и некоторыми другими опухолями могут развиваться метастазы этой локализации.

По мнению авторов исследования, адьювантная WBRT продолжает быть вариантом лечения пациентов с метастазами в головном мозге, у которых проводилось их удаление хирургическим путем. В настоящее время продолжается исследование NCCTG/Alliance, призванное сопоставить эффективность WBRT, стереотаксической радиохирургии и хирургического лечения у больных с метастазами в головном мозге, чтобы в конечном итоге определить, какой метод лечения лучше.

Источник: www.asco.org

Перевод с англ. Катерины Котенко





National
Comprehensive
Cancer
Network®

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Руководство Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN), 2015 г.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – неоднородная группа лимфопролиферативных заболеваний, происходящих из В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов или натуральных киллеров (NK-клеток). В США среди диагностируемых НХЛ В-клеточные лимфомы составляют 80-85%, Т-клеточные лимфомы – 15-20%. NK-клеточные лимфомы встречаются очень редко. По прогнозам, в 2015 г. диагноз НХЛ будет установлен 71 850 пациентам, и 19 790 больных умрут от этого заболевания. В структуре онкологической смертности НХЛ занимают 7-е место у мужчин и женщин. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее часто встречающейся лимфоидной неоплазией у взрослых и составляет около 30% диагностируемых НХЛ.

Диагностика

Согласно NCCN ДВКЛ включают следующие подтипы:

- ДВКЛ, не уточненная иным образом (большинство случаев ДВКЛ);
- ДВКЛ с сопутствующей фолликулярной лимфомой любой степени;
- ДВКЛ с сопутствующей MALT-лимфомой желудка;
- ДВКЛ с сопутствующей MALT-лимфомой других локализаций (кроме желудка);
- фолликулярная лимфома 3 степени;
- внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома;
- ДВКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением;
- ALK-положительная ДВКЛ;
- EBV-положительная ДВКЛ пожилого возраста;
- Т-клеточная / богатая гистиоцитами В-крупноклеточная лимфома.

Наиболее типичным клиническим симптомом ДВКЛ является быстрорастущая масса, локализованная в области тела, богатой лимфоузлами. Первичный диагноз устанавливается путем микроскопии биоптатов опухоли.

Исследования профилей экспрессии генов выявили значительную гетерогенность ДВКЛ. Иммуногистохимически ДВКЛ разделяются на два различных подтипа: герминально-клеточный В-клеточный подтип – GCB (CD10+ или BCL6+, IRF4/MUM1-) и неGCB-подтип (CD10-, IRF4/MUM1+ или BCL6-, IRF4/MUM1-). Расширенный алгоритм классификации учитывает дополнительные иммуногистохимические маркеры – GCET1 и FOXP1. GCB-подтип ассоциируется с лучшим прогнозом по сравнению с неGCB-подтипом, однако лечение обоих подтипов ДВКЛ одинаковое.

Рearанжировка гена MYC выявляется у 9-17% пациентов с ДВКЛ и часто коррелирует с фенотипом GCB. ДВКЛ с одновременными реаранжировками генов BCL2 и MYC получили название лимфомы с «двойным ударом» (double-hit), которые характеризуются агрессивным клиническим течением и имеют общие признаки с лимфомой Беркитта и В-лимфобластной лимфомой. Лимфомы с «двойным ударом» наблюдаются у 2-11% пациентов с впервые установленным диагнозом ДВКЛ; эти больные имеют очень неблагоприятный прогноз даже при использовании ритуксимабосодержащей химиотерапии или интенсивной терапии с трансплантацией стволовых клеток. С помощью иммуногистохимического окрашивания также можно идентифицировать ДВКЛ с одновременной экспрессией белков MYC и BCL2 (ДВКЛ с «двойной экспрессией» – double-expressing); прогноз у пациентов с этим типом лимфомы хуже по сравнению с ДВКЛ в целом, однако не в такой степени, как у больных с истинными (то есть с генетическими реаранжировками) лимфомами с «двойным ударом». Отдельных рекомендаций по ведению пациентов с ДВКЛ с «двойным ударом» или «двойной экспрессией» на сегодня нет.

Для установления диагноза и определения подтипа (GCB или неGCB) необходимо адекватное иммунофенотипирование. Типичный фенотип ДВКЛ – CD20+, CD45+, CD3-. Рекомендованная иммунофенотипическая панель включает CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BCL6, Ki-67, IRF/MUM1 и MYC. В некоторых случаях определить подтип опухоли помогают дополнительные маркеры, такие как CD138, CD30, циклин D1, ALK1, EBV и HHV-8. Кроме того, полезными могут быть молекулярно-генетический анализ для выявления реаранжировки генов CCND1, BCL6 и MYC, а также цитогенетическое исследование (традиционное или флюоресцентная гибридизация in situ – FISH) для определения транслокаций t(14;18), t(3;v), t(8;14) или t(8;v).

Обследование

Первичное обследование пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ должно включать физикальный осмотр с особым вниманием на зоны лимфоузлов, оценку функционального статуса и конститутивных симптомов, лабораторные исследования (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, метаболический профиль, уровни β₂-микроглобулина и лактатдегидрогеназы – ЛДГ). У пациентов с выраженными симптомами и повышенным уровнем ЛДГ следует исключить синдром спонтанного лизиса опухоли, в том числе с помощью определения уровня мочевого кислоты. Если планируется иммунотерапия, рекомендуется провести тестирование на ВИЧ и гепатит В, поскольку этот вид лечения ассоциируется с реактивацией вирусов. При планировании химиотерапии у пациенток детородного возраста следует исключить беременность.

Для первичного определения стадии необходима трепанобиопсия с аспирацией костного мозга или без нее, при этом размер получаемого образца должен составлять не менее 1,6 см. Кроме того, необходимо идентифицировать все очаги заболевания и оценить прогноз на основании клинических факторов риска. К факторам, на основании которых рассчитывается международный прогностический индекс (IPI), относятся возраст, стадия заболевания (табл. 1), уровень ЛДГ, функциональный статус и количество опухолевых очагов за пределами лимфоузлов (табл. 2). У пациентов младше 60 лет может использоваться IPI с поправкой на возраст (табл. 3). Недавно был разработан усовершенствованный вариант IPI (NCCN-IPI; табл. 4), позволяющий лучше разграничивать больных с низким и высоким риском (5-летняя общая выживаемость – ОВ – 96 vs 33%) по сравнению с IPI (5-летняя ОВ 90 vs 54%). Индекс NCCN-IPI успешно прошел валидацию в исследовании с участием 1138 пациентов.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) особенно информативна при первичном определении стадии и оценке ответа на лечение. Люмбальная пункция рекомендуется у пациентов с поражением околоносовых синусов, яичек, эпидурального пространства, костного мозга, с ВИЧ-ассоциированной лимфомой или при наличии ≥2 экстранодальных очагов и повышенного уровня ЛДГ. Диагностическая ценность пункции повышается, если спинномозговая жидкость анализируется с помощью проточной цитометрии. У пациентов с высоким риском поражения центральной нервной системы (табл. 5) следует рассмотреть целесообразность назначения профилактической химиотерапии.

Таблица 1. Система стадирования Энн-Арбор для первичных узловых лимфом в модификации Лугано

Стадия	Вовлечение лимфоузлов (I)	Экстранодальный статус (E)
Начальные (ограниченные) стадии		
Стадия I	Один лимфоузел или группа прилежащих лимфоузлов	Единичный экстранодальный очаг без вовлечения лимфоузлов
Стадия II	Две и больше групп лимфоузлов по одну и ту же сторону диафрагмы	Стадия I или II по вовлечению лимфоузлов с ограниченным прилежащим экстранодальным вовлечением
Стадия II, объемное заболевание (bulky)	То же, но с наличием объемных очагов (в случае ДВКЛ – очагов >7,5 см в диаметре)	Не применяется
Поздние (распространенные) стадии		
Стадия III	Лимфоузлы по обе стороны диафрагмы Лимфоузлы выше диафрагмы с вовлечением селезенки	Не применяется
Стадия IV	Дополнительные экстралимфатические очаги, не соприкасающиеся друг с другом	Не применяется

Таблица 2. Международный прогностический индекс (IPI)

Каждый фактор риска = 1 балл	
• Возраст >60 лет • ЛДГ сыворотки выше нормы • Функциональный статус 2-4 • Стадия заболевания III или IV • Экстранодальное поражение >1 очага	
Интерпретация	
Риск	Оценка
Низкий	0-1
Низкий-средний	2
Средний-высокий	3
Высокий	4-5

Таблица 3. Международный прогностический индекс (IPI) с поправкой на возраст (оценивается у пациентов в возрасте ≤60 лет)

Каждый фактор риска = 1 балл	
• ЛДГ сыворотки выше нормы • Функциональный статус 2-4 • Стадия заболевания III или IV	
Интерпретация	
Риск	Оценка
Низкий	0
Низкий-средний	1
Средний-высокий	2
Высокий	3

Лечение в зависимости от стадии

Лечение ДВКЛ отличается у пациентов с локализованным заболеванием (стадия I-II по классификации Энн-Арбор) и у больных с более поздними (III-IV) стадиями. При отсутствии факторов риска (повышенный уровень ЛДГ, возраст старше 60 лет, объемное заболевание II стадии, функциональный статус ECOG ≥2) прогноз благоприятный. Остальных больных рекомендуется по возможности включать в клинические исследования.

Стадия I-II

В исследовании SWOG 8736 у пациентов с локализованными НХЛ три цикла СНОР с последующей лучевой терапией (ЛТ) на первично пораженные зоны (IFRT) обеспечили лучшую 5-летнюю выживаемость без прогрессирования (ВБП; 77 vs 64%) и ОВ (82 vs 82%) по сравнению с 8 циклами СНОР без IFRT, однако при дальнейшем наблюдении эта разница нивелировалась. Преимущество СНОР (3 цикла) с последующей IFRT (5-летняя ОВ 95%) у пациентов с начальными стадиями ДВКЛ (в возрасте ≤60 лет без факторов риска) также наблюдалось в серии исследований, организованных Онкологическим агентством Британской Колумбии (ВССА). В рандомизированном исследовании ECOG 1484 добавление ЛТ к СНОР (8 циклов) продлило ВБП у пациентов с ДВКЛ начальных стадий, которые достигли полного ответа на СНОР (6-летняя выживаемость без заболевания –

Таблица 4. Усовершенствованный международный прогностический индекс (NCCN-IPi)	
Фактор	Баллы
Возраст >40 и ≤60 лет	1
Возраст >60 и <75 лет	2
Возраст ≥75 лет	3
Повышение ЛДГ ≤3 норм	1
Повышение ЛДГ >3 норм	2
Стадия по классификации Энн-Арбор III-IV	1
Экстранодальное поражение*	1
Функциональный статус ≥2	1
Интерпретация	
Риск	Оценка
Низкий	0-1
Низкий-средний	2-3
Средний-высокий	4-5
Высокий	≥6
*Опухолевые поражения костного мозга, центральной нервной системы, печени/гастроинтестинального тракта или легких.	

Таблица 5. Прогностическая модель для оценки риска поражения центральной нервной системы	
Каждый фактор риска = 1 балл - Возраст >60 лет - ЛДГ сыворотки выше нормы - Функциональный статус >1 - Стадия заболевания III или IV - Экстранодальное поражение >1 очага - Поражение почек или надпочечных желез	
Интерпретация	
Риск	Оценка
Низкий	0-1
Низкий-средний	2-3
Высокий	4-6

ВБЗ — 73% при назначении IFRT vs 56% при наблюдении). В исследовании LNH 93-4, в котором участвовали пожилые пациенты с локализованной агрессивной лимфомой низкого риска, добавление ЛТ к 4 циклам СНОР не обеспечило преимуществ по сравнению с одной химиотерапией: 5-летняя выживаемость без событий (ВБС; 61 vs 64%) и 5-летняя ОВ (68 vs 72%) между группами статистически не различались. Тем не менее в данном исследовании проведение ЛТ значительно отсрочивалось, и 12% пациентов группы ЛТ этого лечения не получили.

В исследовании SWOG 0014 оценивали 3 цикла R-CHOP с последующей IFRT у пациентов с ≥1 фактором риска (необъемное заболевание II стадии, возраст >60 лет, функциональный статус 2 или повышенный уровень ЛДГ) согласно IPi с поправкой на возраст (n=60). После медианы наблюдения 5 лет 4-летняя ВБП составила 88%, 4-летняя ОВ — 92%. При сравнении с историческим контролем эти показатели были значительно лучше, чем у больных, не получавших ритуксимаб (4-летние ВБП и ОВ 78 и 88% соответственно).

В исследовании MInT изучали эффективность добавления ритуксимаба к 6 циклам химиотерапии типа СНОР у пациентов в возрасте до 60 лет с оценкой 0-1 балл по IPi (75% больных имели заболевание начальных стадий). ЛТ проводилась при экстранодальных очагах либо при наличии любых очагов >7,5 см в диаметре. В результате было продемонстрировано преимущество ритуксимабсодержащей химиотерапии по сравнению с химиотерапией без ритуксимаба: 6-летняя ОВ составила 90,1 vs 80% (p=0,0004), 6-летняя ВБС — 74,3 vs 55,8% (p<0,0001), 6-летняя ВБП — 80,2 vs 63,9% (p<0,0001).

В двух исследованиях GELA интенсивная химиотерапия (доксорубин, циклофосфамид, виндезин, блеомицин и преднизон с последующей консолидацией метотрексатом, этопозидом, ифосфамидом и цитарабином) ± ритуксимаб обеспечивала лучшие исходы по сравнению с СНОР ± ритуксимаб (3 цикла) + ЛТ у пациентов с заболеванием начальных стадий низкого риска. Тем не менее эта схема также ассоциировалась со значительной токсичностью и включала виндезин, не доступный в США и многих других странах.

Стадия III-IV

Химиотерапия по схеме R-CHOP-21 стала стандартной терапией пациентов с поздними стадиями ДВКЛ на основании результатов исследования GELA LNH98-5, в котором добавление ритуксимаба к СНОР-21 улучшило ОВ и ВБП. В указанном исследовании пациентов в возрасте 60-80 лет (n=399) рандомизировали для получения 8 циклов R-CHOP или СНОР. Длительное наблюдение (медиана 10 лет) показало, что ВБП (36,5 vs 20%), ВБЗ (64 vs 43%) и ОВ (43,5 vs 28%) были значительно лучше в группе R-CHOP. В дальнейшем эти результаты были подтверждены в трех рандомизированных исследованиях: MInT (6 циклов R-CHOP или СНОР; относительно молодые пациенты с 0-1 фактором риска), Dutch HOVON and Nordic Lymphoma group (8 циклов R-CHOP-14 или СНОР-14) и ECOG/CALGB 9703. В исследовании ECOG/CALGB 9703 также было установлено, что поддерживающая терапия ритуксимабом при первой ремиссии не имеет клинических преимуществ у больных, получавших R-CHOP в качестве индукционной терапии.

Еще до появления ритуксимаба в исследовании German High Grade было продемонстрировано, что 6 циклов дозоинтенсивной химиотерапии по схеме СНОР (CHOP-14) в качестве 1-й линии терапии превосходят 6 циклов СНОР-21. В исследовании RICOVER 60 добавление ритуксимаба к 6 или 8 циклам СНОР-14 (R-CHOP-14) значительно улучшило клинические исходы у пожилых больных. При медиане наблюдения 82 мес отмечено достоверное улучшение ВБС и ОВ. У пациентов, получивших 8 циклов вместо 6, дополнительная клиническая польза отсутствовала, но повышалась токсичность. Авторы пришли к выводу, что 6 циклов R-CHOP-14 в сочетании с 8 дозами ритуксимаба следует считать предпочтительной схемой лечения этой группы больных.

В двух рандомизированных исследованиях сравнивали R-CHOP-21 и R-CHOP-14. В крупном исследовании III фазы, включившем 1080 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, при медиане наблюдения 46 мес статистически значимые различия по ВБП

и ОВ отсутствовали: 2-летняя ОВ составила 82,7% в группе R-CHOP-14 и 80,8% в группе R-CHOP-21 (p=0,3763), 2-летняя ВБП — 75,4 и 74,8% соответственно (p=0,5907). Токсичность была одинаковой, за исключением более низкой частоты нейтропении 3-4 степени в группе R-CHOP-14 (31 vs 60%). Это объясняется тем, что все больные группы R-CHOP-14 получали первичную профилактику гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), в то время как в группе R-CHOP-21 первичная профилактика не проводилась. Интересно, что в этой крупной популяции пациентов отсутствовали различия в исходах между GCB- и неGCB-подтипами ДВКЛ. В исследовании III фазы GELA LNH03-6B сравнивали 8 циклов R-CHOP-14 и R-CHOP-21 у 602 пациентов в возрасте 60-80 лет с нелеченной ДВКЛ. После медианы наблюдения 56 мес группы статистически не различались в отношении 3-летней ВБС (56 vs 60%; p=0,7614), ВБП (60 vs 62%) и ОВ (69 vs 72%). Нейтропении 3-4 степени чаще регистрировалась при дозоинтенсивной терапии (74 vs 64% в группе R-CHOP-21), несмотря на то что Г-КСФ получали больше пациентов в группе R-CHOP-14 (90 vs 66% в группе R-CHOP-21). В целом результаты этих исследований указывают на то, что R-CHOP-21 остается стандартной схемой лечения для пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, при этом дозоинтенсивная терапия в эру ритуксимаба не улучшает исходы.

Пациенты старческого возраста (старше 80 лет) не были представлены в проспективных клинических исследованиях R-CHOP и обычно не являются кандидатами на полнодозовую терапию. Группа GELA провела многоцентровое проспективное исследование II фазы по оценке эффективности и безопасности низкодозовой СНОР + ритуксимаб в стандартной дозе (R-mini CHOP) у 149 пациентов старше 80 лет с ДВКЛ. После медианы наблюдения 20 мес медианы ОВ и ВБП составили 29 и 21 мес соответственно. Двухлетние показатели ОВ и ВБП равнялись 59 и 47%, четырехлетние — 49 и 41% соответственно. Нейтропении 3-4 степени была самым частым проявлением гематологической токсичности и наблюдалась у 59 больных.

У нелеченных пациентов с ДВКЛ значительную активность продемонстрировала схема DA-EPOCH-R (EPOCH с коррекцией доз препаратов + ритуксимаб). В многоцентровом исследовании II фазы GALBG схему DA-EPOCH-R (6-8 циклов) изучали у 69 ранее не получавших лечения пациентов с ДВКЛ. Индекс IPi соответствовал среднему-высокому риску у 21% пациентов. После медианы наблюдения 62 мес 5-летнее время до прогрессирования (ВДП) в общей популяции исследования составило 81%, ОВ — 84%. У пациентов с низким/низким-средним, средним-высоким и высоким риском 5-летнее ВДП составило 87, 92, и 54% соответственно (p=0,0085), 5-летняя ОВ — 95, 92 и 43% соответственно (p<0,001). Показатель ВДП был значительно выше в подгруппе пациентов с GCB-фенотипом по сравнению с неGCB-генотипом (100 vs 67%; p=0,008). Фенотип GCB также ассоциировался с более высокой 5-летней ОВ (94 vs 68%; p=0,04). Высокий индекс пролиферации (Ki67 ≥60%) был связан с достоверно более низкими показателями ВДП и ОВ только в подгруппе пациентов с неGCB-фенотипом. Фебрильная нейтропения регистрировалась у 36% больных (4 степени — у 7%); другие значимые токсические эффекты 4 степени не наблюдались. Наиболее частыми проявлениями негематологической токсичности 3 степени были нейтропатии (25%), патологическая усталость (16%) и аритмия (6%). В продолжающемся сегодня рандомизированном исследовании III фазы CALGB 50303 сравнивают схемы DA-EPOCH-R и R-CHOP у нелеченных пациентов с ДВКЛ. До публикации результатов этого исследования DA-EPOCH-R не может рекомендоваться в качестве стандартной стартовой терапии у пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, кроме отдельных клинических ситуаций (низкая функция левого желудочка, неклассифицируемая В-клеточная лимфома с признаками ДВКЛ и лимфомы Беркитта, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома).

Как уже указывалось, стандартной терапии для больных ДВКЛ с «двойным ударом» (реаранжировкой гена MYC в сочетании с транслокацией t(14;18), вызывающей реаранжировку гена BCL2) на сегодня не существует. Такие лимфомы отличаются высокой агрессивностью, при этом стандартные схемы лечения, такие как R-CHOP, малоэффективны. В исследовании с участием 193 пациентов с ДВКЛ, получавших R-CHOP, медиана ОВ (13 vs 95 мес), медиана ВБП (6 vs 95 мес), 3-летняя ВБП (46 vs 65%; p=0,012) и 3-летняя ОВ (46 vs 72%, p=0,002) были значительно ниже у больных лимфомой с «двойным ударом». В другом похожем исследовании 5-летние показатели ВБП и ОВ у пациентов с ДВКЛ с «двойным ударом», получавших R-CHOP, составили 18 и 27% соответственно. В этих исследованиях также было установлено, что высокая одновременная экспрессия белков MYC и BCL2 (по данным иммуногистохимии), но не экспрессия генов MYC или BCL2 в отдельности, ассоциируется с достоверно худшими исходами после терапии R-CHOP. Многомерный анализ с поправкой на индекс IPi и происхождение клеток опухоли показал, что одновременная экспрессия генов MYC/BCL2 является независимым предиктором худших показателей ВБП и ОВ после R-CHOP.

В многоцентровом ретроспективном анализе 106 пациентов с ДВКЛ (77% больных лимфомами с «двойным ударом») схема R-EPOCH обеспечила более высокую частоту полного ответа по сравнению с R-CHOP (p=0,01) и другими интенсивными индукционными схемами (p=0,07). Кроме того, первичное рефракторное заболевание реже наблюдалось при использовании R-EPOCH по сравнению с R-CHOP (p=0,005) и другими схемами (p=0,03).

Рекомендации NCCN

Пациентам с малообъемным (<10 см) заболеванием I или II стадии рекомендуются R-CHOP (3 цикла) + IFRT или R-CHOP (6 циклов) ± IFRT. Больным, не являющимся кандидатами на химиотерапию, рекомендуется IFRT. У пациентов с объемным заболеванием (≥10 см) более высокую эффективность обеспечивают 6 циклов R-CHOP ± локорегионарная ЛТ.

У пациентов с поздними стадиями следует использовать R-CHOP-21. В некоторых случаях положительный эффект может оказать ЛТ на области с объемными очагами. R-CHOP-21 рекомендуется в качестве стартовой терапии; тем не менее могут применяться и другие антрациклинсодержащие схемы, в частности DA-EPOCH-R и R-CHOP-14.

У пациентов с плохим общим состоянием здоровья, а также у больных с низкой функцией левого желудочка в качестве 1-й линии терапии можно использовать следующие схемы:

- R-miniCHOP (у пациентов старше 80 лет);
- CEPP (циклофосфамид, этопозид, преднизон, прокарбазин) + ритуксимаб;
- CDOP (циклофосфамид, липосомальный доксорубин, винкристин, преднизон) + ритуксимаб;
- CNOP (циклофосфамид, митоксантрон, винкристин, преднизон) + ритуксимаб;
- DA-EPOCH + ритуксимаб;
- CEOP (циклофосфамид, этопозид, винкристин, преднизон) + ритуксимаб.

По возможности пациентов следует включать в клинические исследования новых схем. У больных с объемным заболеванием или нарушенной почечной функцией первичная терапия включает мониторинг и профилактику синдрома лизиса опухоли.

Пациентам с высоким риском поражения центральной нервной системы (табл. 5) рекомендуется профилактическое назначение 4-8 доз метотрексата и/или цитарабина интратекально или 3-3,5 г/м² метотрексата внутривенно. У больных с симптомами паренхиматозного поражения центральной нервной системы в план лечения необходимо включить метотрексат 3-8 г/м² внутривенно, при лептоменингеальном поражении — 4-8 доз метотрексата и/или липосомального цитарабина интратекально и/или 3-3,5 г/м² метотрексата внутривенно. При назначении высоких доз метотрексата пациентов следует подготовить

с помощью гидратации и ощелачивания крови; через 24 ч от начала инфузии метотрекса-та должен быть назначен лейковорин. Во время лечения необходимо контролировать почечную и печеночную функцию. Следующий цикл R-СНОР проводится только после полного восстановления гематологических показателей. В составе R-СНОР-21 внутривенный метотрексат с лейковорином могут безопасно назначаться в 15-й день 21-дневного цикла R-СНОР.

Оценка ответа и последующая терапия

ПЭТ-КТ- и КТ-критерии ответа представлены в таблице 6. Промежуточное стадирование проводится для выявления пациентов с отсутствием ответа или прогрессированием на фоне индукционной терапии. С помощью ПЭТ можно определить, что собой представляют резидуальные массы – фиброз или жизнеспособную опухоль. В клинических исследованиях отрицательные результаты ПЭТ после 2-4 циклов индукционной химиотерапии ассоциировались с благоприятным прогнозом. Так, у пациентов с агрессивной лимфомой (n=90), получавших антрациклинсодержащую индукционную химиотерапию (с ритуксимабом в 41% случаев), отрицательные результаты ПЭТ после 2 циклов (n=54) были связаны с более высокими 2-летними показателями ВБС (82 vs 43%; p<0,001) и ОВ (90 vs 61%; p=0,006) по сравнению с положительными результатами (n=36). В другом исследовании у пациентов с агрессивной лимфомой (n=103), в качестве 1-й линии терапии получавших СНОР или похожие схемы (с ритуксимабом в 49% случаев), 5-летняя ВБС была значительно выше при отрицательных результатах ПЭТ после 4 циклов (80 vs 36%; p<0,0001). Тем не менее у некоторых пациентов промежуточные ПЭТ-сканогаммы могут быть ложноположительными, и некоторые больные, несмотря на положительные результаты ПЭТ, имеют благоприятный отдаленный прогноз. По этой причине данные промежуточной ПЭТ не рекомендуется использовать как основание для изменения терапии. В противном случае для подтверждения истинной положительности рекомендуется повторная биопсия резидуальных масс. Пациенты, получающие индукционную терапию, перед проведением ЛТ должны быть обследованы после 3-4 циклов химиотерапии. По завершении лечения (для ПЭТ лучше выждать 6-8 нед) стадию заболевания оценивают повторно.

У пациентов с заболеванием I-II стадии, достигших полного ответа на 1-ю линию терапии, рутинное применение ПЭТ или компьютерной томографии (КТ) в период наблюдения не рекомендуется. У больных с ДВКЛ III-IV стадии, достигших ремиссии после 1-й линии терапии, КТ следует проводить не чаще чем каждые 6 мес первые 2 года после завершения лечения, в дальнейшем при отсутствии клинических показаний КТ не требуется. У большинства пациентов КТ является более предпочтительным методом контрольной визуализации по сравнению с ПЭТ-КТ.

Оценка ответа при заболевании I-II стадии

Если после короткого курса лечения планируется ЛТ, до ее начала следует повторно оценить стадию заболевания, в том числе с помощью КТ, поскольку от полученного результата будет зависеть доза радиации.

Через 6-8 нед после завершения полного курса проводят контрольную визуализацию. У пациентов с полным ответом последующие наблюдения осуществляют каждые 3-6 мес на протяжении 5 лет и затем ежегодно или по показаниям, при этом КТ рекомендуется проводить только при наличии клинических показаний. Ведение больных с частичным ответом или его отсутствием либо с прогрессирующим заболеванием такое же, как и пациентов с рецидивной или рефрактерной ДВКЛ.

Оценка ответа при заболевании III-IV стадии

Через 6-8 нед после завершения полного курса проводят контрольную визуализацию. У пациентов с полным ответом рекомендуется наблюдение. У больных с изначально объемным заболеванием может проводиться консолидация высокодозовой терапией с последующей аутологической трансплантацией стволовых клеток (ВДТ/АТСК). Наблюдение пациентов с полным ответом должно осуществляться с регулярными интервалами (каждые 3-6 мес в течение 5 лет, затем ежегодно или по показаниям). КТ рекомендуется проводить не чаще 2 раз в год первые 2 года, а затем только при наличии показаний. Ведение больных с частичным ответом или его отсутствием либо с прогрессирующим заболеванием такое же, как и пациентов с рецидивной или рефрактерной ДВКЛ.

Рецидивное или рефрактерное заболевание

Роль ВДТ/АТСК у пациентов с рецидивной или рефрактерной ДВКЛ была продемонстрирована в международном рандомизированном исследовании III фазы PARMA. Пациентов с ДВКЛ, ответившей на индукционную терапию по схеме ДНАР (дексаметазон, цисплатин и цитарабин) после первого или второго рецидива (n=109), рандомизировали для получения дополнительной химиотерапии ДНАР + ЛТ или ЛТ + ВДТ/АТСК. Пятилетняя ВБС была значительно выше в группе трансплантации по сравнению с группой без трансплантации (46 vs 12%; p=0,001), как и 5-летняя ОВ (53 vs 32%; p=0,038). Следует отметить, что исследование PARMA проводилось до появления ритуксимаба.

Недавно был осуществлен ретроспективный анализ данных реестра EBMT для оценки роли ВДТ/АТСК у пациентов, достигших второго полного ответа после 2-й линии терапии (n=470). В этом анализе 25% больных до АТСК получали ритуксимабсодержащую терапию. В целом 5-летние показатели ВПЗ и ОВ после АТСК составили 48 и 63%. Медиана ВБЗ после АТСК составила 51 мес, что значительно превышало соответствующий показатель после первого полного ответа (11 мес; p<0,001). Это увеличение ВБЗ было статистически значимым также в подгруппе пациентов, ранее получавших ритуксимаб (медиана не достигнута vs 10 мес; p<0,001), и в подгруппе больных, у которых заболевание рецидивировало в пределах 1 года после завершения 1-й линии терапии (медиана 47 мес vs 6 мес; p<0,001).

Эффективность 2-й линии терапии можно прогнозировать по повторно рассчитанному IPI с поправкой на возраст. Кроме того, неблагоприятными прогностическими факторами являются положительные результаты ПЭТ перед трансплантацией и химиорезистентность. Результаты исследований, проведенных группами GEL-TAMO и ABMTR, свидетельствуют о том, что ВДТ/АТСК предпочтительно использовать у пациентов, не достигших полного ответа, но еще чувствительных к химиотерапии.

Таблица 6. Критерии ответа Лугано при НХЛ

Ответ	Локализация	ПЭТ-КТ (метаболический ответ)*	КТ (радиологический ответ)
Полный ответ	Лимфоузлы и экстралимфатические очаги	Оценка 1, 2 или 3 балла с резидуальной массой или без нее по 5-балльной шкале	Целевые лимфоузлы/узловые массы регрессировали до размеров ≤1,5 см в наибольшем поперечном диаметре, экстралимфатические очаги отсутствуют
	Не измеренные очаги	—	Отсутствуют
	Увеличение размеров органов	—	Регресс до нормальных размеров
	Новые очаги	Нет	Нет
	Костный мозг	Признаки ФДГ-авидного заболевания отсутствуют	Нормальный морфологически; при сомнительных данных – отрицательные результаты иммуногистохимической проточной цитометрии
Частичный ответ	Лимфоузлы и экстралимфатические очаги	Оценка 4 или 5 со сниженным захватом по сравнению с исходным. Новые или прогрессирующие очаги отсутствуют. При промежуточном исследовании эти данные свидетельствуют об ответе опухоли, при исследовании после лечения могут указывать на резидуальное заболевание	≥50% уменьшение СПД до 6 целевых измеряемых лимфоузлов и экстранодальных очагов Если очаг имеет слишком малые размеры для измерения на КТ, его размеры принимаются как 5×5 мм, если очаг больше не визуализируется – 0×0 мм
	Не измеренные очаги	—	Отсутствуют, без изменений или регрессировали
	Увеличение размеров органа	—	Уменьшение длины селезенки >50%
	Новые очаги	Нет	Нет
	Костный мозг	Резидуальный захват, превышающий таковой нормального костного мозга, но сниженный по сравнению с исходным (допускается диффузный захват, обусловленный реактивными изменениями после химиотерапии). При наличии персистирующих локальных изменений рекомендуется биопсия или повторное сканирование	—
Отсутствие ответа (стабильное заболевание)	Целевые лимфоузлы/узловые массы, экстранодальные очаги	Оценка 4 или 5 без существенного изменения захвата по сравнению с исходным при промежуточном исследовании и исследовании по завершению лечения. Новые или прогрессирующие очаги отсутствуют	<50% уменьшение СПД до 6 доминантных измеряемых лимфоузлов и экстранодальных очагов; критерии прогрессирующего заболевания отсутствуют
	Не измеренные очаги	–	Нет увеличения, характерного для прогрессирования
	Увеличение размеров органа	–	Нет увеличения, характерного для прогрессирования
	Костный мозг	Без изменений	—
Прогрессирующее заболевание	Целевые лимфоузлы/узловые массы, экстранодальные очаги	Оценка 4 или 5 с увеличением захвата по сравнению с исходным и/или новые ФДГ-авидные очаги, характерные для лимфомы, при промежуточном исследовании и исследовании по завершению лечения	Наличие по крайней мере одного критерия из следующих: • Отдельные лимфоузлы / очаги патологические с НПД >1,5 см • Увеличение СПД ≥50% от надира • Увеличение НПД или КО от надира на 0,5 см для очагов ≤2 см и на 1 см для очагов >2 см. • При наличии спленомегалии увеличение длины селезенки >50% от предыдущего увеличения по сравнению с исходной. Если ранее спленомегалия отсутствовала – увеличение длины на ≥2 см по сравнению с исходной. Появление или рецидив спленомегалии
	Не измеренные очаги	Нет	Новые очаги или явное увеличение ранее выявленных очагов
	Новые очаги	Новые ФДГ-авидные очаги, характерные для лимфомы в большей степени, чем для другой этиологии (например, инфекции, воспаления). При наличии сомнений относительно этиологии рекомендуется биопсия или повторное сканирование	Повторный рост ранее разрешившихся очагов Новый узел >1,5 см по любой оси Новый экстранодальный очаг >1 см по любой оси; если размеры очага <1 см, его наличие должно быть очевидным и он должен быть связан с лимфомой
	Костный мозг	Новые или рецидивные ФДГ-авидные очаги	Новые или рецидивные очаги

Примечание: ФДГ – фтордезоксиглюкоза, СПД – сумма произведений перпендикулярных диаметров опухолевых очагов, НПД – наибольший поперечный диаметр, КО – короткая ось, перпендикулярная НПД.
*Пятибалльная шкала ПЭТ: 1 – нет захвата выше фона; 2 – захват ≤ средостения; 3 – захват > средостения, но ≤ печени; 4 – умеренный захват > печени; 5 – захват значительно больше по сравнению с печенью и/или новые очаги; X – новые очаги захвата маловероятно связаны с лимфомой.

У больных с рецидивной или рефрактерной ДВКЛ изучались различные схемы 2-й линии терапии, однако ни одна из них не стала предпочтительной. У пациентов с рефрактерной В-клеточной лимфомой (n=28) схема R-ICE (ритуксимаб в комбинации с ифосфамидом, карбоплатином и этопозидом) обеспечила объективный ответ в 71% случаев (полный ответ — у 25%) при 1-летних показателях ВВЗ и ОВ 60 и 72% соответственно. В исследовании II фазы применение схемы R-ICE ассоциировалось с полным ответом у 53% пациентов с рецидивной или рефрактерной ДВКЛ (n=34), что значительно превышает соответствующий показатель в историческом контроле при использовании ICE без ритуксимаба (27%). Ритуксимаб у таких больных также может применяться в комбинации с химиотерапией на основе гемцитабина и в качестве монотерапии.

В международном рандомизированном исследовании CORAL сравнивали схемы R-ICE и R-DHAP с последующей АТСК в качестве 2-й линии терапии у химиочувствительных пациентов с рецидивной или рефрактерной ДВКЛ. Существенных различий в исходах между группами не наблюдалось. Общая частота ответа составила 63% для R-ICE и 64% для R-DHAP, 4-летняя ВБС — 26 и 34% соответственно (p=0,2), 4-летняя ОВ — 43 и 51% соответственно (p=0,3). Таким образом, обе схемы могут использоваться у больных с рецидивной или рефрактерной ДВКЛ. Следует отметить, что пациенты, заболевание которых рецидивировало в пределах года после 1-й линии терапии по схеме R-CHOP, имели особенно неблагоприятный прогноз (3-летняя ВБП 23%). Кроме того, независимо от группы терапии неблагоприятный прогноз отмечался в подгруппе больных с реаранжировками гена MYC (с сопутствующими реаранжировками генов BCL2 и/или BCL6 либо без них): 4-летняя ВБП у таких пациентов составила 18% по сравнению с 42% у больных без реаранжировок MYC, 4-летняя ОВ — 29 vs 62% соответственно (p=0,011). Подгрупповой анализ этого исследования (Bio-CORAL) показал, что у пациентов с GCB-фенотипом схема R-DHAP ассоциировалась с улучшением ВБП (3-летняя ВБП 52% vs 31% в группе R-ICE), в то время как у больных с неGCB-фенотипом разница в ВБП отсутствовала (3-летняя ВБП 32% для R-DHAP vs 27% для R-ICE).

В рамках исследования CORAL также оценивалась роль ритуксимаба в поддерживающей терапии (каждые 2 мес в течение 1 года) после АТСК. По 4-летней ВБС группы ритуксимаба и наблюдения не различались (52 vs 53% соответственно). Количество пациентов, заболевание которых прогрессировало или рецидивировало, также было одинаковым в обеих группах. В то же время серьезные побочные эффекты чаще наблюдались в группе ритуксимаба. Учитывая отсутствие пользы от назначения ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии по сравнению с наблюдением после АТСК, этот вид лечения не рекомендуется.

У пациентов с рецидивной или рефрактерной ДВКЛ, не являющихся кандидатами на трансплантацию стволовых клеток, а также у больных, заболевание которых рецидивировало после трансплантации, хорошие результаты показала схема BR (бендамустин + ритуксимаб). У пожилых пациентов с рецидивной или рефрактерной ДВКЛ (n=59; средний возраст 74 года) схема BR (с бендамустином в дозе 120 мг/м²) обеспечила объективный ответ в 45,8% случаев, в том числе полный ответ — в 15,3% случаев. Медиана продолжительности ответа и медиана ВБП составили 17,3 и 3,6 мес соответственно. Наиболее частым проявлением токсичности 3-4 степени была миелосупрессия. В другом исследовании II фазы при использовании схемы BR объективный ответ достигался в 63% случаев (полный ответ — в 37% случаев). Следует отметить, что практически все участники данного исследования ранее получали лечение ритуксимабсодержащими схемами. Медиана ВБП составила примерно 7 мес. Наиболее частыми проявлениями токсичности 3-4 степени были нейтропения (76%) и тромбоцитопения (22%).

У пациентов с рецидивной или рефрактерной ДВКЛ, не являющихся кандидатами на АТСК, также оценивалась схема R-GemOX (ритуксимаб, гемцитабин, оксалиплатин). В исследовании с участием 46 больных с В-клеточной лимфомой (72% — ДВКЛ) частота объективного ответа на R-GemOX составила 83%, половина пациентов достигла полного ответа. Двухлетние показатели ВБС и ОВ составили 43 и 66% соответственно.

Рекомендации NCCN

У пациентов с рецидивной или рефрактерной ДВКЛ, химиочувствительных на момент рецидива, терапией выбора является ВДТ/АТСК. Больным — кандидатам на проведение ВДТ/АТСК должна быть назначена 2-я линия химиотерапии с ритуксимабом или без него (в зависимости от предыдущего ответа на ритуксимаб). Рекомендуются следующие схемы (± ритуксимаб):

- DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитарабин);
- ESHAP (метилпреднизолон, этопозид, цитарабин, цисплатин);
- GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин);
- GemOX (гемцитабин, оксалиплатин);
- ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид);
- MINE (митоксантрон, ифосфамид, месна, этопозид).

Пациентам с полным или частичным ответом на 2-ю линию химиотерапии рекомендуется консолидация ВДТ/АТСК ± ЛТ. IFRT перед ВДТ/АТСК показала хорошие результаты в отношении локального контроля и улучшении выживаемости.

Пациентов, не являющихся кандидатами на ВДТ/АТСК, рекомендуется включать в клинические исследования. При отсутствии такой возможности существуют следующие варианты лечения:

- ритуксимаб в монотерапии;
- бендамустин ± ритуксимаб;
- леналидомид ± ритуксимаб (у пациентов с неGCB ДВКЛ);
- DA-EPOCH ± ритуксимаб;
- SEPP (циклофосфамид, этопозид, преднизон, прокарбазин) ± ритуксимаб;
- GDP ± ритуксимаб;
- GemOX ± ритуксимаб.

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ)

ПМВКЛ — отдельный подтип НХЛ, гистологически не отличающийся от ДВКЛ. Средний возраст пациентов с ПМВКЛ — 35 лет, наблюдается небольшое преобладание женщин. Опухоль происходит из В-клеток тимуса с первичным локальным распространением в надключичные, шейные, прикорневые лимфоузлы, средостение и легкие. На момент установления диагноза экстранодальное распространение в другие области встречается примерно у 25% больных. Клинические проявления обусловлены быстрым ростом медиастинальной массы и включают синдром верхней полой вены, плевральный и перикардиальный выпот.

Профиль экспрессии генов ПМВКЛ отличается от такового ДВКЛ и больше похож на профиль классической лимфомы Ходжкина. ПМВКЛ экспрессируют антигены В-клеток и не имеют поверхностных иммуноглобулинов. Профиль ПМВКЛ — CD19+, CD20+, CD22+, CD21-, IRF4/MUM1+ и CD23+ с вариабельной экспрессией BCL2 и BCL6. CD30 слабо и неоднородно экспрессируется более чем в 80% случаев; иногда наблюдается экспрессия CD15. ПМВКЛ также характеризуются низкой экспрессией молекул HLA I и II. В очень редких случаях выявляются медиастинальные лимфомы серой зоны с признаками ПМВКЛ и классической лимфомы Ходжкина. Цитогенетические аномалии, часто встречающиеся при ПМВКЛ, включают дупликации в хромосоме 9p24 (с вовлечением гена JAK2 у 50-75% пациентов) и хромосоме 2p15 (с вовлечением гена c-REL, кодирующего синтез одного из факторов транскрипции семейства NF-κB), а также делеции в хромосомах 1p,

3p, 13q, 15q и 17p. Индекс IPI с поправкой на возраст не позволяет достоверно оценить прогноз ПМВКЛ на момент установления диагноза. Ретроспективный анализ 141 пациента из реестра MSKCC показал, что предикторами ВБС являются 2 и более экстранодальных очага и тип первичной терапии, при этом последний также выступает единственным предиктором ОВ.

В ретроспективных анализах исследований, проводившихся до появления ритуксимаба, интенсивные химиотерапевтические режимы были более эффективными по сравнению с СНОР, при этом дополнение химиотерапии IFRT ассоциировалось с улучшением ВБП. Добавление ритуксимаба к схеме MACOP-B или VACOP-B не оказывало существенного влияния на исходы.

В ретроспективном исследовании, включившем 63 пациента с ПМВКЛ, получавших R-CHOP, первичная неэффективность индукционной терапии наблюдалась в 21% случаев, при этом предикторами неблагоприятного исхода были поздняя стадия заболевания и высокий риск по индексу IPI. В небольшом проспективном исследовании схема DA-EPOCH-R без ЛТ ассоциировалась с ВБС 91% при медиане наблюдения 4 года. Схема DA-EPOCH-R (6-8 циклов) + филграстим также оценивалась в другом проспективном исследовании с участием 51 пациента с ранее не леченной ПМВКЛ. Заболевание IV стадии имели 29% больных. После медианы наблюдения 63 мес показатели ВБС и ОВ составили 93 и 97% соответственно. Нейтропения и тромбоцитопения 4 степени развивались после 50 и 6% циклов соответственно, госпитализация по поводу фебрильной нейтропении потребовалась в 13% циклов. Таким образом, в исследовании было продемонстрировано, что DA-EPOCH-R является высокоэффективной схемой терапии пациентов ПМВКЛ.

В подгрупповом анализе пациентов с ПМВКЛ (n=87) — участников исследования MInT добавление ритуксимаба к СНОР-подобным схемам лечения значительно улучшало частоту достижения частичного ответа (80 vs 54% без ритуксимаба; p=0,015) и 3-летнюю ВБС (78 vs 52%; p=0,012), но не ОВ (89 vs 78%; p=0,158). При анализе более длительного наблюдения этих же пациентов (медиана 62 мес) увеличение ВБС оставалось статистически значимым через 5 лет (79 vs 47%; p=0,011). Пятилетняя ВБП также была достоверно выше в группе ритуксимаба (90 vs 60%; p=0,006). По 5-летней ОВ группы статистически не различались (90 vs 78%), тем не менее у пациентов с ПМВКЛ удалось достичь такой же ОВ, как и больных с ДВКЛ (92% с ритуксимабом vs 81% без ритуксимаба; p<0,001). У пациентов с ПМВКЛ высокую эффективность также демонстрирует дозоинтенсивная терапия R-CHOP с последующей консолидацией схемой ICE (без ЛТ): при медиане наблюдения 3 год показатели ОВ и ВБП составляли 88 и 78% соответственно.

На основании имеющихся данных пациентам с ПМВКЛ в качестве 1-й линии терапии рекомендуются следующие схемы:

- R-CHOP (6 циклов) + ЛТ;
- DA-EPOCH-R (6 циклов) + ЛТ на области персистирующих локальных очагов;
- R-CHOP (4 цикла), затем ICE (3 цикла) ± ЛТ.

После лечения необходима контрольная ПЭТ-КТ. При отрицательных результатах (и изначально малообъемном заболевании) пациентов можно наблюдать. У больных, в качестве 1-й линии терапии получивших R-CHOP, можно рассмотреть целесообразность консолидирующей ЛТ, особенно если активность фтордезоксиглюкозы в первичной опухоли остается повышенной. При положительных результатах ПЭТ-КТ и планировании дальнейшего лечения рекомендуется биопсия.

Лимфомы серой зоны

Лимфомы серой зоны представляют собой группу лимфом с гистологическими и клиническими характеристиками, общими для различных подтипов лимфом. В контексте В-клеточных лимфом они относятся к категории «В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с промежуточными признаками ДВКЛ и классической лимфомы Ходжкина» классификации ВОЗ 2008 г. В качестве синонимов также используются понятия «В-крупноклеточная лимфома с признаками лимфомы Ходжкина» и «Ходжкин-подобная анапластическая крупноклеточная лимфома». Пациенты с лимфомами серой зоны могут иметь медиастинальное или немедиастинальное заболевание. Клинически у больных с медиастинальными лимфомами выявляется крупная масса в переднем средостении с вовлечением надключичных лимфоузлов или без него. Такие лимфомы чаще диагностируются у мужчин в возрасте от 20 до 40 лет. Пациенты с немедиастинальными лимфомами обычно старше, имеют заболевание более поздней стадии и более высокий риск по индексу IPI. Морфологические лимфомы серой зоны характеризуются пластинчатым ростом плеоморфных клеток в диффузно фиброзированной строме; клетки обычно крупнее и более плеоморфные по сравнению с ПМВКЛ, иногда могут напоминать клетки лакунарные или Ходжкин-подобные клетки. Часто наблюдается некроз без нейтрофильной инфильтрации.

Иммунофенотип лимфом серой зоны атипический, во многих случаях с переходными признаками между ПМВКЛ и классической лимфомой Ходжкина. CD45, CD15, CD20, CD30 и CD79a, как правило, положительные, а CD10 и ALK — отрицательные. Факторы транскрипции В-клеток, такие как PAX5, BOB.1 и OCT-2, часто могут быть положительными. Если морфология больше напоминает ПМВКЛ, на лимфому серой зоны указывают отсутствие CD20, положительный CD15 или наличие EBV. При морфологии, больше похожей на классическую лимфому Ходжкина, характерными для лимфомы серой зоны признаками являются сильная экспрессия CD20 (и/или других маркеров В-клеток) и отсутствие CD15. При изучении эпигенетических изменений с помощью анализа метилирования ДНК в микросрезах опухолевых клеток, полученных у пациентов с медиастинальными лимфомами серой зоны, ПМВКЛ, классической лимфомой Ходжкина и ДВКЛ, были обнаружены различные сигнатуры метилирования (гипо- и гиперметилированные сайты) мишеней CpG для ПМВКЛ и лимфомы Ходжкина. Профили метилирования у пациентов с лимфомами серой зоны занимали промежуточную позицию между ПМВКЛ и классической лимфомой Ходжкина, но отличались от ДВКЛ. Авторы пришли к выводу, что уникальная эпигенетическая сигнатура лимфом серой зоны является веским основанием для их выделения как отдельной нозологии.

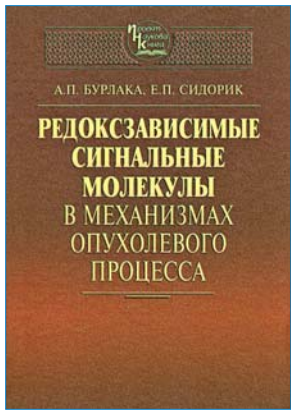
Лечение пациентов с лимфомами серой зоны является трудной клинической задачей, поскольку эти лимфомы ассоциируются с худшим прогнозом по сравнению с ПМВКЛ и классической лимфомой Ходжкина. Стандартных рекомендаций на сегодня нет, однако большинство пациентов получают комбинированную химиотерапию по схемам, использующихся при ДВКЛ, в сочетании с ЛТ. По данным ряда авторов, лимфомы серой зоны часто являются резистентными к схемам химиотерапии, которые применяются при лимфоме Ходжкина. Добавление ритуксимаба рекомендуется при лимфомах, экспрессирующих CD20. В исследовании по оценке 6-8 циклов DA-EPOCH-R у 11 пациентов с медиастинальной лимфомой серой зоны 4-летние показатели ВБП и ОВ составили 30 и 83% соответственно. Для сравнения, у пациентов с ПМВКЛ в этом же исследовании 4-летние показатели ВБП и ОВ составили 100%. Кроме того, половине больных с лимфомами серой зоны потребовалась ЛТ на область средостения. Учитывая явно худшие исходы у пациентов с лимфомами серой зоны, получающими лечение по стандартным схемам, таким больным настоятельно рекомендуется консолидирующая ЛТ (при условии, что заболевание находится в ограниченной стадии). По возможности пациенты с лимфомами серой зоны должны наблюдаться в центрах, имеющих опыт лечения этого типа лимфомы.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

Полный текст руководства на www.nccn.org



ВНИМАНИЮ СПЕЦИАЛИСТОВ



Бурлака А.П. Редоксзависимые сигнальные молекулы в механизмах опухолевого процесса: монография / А.П. Бурлака, Е.П. Сидорик. – К.: Наукова думка, 2014. – 256 с.: илл., табл. – (Проект Наукова Книга).

Восстановление у опухолевых клеток способности, характерной для нормальных клеток, при которой нерегулируемый уровень супероксидных радикал-анионов инициирует смерть клеток путем апоптоза, представляет собой важную задачу онкологии. Злокачественные клетки при этом используют редоксзависимые молекулы для достижения своих преимуществ в метаболизме над окружающими их клетками.

В монографии раскрыты общие звенья редоксзависимых механизмов канцерогенеза. Авторами реализована задача

обобщения результатов собственных исследований с эффективным использованием метода электронного парамагнитного резонанса и рассмотрения на современном уровне с привлечением данных литературы проблемы функционирования редоксзависимых сигнальных молекул – супероксидных радикал-анионов и оксида азота в механизмах инициации развития злокачественных опухолей. Разработка на этой основе новых технологий восстановления редокс-состояния клеток может оптимизировать профилактику и регулирование опухолевого процесса.

Для онкологов, биофизиков, биохимиков, патофизиологов.



Вайсман М.А. Контроль симптомов в паллиативной медицине / М.А. Вайсман, С.В. Рудой, В.В. Самойленко; под ред. Г.А. Новикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 248 с.

Предлагаемое читателю издание подготовлено ведущими специалистами в области паллиативной медицины и обобщает многолетний опыт работы отечественных и зарубежных специалистов. В книге рассмотрены общие принципы и структура системы паллиативной помощи, изложены подходы к контролю патологических симптомов, наблюдаемых у пациентов с прогрессирующими неизлечимыми хроническими заболеваниями с неблагоприятным прогнозом.

С позиций научно обоснованной практики описаны простые и доступные методы лечения, позволяющие ощутимо

уменьшить интенсивность или устранить большинство мучительных симптомов и тем самым улучшить качество жизни пациентов. Рекомендуемые методы эффективны, безопасны и удобны для применения как в стационарных условиях, так и в амбулаторно-поликлинической практике.

Руководство предназначено для онкологов, врачей общей лечебно-профилактической сети, сотрудников структурных подразделений системы паллиативной помощи, студентов старших курсов медицинских вузов.



Внутрішня медицина: підручник / К.О. Бобкович, Є.І. Дзись, В.М. Жебель [та ін.]; за ред. М.С. Расіна. – Вінниця: Нова Книга, 2015. – 328 с.: іл., табл. – (Національний підручник).

Підручник створений за новою філософією і базується на новітніх наукових даних. У книзі викладено сучасні дані про етіологію, патогенез, клініку, діагностику, принципи лікування та профілактику хвороб внутрішніх органів, ендокринної системи, системи крові, алергічних хвороб.

У кожному розділі розглядаються багатопланові аспекти взаємовпливу патології внутрішніх органів та систем і патології ротової порожнини, типові зміни в ротовій порожнині при внутрішніх хворобах, вплив лікування внутрішніх хвороб на тактику стоматологічної допомоги, особливості використання анестезії та стоматологічних матеріалів за наявності внутрішньої патології, сумісність ліків, які застосовують лікарі-стоматологи, з препаратами, що використовуються у внутрішній медицині. У розділі «Хвороби органів кровотворення» окремо висвітлено питання гематоонкології та стоматологічні аспекти ведення гематоонкологічних хворих.

Видання призначено для лікарів-стоматологів, лікарів-інтернів, слухачів курсів з підвищення кваліфікації та студентів медичних навчальних закладів.



Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы: руководство для врачей / под ред. А.И. Карпищенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2014. – 696 с.: илл., табл.

В третьем, переработанном и дополненном издании руководства (первое издание вышло в 1997 году, второе – в 2000 г.) представлены программы и алгоритмы клинической лабораторной диагностики наиболее часто встречающихся заболеваний и синдромов. Приведены современные данные по этиологии, патогенезу, мониторингу течения и контролю лечения большинства рассмотренных заболеваний. Руководство состоит из 22 глав, отдельная глава посвящена онкомаркерам, освещены их диагностическая значимость, клиническое

использование, рекомендуемые лабораторные тесты при обследовании больных группы повышенного риска возникновения онкологических заболеваний, представлены показания к применению опухолевых маркеров.

Книга предназначена для специалистов клинической лабораторной диагностики, врачей других специальностей, студентов медицинских учебных заведений.



Нейштадт Э.Л. Опухоли яичника: руководство / Э.Л. Нейштадт, И.Н. Ожиганова. – СПб.: Фолиант, 2014. – 352 с.: илл., табл.

Дифференциальная диагностика опухолей яичников является одним из наиболее сложных разделов современной онкологии. Руководство посвящено прижизненной морфологической диагностике опухолей яичников. В нем приводятся клинико-морфологические характеристики доброкачественных, пограничных и злокачественных новообразований, а также неопухолевых процессов, которые нередко могут имитировать опухоли яичников. Наибольшее внимание уделено дифференциальной диагностике этих заболеваний. В самостоятельной главе представлены сведения об эмбриогенезе и возрастных особенностях яичников, без понимания которых невозможно правильно оценить классификационное положение, гистогенез и гистологический тип опухоли.

Изложение основного материала сопровождается описанием конкретных правил обработки и подготовки биопсийного и операционного онкологического материала к микроскопической диагностике и стандартам морфологического заключения.

Руководство имеет выраженный прикладной характер и ориентировано на удовлетворение запросов практических клинических патологов, онкологов, гинекологов, хирургов и лиц, обучающихся этим дисциплинам.



Опухоли мочевыделительной системы и мужских половых органов. Морфологическая диагностика и генетика: руководство для врачей / Ю.Ю. Андреева, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина [и др.]; под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2014. – 218 с.

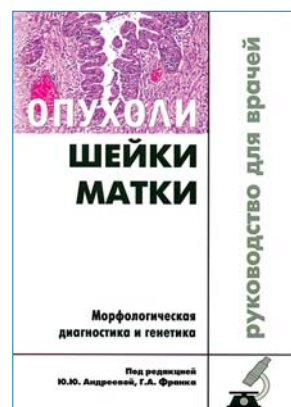
Опухоли мочевыделительной и мужской половой систем представляют собой гетерогенную группу заболеваний. Их классификация расширяется с каждым пересмотром, чему способствует не только увеличение частоты заболевания, но и появление новых критериев дифференциальной диагностики, генетических и иммуногистохимических маркеров опухолей. Вместе с тем это достаточно

редкая патология, поэтому специалисты часто сталкиваются с проблемами дифференциальной диагностики.

В предлагаемом руководстве материал изложен в соответствии с последними актуальными классификациями опухолей с морфологической характеристикой вариантов строения, указанием важнейших генетических повреждений иммуногистохимического профиля. Конспективный характер изложения и сводные таблицы позволяют быстро ориентироваться в тексте, находить необходимую информацию.

Издание проиллюстрировано оригинальными микрофотографиями, отражающими основные морфологические варианты опухолей.

Руководство предназначено для врачей-патологоанатомов, онкологов, урологов и может быть использовано в текущей диагностической работе.



Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: руководство для врачей / Н.В. Данилова, Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина [и др.]; под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2014. – 116 с.

Руководство по морфологической диагностике опухолей шейки матки написано с акцентом на диагностическую и прогностическую ценность иммуноморфологических и молекулярно-генетических методов исследования. Материал в руководстве изложен в соответствии с последней классификацией Всемирной организации здравоохранения. Подробно рассмотрены эпителиальные опухоли шейки матки, уделено большое внимание желе-

зистым опухолям и их дифференциальной диагностике. Также в руководстве представлены наиболее характерные мезенхимальные опухоли шейки матки.

Издание иллюстрировано оригинальными микрофотографиями, отражающими ключевые моменты диагностики опухолей.

Руководство предназначено для врачей, будет полезно врачам-патологоанатомам и может быть рекомендовано в качестве учебного пособия для последипломной подготовки специалистов.

Обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом улучшает выживаемость пациентов с хроническим обновленные результаты

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – заболевание, характеризующееся неопластической пролиферацией В-лимфоцитов, является наиболее распространенной формой лейкоза в странах Запада. Большинство пациентов с ХЛЛ старше 70 лет, и у многих больных присутствуют различные сопутствующие заболевания.

В прошлом ХЛЛ лечили с помощью химиотерапии, которая, тем не менее, не улучшала выживаемость. Добавление ритуксимаба (моноклональное антитело против CD20) к флударабину и циклофосфамиду позволило продлить общую выживаемость (ОВ) у пациентов без значимой соматической патологии с ХЛЛ, не получавших лечение ранее. Однако рандомизированные исследования не показали такой же пользы от анти-CD20-терапии у больных ХЛЛ с сопутствующими заболеваниями. В то же время в клинических исследованиях II фазы были получены данные, доказывающие, что у таких пациентов эффективной может оказаться комбинация ритуксимаба с алкилирующим агентом хлорамбуцилом.

Ритуксимаб представляет собой химерное антитело I типа, вызывающее гибель клеток ХЛЛ преимущественно за счет комплементзависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичности после связывания с CD20-рецептором. Обинутузумаб* является гуманизированным гликоинженерным антителом II типа, действующим путем связывания с CD20-рецептором. В доклинических исследованиях обинутузумаб продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с таковой ритуксимаба, индуцируя прямую клеточную смерть и более выраженную антителозависимую цитотоксичность (с менее выраженной комплементзависимой цитотоксичностью).

Целью рандомизированного исследования III фазы CLL11 было оценить эффективность химиоиммунотерапии на основе анти-CD20-агента в комбинации с хлорамбуцилом в качестве химиопрепарата у пациентов с ХЛЛ и сопутствующими заболеваниями, а также определить, могут ли различия в механизмах действия реализоваться в улучшении клинических исходов при применении обинутузумаба по сравнению с ритуксимабом.

В исследование включали пациентов с CD20-положительным ХЛЛ (диагностированным согласно критериям Международного симпозиума по хроническому лимфоцитарному лейкозу – IWCLL), которые не получали лечение ранее и которым была показана терапия (то есть пациентов со стадией С по Binet или имевших клинические проявления заболевания). Кроме того, пациенты, которых включали в исследование, должны были иметь клинически значимые сопутствующие заболевания, о чем свидетельствовали бы оценка >6 баллов по рейтинговой шкале кумулятивного заболевания CIRS (возможная оценка – от 0 до 56 баллов; более высокая оценка указывает на худшее состояние здоровья) или клиренс креатинина 30–69 мл/мин, рассчитанный по формуле Cockcroft-Gault.

Исследование проводилось в 189 клинических центрах 26 стран. Пациентов рандомизировали в соотношении 1:2:2 для получения хлорамбуцила в монотерапии, обинутузумаба + хлорамбуцила или ритуксимаба + хлорамбуцила (шесть 28-дневных циклов). Хлорамбуцил назначали перорально в дозе 0,5 мг/кг массы тела в 1-й и 15-й дни цикла, обинутузумаб – внутривенно в дозе 1000 мг в 1-й, 8-й и 15-й дни первого цикла и в 1-й день последующих пяти циклов, ритуксимаб – внутривенно в дозе 375 мг/м² площади поверхности тела

в 1-й день первого цикла и 500 мг/м² в 1-й день последующих пяти циклов. Профилактика побочных реакций, связанных с инфузией, и синдрома лизиса опухоли включала повышенное употребление жидкости и премедикацию аллопурином, парацетамолом, антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами.

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Основные вторичные конечные точки включали частоту ответа, частоту отрицательных результатов тестирования на наличие резидуального заболевания по окончании лечения, ОВ, побочные реакции и исходы, сообщаемые пациентами.

В целом в исследование включили 781 пациента. По демографическим и исходным клиническим характеристикам группы были хорошо сбалансированы. Средний возраст больных составил 73 года, клиренс креатинина – 62 мл/мин, исходная оценка CIRS – 8 баллов. Большинство пациентов (82%) имели более трех сопутствующих заболеваний и почти треть (27%) – по крайней мере одно сопутствующее заболевание.

Основные результаты исследования, опубликованные в New England Journal of Medicine в 2014 г. [1], показали, что обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом по сравнению с хлорамбуцилом в монотерапии значительно повышает частоту ответа, продлевает ВБП и ОВ.

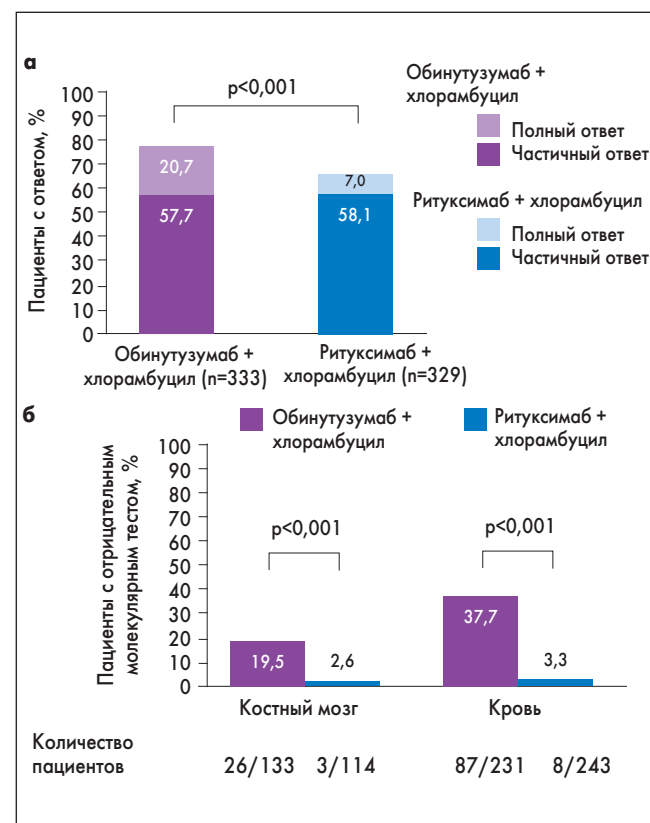


Рис. 1. Частота общего ответа (а) и молекулярного ответа (б) через 3 мес после завершения лечения с применением комбинаций обинутузумаб + хлорамбуцил и ритуксимаб + хлорамбуцил

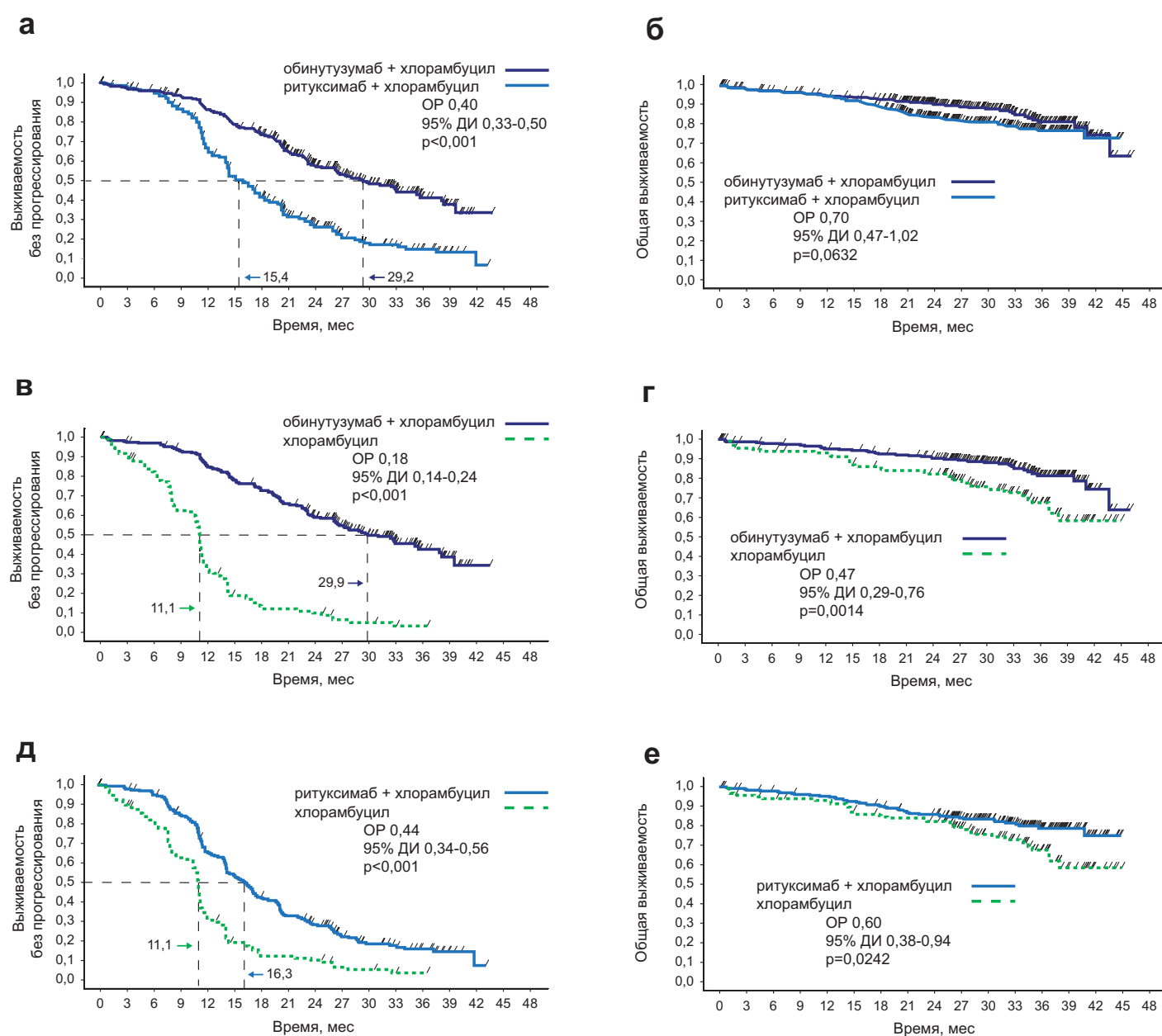


Рис. 2. Обновленные данные по ВБП и ОВ при применении комбинаций обинутузумаб + хлорамбуцил vs ритуксимаб + хлорамбуцил (а, б), обинутузумаб + хлорамбуцил vs хлорамбуцил в монотерапии (в, г) и ритуксимаб + хлорамбуцил vs хлорамбуцил в монотерапии (д, е)

*В Украине обинутузумаб зарегистрирован под торговым названием Газива® (приказ МЗ Украины №123 от 06.03.2015 г.).

значительно лимфолейкозом: исследования CLL11

Кроме того, применение комбинации обинутумаб + хлорамбуцил по сравнению с ритуксимабом + хлорамбуцил позволило достичь лучшей ВБП, а также более высокой частоты общего ответа (78,4 vs 65,1% соответственно) и молекулярного ответа (костный мозг: 19,5 vs 2,6%; кровь: 37,7 vs 3,3% соответственно) (рис. 1). На основании этих данных обинутумаб был официально одобрен для лечения пациентов с ХЛЛ.

Недавно были представлены обновленные данные по ВБП и ОВ в исследовании CLL11. Как видно из рисунка 2, ВБП была значительно выше в группе обинутумаб + хлорамбуцил по сравнению с группой ритуксимаб + хлорамбуцил (медиана ВБП 29,2 vs 15,4 мес; ОР 0,40; 95% ДИ 0,33-0,50; $p < 0,001$). До следующей линии терапии ХЛЛ проходило больше времени в группе обинутумаб + хлорамбуцил (42,7 vs 32,7 мес в группе ритуксимаб + хлорамбуцил; ОР 0,54; 95% ДИ 0,40-0,72; $p < 0,001$). Преимущество комбинации обинутумаб + хлорамбуцил по сравнению с ритуксимабом + хлорамбуцил в отношении ОВ на момент проведения анализа не достигло статистической значимости (ОР 0,70; 95% ДИ 0,47-1,02; $p = 0,0632$). Однако следует учитывать, что данные по ОВ на момент проведения анализа являются предварительными в связи с малым количеством событий в группах анти-CD20-терапии (умерли 45 пациентов из 333 в группе обинутумаб + хлорамбуцил и 63 пациента из 330 в группе ритуксимаб + хлорамбуцил). В то же время достоверное преимущество комбинации обинутумаб + хлорамбуцил над хлорамбуцилом в монотерапии в отношении ОВ было подтверждено (ОР 0,47; 95% ДИ 0,29-0,76; $p = 0,0014$). Терапия ритуксимабом + хлорамбуцил также продлевала ОВ по сравнению с хлорамбуцилом в монотерапии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,38-0,94; $p = 0,0242$). Необходимо отметить, что ОВ была выше в группах обинутумаб + хлорамбуцил и ритуксимаб + хлорамбуцил по сравнению с монотерапией хлорамбуцилом, несмотря на то что многие пациенты, изначально принимавшие только хлорамбуцил, получали последующие линии активной терапии, в том числе химиоиммунотерапии.

Обновленные результаты исследования CLL11, опубликованные в 2015 году, имеют большое практическое значение. Данные о том, что добавление обоих антигенов — обинутумаба или ритуксимаба — к первой линии химиотерапии продлевает жизнь пациентам и, следовательно, может изменить течение ХЛЛ у пожилых больных, согласуются с результатами по ОВ в исследованиях химиоиммунотерапии у более молодых пациентов. Учитывая растущую доказательную базу, химиоиммунотерапия на основе антитела против CD20 должна рассматриваться как современный стандарт ведения пациентов с ХЛЛ всех возрастных групп, которые не получали ранее терапии и нуждаются в ней. Чтобы определить преимущества комбинаций антигенов против CD20 с новыми таргетными препаратами, необходимы дальнейшие исследования, однако уже сегодня очевидно, что оптимизация воздействия на CD20 путем использования инновационных анти-CD20-антител, таких как обинутумаб, имеет огромный потенциал в лечении ХЛЛ. В обсуждаемом исследовании добавление к хлорамбуцилу обинутумаба вместо ритуксимаба позволило практически удвоить медиану ВБП и увеличить этот показатель почти до 30 мес. Эффективность данной схемы лечения в целом сопоставима с таковой других схем первой линии, предлагаемых сегодня пожилым пациентам с ХЛЛ. В настоящее время наблюдения за участниками исследования CLL11 продолжается, и уже скоро будет установлено, обеспечивает ли обинутумаб улучшение ОВ по сравнению с ритуксимабом в данных схемах лечения.

Литература

- Goede V., Fischer K., Busch R. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20; 370 (12): 1101-10.
- Goede V., Fischer K., Engelke A. et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia. 2015 Jan 30:1-3.

Подготовил **Алексей Терещенко**

Статья подготовлена по заказу ООО «Рош Украина».



ПРЕСС-РЕЛИЗ

Новый препарат алектиниб способствует уменьшению размеров опухоли почти у половины пациентов с определенным типом рака легкого

Алектиниб обеспечил до 69% ответов у больных с распространенным ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), сопровождающимся поражением центральной нервной системы (ЦНС). Результаты исследований I/II фазы компания «Рош» планирует представить в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в составе заявки на регистрацию алектиниба, которому был присвоен статус прорыва в терапии.

Объявлены положительные результаты двух ключевых исследований (NP28673 и NP28761), которые показали, что алектиниб — пероральный ингибитор киназы анапластической лимфомы (ALKi) — уменьшает объем опухоли (частота общего ответа — ЧОО — 50 и 47,8% соответственно) у пациентов с распространенным ALK-позитивным (ALK+) НМРЛ, у которых заболевание прогрессировало после лечения кризотинибом. Было также установлено, что алектиниб уменьшает объем опухоли у пациентов, у которых заболевание распространилось на центральную нервную систему (ЧОО при поражении ЦНС составила 57,1 и 68,8% соответственно). Кроме того, у тех пациентов, у которых опухоль уменьшилась в результате лечения алектинибом, медиана длительности ответа (ДО) составила 11,2 и 7,5 мес соответственно. Алектиниб продемонстрировал профиль безопасности, согласующийся с тем, который наблюдался в предыдущих исследованиях. Наиболее частые побочные эффекты (степени тяжести 3 и выше, развивающиеся, по крайней мере, у 2% пациентов или более) включали повышение уровня мышечных ферментов (увеличение содержания креатинфосфокиназы в крови), повышение уровня ферментов печени и одышку (диспноэ) [1, 2].

«Примерно у половины больных с ALK-позитивным раком легкого происходит распространение злокачественного процесса в мозг, а согласно результатам наших исследований алектиниб способен уменьшать объем опухоли у пациентов с этим тяжелым для лечения заболеванием, — отметила **Sandra Horning**, доктор медицины, главный медицинский директор и глава глобального подразделения компании «Рош» по разработке лекарственных препаратов. — Мы планируем представить эти данные в FDA в текущем году, чтобы поддержать алектиниб в качестве нового потенциального варианта терапии пациентов с распространенным ALK-позитивным раком легкого и прогрессированием на фоне лечения кризотинибом».

Результаты обоих исследований были представлены на 51-й ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO). О результатах исследования NP28673 доложил доктор **Sai-Hong Ignatius Ou**, клинический адъюнкт-профессор Калифорнийского университета в г. Ирвине, а о результатах исследования NP28761 — доктор **Leena Gandhi**, адъюнкт-профессор медицины из Онкологического института Дана-Фарбер в Бостоне [1, 2].

В июне 2013 года FDA присвоило алектинибу статус «прорыв в терапии» (Breakthrough Therapy Designation) в отношении применения у пациентов с ALK+ НМРЛ и прогрессированием заболевания на фоне лечения кризотинибом. Этот статус призван ускорить рассмотрение заявок на регистрацию препаратов, предназначенных для лечения серьезных заболеваний, а также обеспечить пациентам доступ к таким препаратам как можно скорее после их одобрения FDA. В сентябре 2014 года алектиниб стал доступен пациентам в Японии, где он распространяется компанией Chugai Pharmaceutical, входящей в Группу «Рош».

В настоящее время продолжается международное рандомизированное исследование III фазы ALEX, посвященное сравнению применения алектиниба и кризотиниба в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенным НМРЛ, у которых опухоль характеризуется как ALK+ согласно результатам разработанного компанией «Рош» сопутствующего иммуногистохимического теста [3].

Об исследовании NP28673 [1]

• NP28673 представляет собой международное открытое многоцентровое исследование I/II фазы с одной группой, целью которого является оценка безопасности и эффективности алектиниба у 138 пациентов с ALK+ НМРЛ и прогрессированием заболевания на фоне лечения кризотинибом.

• По оценке независимого наблюдательного совета, у пациентов, включенных в исследование и получавших алектиниб, достигнут показатель ЧОО, равный 50,0% согласно критериям RECIST.

— По оценке исследователей, также установлено уменьшение объема опухоли у 47,8% пациентов, получавших алектиниб.

— Опухоль в ЦНС уменьшилась в ответ на лечение алектинибом у 57,1% больных из группы пациентов с метастазами в головной мозг или другие отделы ЦНС.

— Кроме того, у тех пациентов, у которых наблюдалось уменьшение опухоли в ответ на лечение алектинибом, медиана ДО составила 11,2 мес (предварительные данные).

— Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) у пациентов, получавших алектиниб, составила 8,9 мес.

• Алектиниб продемонстрировал профиль безопасности, согласующийся с таковым, наблюдавшимся в предыдущих исследованиях.

— Наиболее частым (у $\geq 2\%$ пациентов) нежелательным явлением степени тяжести 3 и выше было затрудненное дыхание (диспноэ; 4%).

Об исследовании NP28761 [2]

• NP28761 представляет собой проведенное в США открытое многоцентровое исследование I/II фазы с одной группой, целью которого являлась оценка безопасности и эффективности алектиниба у 87 пациентов с ALK+ НМРЛ и прогрессированием заболевания на фоне лечения кризотинибом.

• По оценке независимого наблюдательного совета, у пациентов, включенных в исследование и получавших алектиниб, достигнут показатель ЧОО, равный 47,8% согласно критериям RECIST.

— По оценке исследователей, уменьшение опухоли достигнуто у 46,0% пациентов, получавших алектиниб.

— Опухоль в ЦНС уменьшилась в ответ на лечение алектинибом у 68,8% пациентов с метастазами в головной мозг или другие отделы ЦНС.

— Кроме того, у тех пациентов, у которых наблюдалось уменьшение опухоли в ответ на лечение алектинибом, медиана ДО составила 7,5 мес (предварительные данные).

— По предварительным данным, медиана ВБП составила 6,3 мес (95% доверительный интервал от 5,5 до значения, которое пока что не поддается оценке).

• Алектиниб продемонстрировал профиль безопасности, согласующийся с таковым, наблюдавшимся в предыдущих исследованиях.

— Наиболее частые (у $\geq 2\%$ пациентов) нежелательные явления степени тяжести 3 и выше включали повышение уровня мышечных ферментов (увеличение содержания креатинфосфокиназы в крови; 8%), повышение уровня ферментов печени (аланинаминотрансферазы — 6% и аспартатаминотрансферазы — 5%), а также затрудненное дыхание (диспноэ; 3%).

О препарате алектиниб

Алектиниб представляет собой исследуемое лекарственное средство для перорального приема, созданное в исследовательской лаборатории компании Chugai (г. Камакура, Япония) и разрабатываемое для больных НМРЛ, опухоли которых определены как ALK-позитивные. ALK-позитивный НМРЛ чаще встречается у некурящих и мало курящих молодых людей. При определенном типе НМРЛ — аденокарциноме — опухоль в большинстве случаев ALK-позитивна.

Ранние исследования алектиниба показали его эффективность в отношении метастазов в головной мозг, что подтверждает способность препарата проникать в ткань головного мозга. Мозг защищен гематоэнцефалическим барьером, представляющим собой сеть тесно соединенных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов головного и спинного мозга. Одним из способов, посредством которых гематоэнцефалический барьер предупреждает воздействие молекул на мозг, является их активное удаление в ходе процесса, известного как «активный эффлюкс». Система активного эффлюкса не распознает алектиниб, благодаря чему он проникает в ткань мозга.

Международные исследования III фазы, посвященные алектинибу, включают разработанный компанией «Рош» сопутствующий тест. Алектиниб распространяется в Японии членом группы компаний «Рош» — компанией Chugai Pharmaceutical.

Компания «Рош» в борьбе против рака легкого

Сегодня компания «Рош» уделяет большое внимание проблеме рака легкого, и эта область является одним из основных направлений инвестиций. Компания стремится к разработке новых подходов, лекарственных препаратов и тестов, которые могут помочь людям, страдающим этим смертельно опасным заболеванием. Цель исследований заключается в предоставлении эффективных методов лечения всем пациентам с диагнозом «рак легкого». В настоящее время «Рош» имеет два зарегистрированных препарата для лечения определенных видов рака легкого, и более 10 препаратов, нацеленных на наиболее общие генетические факторы развития рака легкого, а также на стимуляцию иммунной системы для борьбы с этим заболеванием.

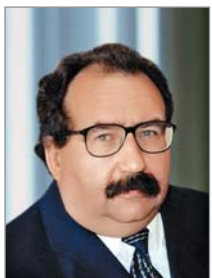
Дополнительную информацию можно получить на сайте www.roche.com.

Источники

- Ignatius Ou et al. Efficacy and safety of the ALK inhibitor alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed prior crizotinib: an open-label, single-arm, global phase 2 study (NP28673).
- Ghandi L. et al. A phase 2, open-label, multicenter study of the ALK inhibitor alectinib in an ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) US/Canadian population who had progressed on crizotinib (NP28761).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840?term=alex&rank=10> (URL accessed: 26.02.15)

Перевод с англ. **Катерины Котенко**

5-7 травня в м. Львові відбувся I Міжнародний симпозиум Bone & joint diseases and age (Захворювання кістково-м'язової системи та вік), у роботі якого взяли участь провідні фахівці з низки європейських країн. Симпозиум організований спільними зусиллями Української асоціації остеопорозу, Австрійського товариства Bone and Mineral Research і Словацького товариства остеопорозу і метаболічних захворювань кісткової тканини за підтримки Європейського товариства клінічних і економічних аспектів остеопорозу і остеоартриту (ESCEO). Це перша зустріч, організована національними асоціаціями трьох країн – України, Австрії та Словаччини – з метою обговорення багатьох глобальних проблем, пов'язаних із захворюваннями опорно-рухового апарату. Основну увагу фахівці приділили проблемі остеопорозу; деякі з них торкалися зв'язку між остеопорозом та онкологічною патологією.



Президент Української асоціації остеопорозу і Української асоціації менопаузи, андропаузи і захворювань кістково-м'язової системи, директор Українського науково-медичного центру проблем ос-

теопорозу, керівник відділу клінічної фізіології і патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Владислав Володимирович Поворожнюк в одній з доповідей зазначив, що у пацієнтів літнього віку онкологічна патологія становить 3% в структурі усіх причин скелетного болю. Лікарям різного профілю слід мати онкологічну настороженість та звертати увагу на специфічні «червоні прапорці», які можуть свідчити про наявність злоякісної пухлини або її метастазів у кісткову тканину. Не є рідкісним явище, коли кісткові метастази виявляються раніше, ніж первинна пухлина, саме завдяки тому, що вони спричиняють скелетний біль. Зокрема, якщо пацієнт відчуває біль під час пальпації на рівні одного остистого відростка хребта, це з великою вірогідністю свідчить про метастатичне ураження.

Моніторинг стану кісткової тканини, профілактика переломів серед усіх хворих з остеопорозом, а також хворих з онкологічною патологією та тих, що завершили лікування, дуже важливі, оскільки остеопоротичний перелом може спричинити передчасну смерть. Показовим є дослідження летальності серед українських пацієнтів з остеопоротичними переломами проксимального відділу стегнової кістки: 18,5% пацієнтів помирають у зв'язку з переломом, причому майже у 50% з них смерть настає впродовж перших 6 міс, а після 1 року від моменту перелому помирають понад 35% пацієнтів цієї групи.



Остеопороз у дітей після хіміотерапії: проблема, яка потребує вирішення

Доцент кафедри педіатрії та порушень розвитку дитини Медичного університету м. Білосток (Польща) Jerzy Konstantynowicz розповів, що остеопороз у дітей становить серйозну проблему з точки зору терапії і прогнозу для пацієнта. Наявність остеопорозу можна підозрювати у дітей, які мають:

- множинні переломи або переломи, що повторюються;
- вроджені генетичні порушення, що негативно впливають на скелет;
- хронічні захворювання, пов'язані з порушенням кісткового метаболізму;
- серйозний дефіцит харчування;
- рахіт, остеомаліцію;
- скарги на неспецифічний м'язово-скелетний біль;
- в анамнезі тривалу терапію препаратами, що мають негативну побічну дію на кісткову тканину (в тому числі хіміотерапію при онкологічних захворюваннях).

Переломи в дитячому віці не можуть розглядатися як нормальне явище. Достовірно доведено клінічну значущість низькоенергетичних переломів, що повторюються, а також компресійних переломів тіл хребців, не пов'язаних із травмою.

J. Konstantynowicz підкреслив, що проблема ювенільного остеопорозу посилюється тим, що з усіх зареєстрованих препаратів, що впливають на кісткову тканину, офіційно дозволені для використання у дітей тільки препарати кальцію і вітаміну D. При вираженому остеопорозі у дітей, недосконалому остеогенезі, гіперкальціємії та деяких інших захворюваннях є можливим застосування бісфосфонатів off-label. Перше повідомлення про ефективне використання бісфосфонатів у дитини датується 1987 роком. Починаючи з 1998 р. найбільший досвід щодо цієї групи препаратів накопичено для памідронової кислоти. На лікування бісфосфонатами необхідно отримати інформовану згоду батьків – такий крок є обов'язковим. Призначення дітям памідронату – не оптимальне рішення, але кращого нині немає. Усім пацієнтам необхідно здійснювати моніторинг рівнів кальцію і вітаміну D, а також призначати підтримувальне лікування препаратами, що містять ці речовини.

Наукові інтереси пана J. Konstantynowicz торкаються питань вивчення пізніх скелетних порушень у дітей, які отримували лікування з приводу онкологічної патології. У розмові з нашим кореспондентом він прокоментував актуальність цієї проблеми і необхідність приділити їй якомога більше уваги:

— Порушення стану кісткової тканини у дітей, які перенесли тривале лікування від онкологічної патології, – це серйозна проблема в усьому світі. Розвиток медичних технологій сприяє збільшенню кількості дітей, які виживають після лікування раку, – загалом рівень виживання хворих на рак серед дітей та юнацтва нині доволі високий. Це породжує принципово новий виклик медичному світові: як поводитися далі з молодими людьми, які перенесли трансплантацію кісткового мозку у зв'язку з лімфомами або хірургічне втручання та хіміотерапію як лікування солідних пухлин?

Необхідно пам'ятати про те, що діти, які лікувалися від раку, завжди мають багато факторів ризику розвитку остеопорозу – це терапія глюкокортикостероїдами, метотрексатом, деякими іншими препаратами, хірургічне втручання та тривала іммобілізація під час перебування у шпиталі; причому всі ці негативні чинники впливають на пацієнтів саме в період активного формування скелета й нарощування кісткової маси.

Такі пацієнти після одужання потребують дуже тривалого спостереження – ми сьогодні спостерігаємо за великою групою таких дітей, здійснюючи моніторинг маркерів кісткового метаболізму, деяких інших маркерів, а також загального клінічного стану. Слід зазначити, що ефект від онкологічного лікування цих хворих доволі перспективний. З іншого боку, лікування раку в анамнезі має згубний вплив на стан здоров'я загалом та скелета зокрема. У таких молодих людей розвиваються багато пізніх ускладнень, які торкаються нервової системи, гормональної системи та стану статевих органів, серцево-судинної системи; крім того, пацієнти потерпають від зниження фертильності, мають різні скелетні порушення.

Ми розраховуємо, що сучасні протоколи лікування раку будуть більш безпечними для скелета людини, ніж протоколи, які використовувалися нещодавно. Із самого початку, при призначенні дитині протипухлинної терапії, лікарям важливо враховувати майбутні перспективи для їх пацієнта, у якого попереду все життя.

Сьогодні вкрай необхідна організація моніторингу стану здоров'я загалом та кісткової тканини зокрема для людей, які в дитинстві перенесли лікування раку. Моніторинг має передбачати обстеження впродовж життя щорічно або навіть двічі на рік. Це дуже важливо, оскільки ми сьогодні не маємо уявлення про тривалий ефект лікування раку в дитинстві, наприклад, ми не знаємо, які скелетні ускладнення можуть розвиватися у цих людей при досягненні менопаузи.

Для осіб, які в дитинстві проходили лікування від раку, можна передбачити розвиток раннього остеопорозу та наявність підвищеного ризику остеопоротичних переломів. Єдиний надійний шлях попередження цих ускладнень – це належний моніторинг, що дозволить вчасно виявити проблему та призначити лікування. Сьогодні ми повинні розробити доцільні методи моніторингу, які були б зручними у використанні та увійшли б у рутинну практику медичного спостереження. І якщо у таких людей протягом усього життя не приділяти підвищену увагу стану кісткової тканини, наслідки можуть бути трагічними.

Крім того, дітям, які лікуються від раку чи закінчили лікування, необхідна підтримка препаратами кальцію та вітаміну D – це той базис, на який ми можемо спиратися нині. Також необхідно, з одного боку, заохочувати належну фізичну активність, а з іншого – наголошувати на важливості профілактики падінь, тобто вживати всіх тих заходів, про які ми говоримо, коли йдеться про звичайний остеопороз. Однак діти з онкологічною історією – дуже специфічна група, яку потрібно розглядати окремо, і нам необхідно сформувати особливий підхід до них, оскільки ці пацієнти перенесли тяжке захворювання, яке здійснює системний вплив на організм, а також складне лікування, що має як безпосередні, так і віддалені побічні ефекти, в тому числі на скелет. Якщо говорити про остеопороз, обов'язково будуть відмінності між цією групою осіб і загальною популяцією, а також відмінності між особами, які мали досвід лікування онкологічної патології в дитинстві та в дорослому віці. Відмінності стосуватимуться частоти і ступеня вираження скелетних та інших уражень, очікуваної тривалості життя, його якості, інших показників. Усі ці питання потребують уважного вивчення і досі не вирішені. Дослідження тривають, і ми очікуємо певних результатів уже найближчим часом. Рівень лікування онкологічних захворювань у дітей дуже хороший, і ми маємо розуміти, що робити далі, коли досягнуто стійкої ремісії. Ми проводимо дослідження та налаштовані оптимістично.



Президент Португальського товариства Bone Metabolic Diseases (SPODROM), професор Ана Паула Барбоза розповіла про ятрогенний остеопороз. Підтверджено роль у розвитку остеопорозу низки ліків, зокрема кортикостероїдів, деяких психотропних препаратів, таких антикоагулянтів, як гепарин, варфарин, фурасемід, а також тиреоїдного гормону, імуносупресантів, деяких антибіотиків (тетрациклін, рифампіцин) і дуже багатьох препаратів, які використовуються в лікуванні онкологічних захворювань.

Серйозна загроза для скелета пов'язана з лікуванням раку грудної залози (РГЗ). Ця проблема тим більш актуальна, зважаючи на значну поширеність захворювання, в тому числі серед жінок у менопаузі, а також низку чинників, які сприяють розвитку остеопорозу при РГЗ. Дослідження свідчать, що на втрату кісткової тканини при РГЗ впливають багато чинників:

- саме захворювання (РГЗ супроводжується порушенням кісткового метаболізму);

- розвиток передчасної менопаузи, пов'язаний із порушенням функції яєчників при хіміотерапії, або внаслідок оваріальної супресії;

- використання хіміо- та променевої терапії, хірургічне втручання;

- гормональна терапія з використанням інгібіторів ароматази та антиестрогенів.

Дослідження показали, що комбінація хірургічного втручання, гормональної терапії та опромінення призводить до втрати 13% кісткової маси впродовж першого року терапії. Ад'ювантна терапія супроводжується підвищенням ризику розвитку вертебральних переломів у 5 разів. Дослідження АТАС демонструє результати п'ятирічного спостереження впливу гормональної терапії на мінеральну щільність кісткової тканини у жінок з РГЗ, які отримували анастрозол чи анастрозол і тамоксифен у комбінації. Показано, що частота розвитку впродовж 5 років клінічно підтвердженого остеопорозу у таких жінок досягала 11%.

Аналоги гонадотропін-рилізінг-гормона (ГнРГ), які використовують при лікуванні раку простати, вже після 12 міс застосування призводять до суттєвого зниження мінеральної щільності кісткової тканини (втрата становить до 8% на рівні поперекового відділу хребта і до 6,5% на рівні стегнової кістки), яка не відновлюється після припинення лікування цими препаратами. За даними зарубіжних учених, 19,6% пацієнтів, що приймали аналоги ГнРГ, мають підтверджений остеопоротичний перелом впродовж 5 років (D. Mittan et al., 2002; D. Holmes-Walker et al., 2006).

Онкологічним пацієнтам, які отримують лікування препаратами, що можуть

викликати ятрогенний остеопороз (глюкокортикостероїдами, інгібіторами ароматази, аналогами ГнРГ), обов'язково необхідна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини через 1 рік після початку терапії, якщо вони раніше не отримували лікування остеопорозу. У разі визначення високого ризику переломів по можливості рекомендований перегляд призначень у бік препаратів, що мають менш виражений вплив на кісткову тканину, та призначення терапії остеопорозу.

Пацієнти з ятрогенним остеопорозом можуть отримувати стандартну терапію відповідно до чинних рекомендацій; їм також рекомендовані зміни способу життя, що сприяють профілактиці переломів (уникання куріння та вживання алкоголю, силові фізичні навантаження, збалансований раціон харчування тощо). Терапія остеопорозу має супроводжуватися регулярними обстеженнями, бути тривалою і поновлюватися, якщо були перерви.

А.Р. Barbosa також зазначила, що сьогодні доведено зв'язок між втратою м'язової маси й остеопорозом навіть за відсутності специфічної терапії, що впливає на втрату мінеральної щільності кісткової тканини. Тобто сама по собі швидка втрата ваги, яка часто спостерігається при хіміотерапії, є загрозою для кісткової тканини.



Загальні погляди на терапію первинного і вторинного остеопорозу висвітлює президент Литовської асоціації остеопорозу, віце-президент Литовського товариства геронтологів і геріатрів, керівник

Центру геронтології клініки внутрішньої медицини, сімейної практики та онкології, доктор медичних наук, професор Vidmantas Alekna. Він підкреслює, що ризик переломів збільшується з додаванням кожного нового фактора ризику. Призначення лікування не гарантує, що у пацієнта не буде остеопоротичних переломів у майбутньому — йдеться лише про суттєве зменшення ризику та покращення якості життя. Очевидно, що зниження ризику переломів дуже важливе, і лікування необхідно навіть за відсутності явних симптомів. Лікування остеопорозу має бути тривалим: враховуючи, що повний цикл ремоделювання кісткової тканини потребує 180 днів, терапія остеопорозу не може тривати менший період часу.

Призначення терапії остеопорозу має здійснюватися тільки після визначення у пацієнта рівня 25(ОН)D в сироватці



крові, і за наявності його дефіциту або недостатності спочатку необхідне лікування препаратами вітаміну D. І тільки після нормалізації цього показника можуть бути призначені антирезорбенти в поєднанні з препаратами кальцію і вітаміну D.

Загалом учасники конференції впевнені: проблема остеопорозу серед пацієнтів, що отримують чи отримували лікування раку, дещо недооцінена. Це зрозуміло — перед загрозою раку ні лікар, ні пацієнт не схильні сприймати серйозність проблем, пов'язаних зі скелетними ускладненнями лікування. Проте при великій очікуваній тривалості життя пацієнта цю проблему не можна лишати поза увагою. Сучасні міжнародні рекомендації вказують на необхідність моніторингу остеопорозу у цього контингенту хворих та пропонують підходи до лікування — насамперед це стосується хворих на РГЗ чи рак простати. Крім того, доведено ефективність бісфосфонатів, що використовуються в терапії остеопорозу, в лікуванні кісткових метастазів і навіть їх профілактиці. Таким чином, існує багато питань щодо зв'язку між онкологічною патологією та станом кісткової тканини, і ці питання потребують уваги та подальшого дослідження. Водночас пацієнтам необхідний цілеспрямований моніторинг стану кісткової тканини.



Знаменною подією, приуроченою до проведення симпозіуму, стало відкриття центру ревматологічних захворювань і остеопорозу на базі Львівської міської лікарні № 4.

Це означає, що пацієнти м. Львова і області матимуть можливість пройти обстеження на сучасному рентгенівському денситометрі. Значна роль у створенні центру належить Австрійському товариству Bone and Mineral Research, яке посприяло придбання обладнання. Як зауважив від імені Австрійського товариства Bone and Mineral Research керівник II медичного відділу (ревматологія і гастроентерологія) госпіталю Св. Вінсента, професор медичного факультету Віденського університету (Австрія) Heinrich Resch, тепер це спільний австрійсько-український центр, який працюватиме за консультативної підтримки провідних українських та австрійських фахівців, і українські пацієнти зможуть пройти обстеження в Австрії.

«У країнах Європейського Союзу медицина має великі можливості, це нами сприймається як належне. Але в Україні, живучи в складних умовах, люди особливо вміють цінувати життя — це помітно в усіх сферах життя, включаючи медицину. Ми повинні вчитися завзятості і творчому підходу в українських фахівців», — підкреслює він.

Підготувала Катерина Котенко
Фото автора

НОВОСТИ



American Society of Clinical Oncology

Making a world of difference in cancer care

Потребление цитрусовых может быть ассоциировано с повышением риска развития меланомы

На конгрессе ASCO были представлены результаты исследования, свидетельствующие о связи между потреблением цитрусовых и риском развития меланомы. Данные анализа структуры питания, проведенного среди более чем 100 тыс. американцев, свидетельствуют о том, что частое потребление цитрусовых — цельного грейпфрута и апельсинового сока, — может быть связано с повышенным риском развития меланомы. Оказалось, что риск развития этого заболевания был на 36% выше у людей, употреблявших цитрусовые фрукты или соки ежедневно как минимум 1,6 раза, по сравнению с теми, кто употреблял их реже, чем два раза в неделю.

В анализ были включены данные по 63 810 женщинам и 41 622 мужчинам (1984-2010). Анкеты для оценки пищевого рациона, а также для сбора информации о факторах образа жизни и анамнезе отправляли участникам в различные интервалы времени (через каждые четыре и каждые два года соответственно). Лица с историей онкологических заболеваний были исключены из анализа. Порция цитрусовых в исследовании была определена как эквивалент половинки грейпфрута, один апельсин или небольшой стакан грейпфрутового или апельсинового сока.

За 26 лет наблюдения у 1,7% участников исследования была диагностирована меланома. Увеличение общего потребления цитрусовых было связано с повышенным риском развития злокачественной меланомы как у мужчин, так и у женщин. Наиболее сильная взаимосвязь была выявлена для цельного грейпфрута, немного меньше — для апельсинового сока. Интересно, что потребление либо грейпфрутового сока, либо цельного апельсина не было связано с риском развития меланомы. Связь между употреблением грейпфрута и возникновением меланомы не зависела от возраста и таких факторов образа жизни, как физическая активность, курение, потребление алкоголя и кофе, дополнительный прием препаратов витамина С. Однако связь была более очевидной среди лиц, восприимчивых к солнечным ожогам.

Связь между развитием меланомы и потреблением цитрусовых объясняют наличием в составе последних фурукумаринов — группы кислородосодержащих гетероциклических соединений, многие из которых обладают фотосенсибилизирующим действием.

Авторы исследования предполагают, что уровни фурукумаринов могут быть выше в цельных плодах, чем в соках. Существенное влияние апельсинового сока на риск развития меланомы может объясняться уровнем его потребления, который в несколько раз выше, чем любого другого цитрусового продукта. Никакой существенной ассоциации между другими продуктами, содержащими большие концентрации фурукумаринов (морковь, сельдерей), и риском развития меланомы не выявлено. Ученые предполагают, что это связано с тем, что овощи преимущественно подвергаются термической обработке.

Предыдущие исследования показали, что лосьоны для загара, содержащие псоралены (группа природных фурукумаринов), повышают риск развития меланомы. Долгосрочный пероральный прием псораленов как часть терапии тяжелых форм псориаза также способен увеличить риск появления данного заболевания.

Источник: www.asco.org

Перевод с англ. Катерины Котенко





Оригинальный взгляд на технику контроля почечной артерии при выполнении венокавотромбэктомии в рамках VI Международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы в онкоурологии, пластической и реконструктивной хирургии

мочевыводящих путей» (23-25 апреля, г. Киев) представил доцент кафедры общей, детской и онкологической урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования Дмитрий Владимирович Шукин.

Существует несколько способов контроля почечной артерии при выполнении венокавотромбэктомии в связи с инвазией почечно-клеточного рака в просвет нижней полой вены: выделение, перевязка и пересечение артерии перед тромбэктомией, эмболизация артерии до операции и самый новый — перевязка и пересечение артерии после выполнения тромбэктомии. Большинство хирургов рассматривают пересечение почечной артерии как обязательный этап операции перед выполнением венокавотромбэктомии. Указанный маневр уменьшает выраженность кровотечения из паранефральных и капсулярных венозных коллатералей при выделении почки. Кроме того, ранняя перевязка почечной артерии может способствовать ретракции тромба. Основным недостатком перевязки артерии до тромбэктомии следует считать трудность выделения артерии, расположенной позади почечной вены. Заполненная опухолью почечная вена, как правило, имеет широкий диаметр, ее подвижность значительно ограничена, а множество мелких тонкостенных коллатералей легко кровоточат и создают серьезные препятствия на пути к артерии.

Следует учитывать, что ранний артериальный контроль не является безопасной техникой. Поиск артерии зачастую связан со смещением почечной вены, нижней полой вены или почки, что при наличии хрупкого или мягкого неопластического тромба может привести к его фрагментации и эмболии легочной артерии опухолевыми массами. Кроме того, кровотечение из коллатералей может стать основной причиной кровопотери при выполнении тромбэктомии. Поврежденные венозные коллатерали являются источниками навязчивого кровотечения, которое затрудняет дальнейший ход операции и может сопровождаться значительной кровопотерей.

В ряде случаев перевязка почечной артерии может оказаться очень сложным и драматичным этапом хирургического вмешательства, когда достичь артерии спереди не удастся. В 2003 г. G. Ciano, A. Vaidya, и M. Soloway описали хирургическую технику, которая заключается в мобилизации почки вместе с фасцией Герота с латеральной и задней стороны. При этом почка ротируется медиально, делая почечную артерию доступной для идентификации и перевязки.

В настоящее время активно обсуждается целесообразность проведения процедуры эмболизации почечной артерии. Тем не менее в некоторых исследованиях было продемонстрировано отсутствие позитивного влияния данной методики на уровень кровопотери и интраоперационной смертности (V.S. Subramanian, 2009; P.H. Lin, 2003). Артериальная эмболизация ассоциируется с риском серьезных специфических осложнений, включающих инфарктный синдром и фрагментацию тромба, а также существенно увеличивает расходы на лечение больного.

Ввиду противоречивости имеющихся данных было проведено исследование, цель которого заключалась в сравнении эффективности и безопасности новой методики контроля почечной артерии после тромбэктомии со стандартными хирургическими техниками. Методика выделения почечной артерии отличалась в зависимости от стороны поражения.

При правосторонних опухолях вслед за отсечением почечной вены от нижней полой вены и эвакуации тромба вену вместе с тромбом смещали латерально по направлению к почке. Это позволяло легко выделить из переднего доступа, перевязать и пересечь правую почечную артерию. После этого выполняли ушивание каботомического разреза, мобилизовали и удаляли почку вместе с паранефральной клетчаткой. Если новообразование локализовалось в левой почке, то в первую очередь проводилось ушивание каботомического разреза. Левую почечную вену вместе с тромбом отделяли тупым и острым путем от аорты и корня брыжейки, затем смещали ее максимально латерально по направлению к почке. После этого выделяли переднюю стенку аорты и ее латеральную поверхность, почечную артерию перевязывали и пересекали. На завершающем этапе операции выполняли мобилизацию и удаление почки.

Новый подход к удалению опухолевых тромбов нижней полой вены при почечно-клеточном раке

Выбор переднего подхода к левой почечной артерии после тромбэктомии основывался на ее топографо-анатомических особенностях: малой протяженности (3,5-4 см) отрезка левой почечной вены от перекреста с аортой до впадения в нижнюю полую вену, а также более проксимальной локализацией места впадения основных коллатералей левой почечной вены (коммуникантная поясничная, надпочечниковая и гонадная вены) по отношению к этому участку. При этом учитывался потенциальный риск повреждения верхней брыжеечной артерии, сопутствующий использованию переднего подхода к левой почечной артерии.

В исследовании участвовали 132 пациента с почечно-клеточным раком, распространившимся в просвет основной почечной вены (63 случая) или нижней полой вены (69 случаев). Все больные были прооперированы в Харьковском областном центре урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала в период с 2002 по 2014 г., без использования аппарата искусственного кровообращения.

У 61 пациента (46,2%) опухоль имела левостороннюю и у 71 (53,8%) — правостороннюю локализацию. Чаще всего опухолевые тромбы располагались в подпеченочном (37,7%), каворенальном (27,5%) и позадипеченочном (23,2%) отделах нижней полой вены и несколько реже в ее супрадиафрагмальном сегменте и правом предсердии (11,6%). Во всех случаях была проведена оценка возможности контроля почечной артерии до этапа тромбэктомии. Если данный маневр, по мнению хирурга, являлся рискованным, перевязку артерии осуществляли непосредственно после удаления опухолевого тромба.

Пациенты были разделены на две группы: в первой перевязку почечной артерии проводили до выполнения тромбэктомии (n=79), во второй — после (n=53). Кроме того, в первой группе было выделено несколько подгрупп испытуемых в зависимости от того, какой подход к почечной артерии использовал хирург: передний (подгруппа 1a), задний после мобилизации почки (1b) или подход через интрааортакавальный промежуток (1c). В свою очередь, во второй группе была выделена подгруппа 2a (передний подход к почечной артерии) и 2b (задний подход после мобилизации почки).

В перечень оцениваемых параметров были включены техническая сложность операции (определялась по шкале субъективной оценки сложности вмешательства), величина кровопотери на этапе контроля почечной артерии, общая кровопотеря при операции, кровотечение из вены, заполненной тромбом, и интраоперационная летальность. Согласно результатам анализа исследования установлено, что технические трудности чаще встречались в первой группе (30,4 против 15,1%), особенно в подгруппах 1a и 1c (47,4 и 46,7% соответственно). Технические проблемы с контролем почечной артерии не зависели от уровня расположения тромба в нижней полой вене, а их частота была практически одинаковой как при правосторонних, так и левосторонних опухолях (27,9 и 21,1% наблюдений соответственно). При этом во второй группе наибольшие сложности возникали при новообразованиях левой почки.

Кроме того, сравнительный анализ частоты клинически значимых кровотечений при выделении почечной артерии продемонстрировал преимущества хирургической техники, использовавшейся во второй группе (9,4 против 22,8% в первой группе), несмотря на то что средние объемы кровопотери в обеих когортах были сходными (первая группа — 383,3 мл, вторая — 440,0 мл). Что касается кровотечения из почечной вены, заполненной тромбом, то в 28 случаях (52,8%) отмечалось полное отсутствие поступления крови из пересеченного сосуда, умеренное кровотечение имело место у 22 (41,5%) пациентов, а активный кровоток был сохранен всего в 3 (5,7%) случаях. Такое кровотечение легко контролировалось перевязкой или прошиванием вены вместе с тромбом после ее отсечения от нижней полой вены.

В то же время показатель общей кровопотери в ходе операции был более высоким во второй группе (1389,9 мл против 960,5 мл в первой группе). Однако следует учитывать, что в эту группу входило гораздо больше пациентов с «высокими» опухолевыми тромбами. Общий объем кровопотери в зависимости от распространения интралюминальной опухоли также был более значительным у больных второй группы (при наличии тромбов, проникающих в нижнюю полую вену). При изучении пациентов с тромбами только почечной вены эти различия не были статистически значимыми (первая группа — 775 мл, вторая — 753 мл).

Установлено, что общий уровень интраоперационной смертности был значительно выше во второй группе (5 случаев против 2), при этом летальность вследствие фрагментации

тромба и эмболии легочной артерии опухолевыми массами отмечена только у пациентов первой группы (2 наблюдения). Вероятно, что большая частота интраоперационной смертности во второй группе обусловлена тем, что в нее входило больше пациентов с позадипеченочными и супрадиафрагмальными опухолевыми тромбами (32,1%), чем в первую группу (10,1%).

По мнению авторов исследования, безусловным преимуществом обладала методика переднего доступа к почечной артерии после выполнения тромбэктомии: она более проста в исполнении и не требует мобилизации или ротации почки. Благодаря удобству и скорости выполнения этого подхода у больных не успевала развиваться выраженная внутрипочечная венозная гипертензия, что позволило значительно уменьшить объем интраоперационной кровопотери.

Существенных различий в среднем уровне интраоперационной кровопотери в подгруппах 2a и 2b зарегистрировано не было (1990 мл против 1764 мл соответственно), несмотря на то, что, по предварительным расчетам, он должен был быть ниже в подгруппе 2a. Скорее всего, это связано с освоением технических особенностей данной методики, в частности при опухолях левой почки.

Опыт проведения подобных операций свидетельствует о технической простоте выполнения переднего доступа к почечной артерии после тромбэктомии при правосторонних новообразованиях. В то же время при опухолях левой почки использовать передний доступ гораздо сложнее из-за необходимости адекватной мобилизации и выведения левой почечной вены из-под корня брыжейки.

Вена вместе с тромбом должна быть смещена латерально, чтобы освободить переднюю стенку аорты и левую почечную артерию. Однако на фоне выраженных склеротических изменений в жировой клетчатке или при наличии забрюшинной лимфаденопатии выполнить этот маневр весьма затруднительно.

Хирургическое лечение пациентов из подгруппы 2b, по сравнению с подгруппой 2a, гораздо чаще ассоциировалось с техническими сложностями и возникновением кровотечения при поиске артерии, что связано с необходимостью мобилизации почки и повреждением венозных коллатералей. Тем не менее данный способ контроля почечной артерии остается единственной альтернативой. Можно утверждать, что большие размеры тромбов в почечной вене, а также ретроградное распространение опухоли в притоки левой почечной вены являются противопоказаниями для использования переднего подхода.

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что при правосторонних опухолях в случаях доступной локализации артерии необходимо использовать передний доступ или подход к артерии через интрааортакавальный промежуток до выполнения тромбэктомии. Если осуществление данных доступов затруднено или рискованно, целесообразно произвести тромбэктомию с последующим передним подходом к правой почечной артерии. При левосторонних новообразованиях наиболее предпочтительным методом контроля почечной артерии является передний доступ, осуществляемый после тромбэктомии. В случае выраженных склеротических изменений парааортальных тканей или лимфаденопатии необходимо прибегать к заднему доступу к артерии с мобилизацией и медиальной ротацией почки после тромбэктомии. Кроме того, в ходе исследования была доказана высокая эффективность и безопасность методики тромбэктомии без предварительной перевязки почечной артерии. Ее результаты зависели от уровня распространения внутривенозной опухоли и оказались намного лучше, чем при использовании стандартных подходов к почечной артерии в отношении технической выполнимости и частично — безопасности (из-за отсутствия эмболических осложнений). В целом можно утверждать, что в настоящее время универсального способа контроля почечной артерии при выполнении венокавотромбэктомии не существует. Для определения роли различных хирургических техник контроля почечной артерии после выполнения тромбэктомии требуются дальнейшие исследования, в частности посвященные сравнительному анализу их онкологических результатов.

Подготовил **Антон Пройдак**





Онкоурология-2015: через тернии к звездам



23-25 апреля в г. Киеве состоялась VI Международная научно-практическая конференция «Достижения и перспективы в онкоурологии, пластической и реконструктивной хирургии мочевыводящих путей» – форум, который на протяжении многих лет остается уникальной площадкой, созданной для популяризации инновационных идей, обобщения научных достижений и обмена опытом между ведущими специалистами в области урологии и нефрологии из различных регионов Украины, а также их коллегами из стран ближнего и дальнего зарубежья.

В рамках торжественного открытия конгресса главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», заведующий научно-исследовательским отделением пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский от лица организаторов мероприятия поприветствовал всех присутствующих и выразил надежду на то, что эта конференция станет очередной ступенью на пути развития системы оказания медицинской помощи больным урологического, нефрологического и онкологического профилей в нашей стране. Вслед за Эдуардом Стаховским с приветственной речью выступили директор Национального института рака, доктор медицинских наук Елена Александровна Колесник и член-корреспондент НАМН Украины, директор ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (г. Киев), руководитель отдела рентген-эндоурологии и литотрипсии, доктор медицинских наук, профессор Сергей Александрович Возианов. После этого представители Ассоциации онкоурологов Украины (АОУУ) – кандидат медицинских наук Петр Семенович Вукалович, кандидат медицинских наук Олег Анатольевич Войленко и кандидат медицинских наук Юрий Васильевич Витрук – отметили весомый вклад Эдуарда Стаховского в развитие украинской урологии и онкоурологии и провели церемонию награждения лауреата дипломом и памятным знаком, присуждаемым АОУУ выдающимся отечественным ученым, которым своим трудом и достижениями удалось повысить авторитет страны на международном уровне.

Молекулярная и генетическая урология



Ведущий научный сотрудник отдела онкоурологической патологии с группой лучевой терапии ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Минск, Беларусь), кандидат медицинских наук Александр Игоревич Ролевич посвятил выступление мутации гена FGFR3 при раке мочевого пузыря (РМП). По словам докладчика, одной из основ-

ных проблем в лечении пациентов с РМП без мышечной инвазии, количество которых в Беларуси достигает 59%, является частое прогрессирование онкологического процесса (20-30% случаев), ассоциирующееся со снижением показателя выживаемости. В то же время ведущим методом лечения больных мышечно-инвазивным РМП остается радикальная цистэктомия – травмирующая операция с достаточно высоким риском развития осложнений (до 50% случаев), а также риском прогрессирования заболевания и смертности больных в 40-50% случаев. Александр Ролевич указал на то, что несовершенство имеющихся в арсенале онколога методов (клинических и морфологических) определения прогноза и выбора тактики лечения больных РМП послужило толчком для активного поиска и изучения биомаркеров прогрессии заболевания и его ответа на лечение. В частности,

в настоящее время в роли потенциальных биомаркеров при РМП рассматриваются маркеры пролиферации (PCNA, Ki67, MIB1), апоптоза (BCL2, BAX, FAS), гены-супрессоры опухоли (TP53, p15, p16, p21, p27, p63, Rb, TSC1, PTEN), факторы роста и их рецепторы (FGFR3, EGFR/ERBB1, VEGF, AFGF/FGF1, BFGF/FGF2, TGFB1, EPHA2, HER2), онкогены (HRAS, MDM2, MYC, PAX5, IMP3), рецепторы гормонов (AR, ER, PR), молекулы адгезии (Е-кадгерин, CD44, CD24, тетранектин), теломеразы и ряд других. Одним из них является FGFR3 – рецептор фактора роста фибробластов, обладающий тирозин-киназной активностью. Рецепторы, относящиеся к этому семейству, регулируют процесс пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток в период эмбриогенеза. При этом генеративные мутации FGFR3 обуславливают формирование ахондроплазии, а соматические встречаются при РМП (до 60% случаев), раке шейки матки, множественной миеломе, себорейном кератозе. Также Александр Ролевич уделил внимание вопросам патогенеза РМП, отметив, что в настоящее время мутация FGFR3 считается маркером более благоприятного пути развития патологического процесса при РМП, но ее прогностическая значимость остается неуточненной. Кроме того, докладчик поделился результатами исследования, проведенного на базе ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», которое было посвящено изучению взаимосвязи между мутационным статусом гена FGFR3 и прогрессированием РМП.

Результаты, полученные в исследовании указывают, что мутационный статус FGFR3 может быть маркером благоприятного прогноза в подгруппе больных с опухолями T1HG, а также у пожилых пациентов с мышечно-инвазивным РМП, леченных консервативно.

Совокупный анализ результатов этого наблюдения привел авторов к выводу о том, что изолированное определение мутационного статуса FGFR3, вероятнее всего, не может быть использовано в составлении прогноза при РМП, но может оказаться полезным как один из компонентов панели биомаркеров.



Анна Дубровская (Национальный центр радиационных исследований в онкологии, г. Дрезден, Германия) коснулась вопросов радиационной терапии и особенностей раковых стволовых клеток (РСК). Выступающая отметила, что, несмотря на то что совершенствование методов диагностики и лечения злокачественных новообразований позволило значительно улучшить прогноз последних, рак различной локализации по-прежнему остается одной из основных проблем в современной медицине. Исследования последних лет показали, что ведущими причинами неудач в лечении рака являются морфофункциональная гетерогенность, а также генетическая нестабильность опухолевых клеток. Эти факторы

обуславливают недооценку роли минорных клеточных популяций, в частности РСК, в прогрессировании и формировании резистентности заболевания к терапии, при определении характеристик опухоли на основании морфологического исследования материала, полученного в результате однократной биопсии. До недавнего времени существовало 2 модели, объясняющие гетерогенность раковых клеток, которые впоследствии были объединены в общую концепцию: стохастическая (предполагающая возможность развития опухоли из любой клетки, подвергшейся влиянию клеточного микроокружения, эпигенетическим изменениям или мутациям) и иерархическая (согласно которой только ограниченный пул РСК обладает достаточным опухолевым потенциалом для формирования первичной опухоли или ее рецидивирования после проведенной терапии). На сегодняшний день идентифицированы несколько маркеров РСК, которые могут быть определены у пациентов с раком простаты – CD44, CD133, интегрин $\alpha 2 \beta 1$, ALDH. Кроме того, доказано, что концентрация РСК в опухоли обратно коррелирует с вероятностью излечения больного в результате применения радиотерапии, что может быть использовано при выборе тактики лечения пациента. Однако применение данного показателя в качестве индикатора радиорезистентности опухоли затруднено тем, что популяция РСК эволюционирует в результате влияния различных факторов (концентрации кислорода, питательных веществ, ростовых факторов, интерлейкинов и металлопротеиназ, секретируемых стромальными клетками, проводимой терапии), которые изменяют их опухолевый потенциал и палитру характерных биомаркеров. В основе резистентности РСК к радиотерапии лежит повышенная способность этого пула клеток к репарации ДНК за счет активации специфических внутриклеточных сигнальных путей (ATM/ATR, Notch и др.) и предупреждения оксидативного повреждения ДНК радикалами кислорода, образующимися в ходе проведения радиотерапии.

Анна Дубровская отметила перспективность применения радиосенсилизаторов, которые повышают чувствительность РСК к действию радиотерапии, что позволяет уменьшить дозу облучения и связанные с ней побочные эффекты.

Докладчица представила результаты собственного наблюдения in vivo, показавшего, что клетки рака простаты, обладающие повышенной активностью альдегиддегидрогеназы (ALDH), являются РСК, а повышенная экспрессия гена ALDH1A1 в раковых клетках может служить маркером радиорезистентности опухоли. В то же время использование ингибиторов WNT/ β -катенин сигнального пути, гиперактивация которого в опухолевых клетках приводила к гиперэкспрессии гена ALDH1A1, а также непосредственных ингибиторов ALDH, позволили повысить чувствительность опухоли к радиотерапии.

Продолжение на стр. 32.

Онкоурология-2015: через тернии к звездам

Продолжение. Начало на стр. 31.

Актуальные вопросы диагностики заболеваний мочевой системы



Профессор кафедры урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук Елена Михайловна Ухаль остановилась на особенностях диагностики и лечения опухолевидных образований мочеточника и забрюшинного пространства. По словам профессора, в настоящее время в клинике университета основными метода-

ми обследования пациентов с опухолями мочеточника и забрюшинного пространства являются мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография, ультразвуковое и гистологическое исследование. При этом используется модифицированный протокол проведения МСКТ, который позволяет воссоздавать 3D-, сагиттальные, коронарные и криволинейные реконструкции; производить расчет степени обструкции мочеточника; предусматривает использование сплит-болюс методики для оценки сосудистых конфликтов, полипозиционного сканирования на отсроченных снимках; обследование пациента в динамике, в том числе через 1 нед — 1 мес. Елена Ухаль отметила, что более широкое использование современных визуализационных методов исследования привело к росту количества случаев диагностированной острой обструкции почки с выраженным повышением внутрилоханочного давления, которая сопровождается повышенным риском формирования уринома, в том числе самопроизвольных. После этого докладчица представила серию снимков органов мочевой системы и забрюшинного пространства, выполненных в соответствии с модифицированным протоколом МСКТ, которые наглядно продемонстрировали его преимущества перед стандартной техникой проведения данной процедуры; а также указала на то, что при невозможности осуществления биопсии опухоли под контролем ультразвука (при отсутствии акустического окна, высоким риске повреждения кишечника, межреберном доступе, необходимости тщательного контроля эффективности процедуры и гемостаза) целесообразно выполнять биопсию с наведением при помощи компьютерной томографии. Елена Ухаль подчеркнула, что усовершенствование протокола МСКТ, осуществленное на базе кафедры урологии и нефрологии Одесского национального медицинского университета, открыло более широкие возможности для проведения неинвазивной/малоинвазивной дифференциальной диагностики опухолевидных заболеваний мочеточника и забрюшинного пространства, а также повысило точность оценки состояния стенки мочеточника и парауретральной клетчатки. При этом у пациентов с псевдоопухолевыми заболеваниями мочеточника обследование должно проводиться в динамике, в том числе спустя непродолжительное время (через 7-10 сут), а у некоторых больных с папиллярными новообразованиями мочеточника с целью соблюдения абластики и устранения инфраренальной обструкции оправдано выполнение трансуретральной резекции опухоли.



Сergeй Иванович Бойчук (Национальный институт рака) рассказал о возможностях использования Bone-TRAP-5b в рамках ранней диагностики костных метастазов у пациентов с почечноклеточным раком (ПКР). Докладчик указал на то, что в настоящее время костные метастазы у больных ПКР занимают второе место по частоте встречаемости после метастатического поражения легких, при этом у 30% людей первичная опухоль почки диагностируется одновременно с костными метастазами. Согласно данным наблюдений средняя выживаемость пациентов с ПКР составляет 6-12 мес, а 5-летняя выживаемость — менее 10%. Кроме того, ПКР отличается низкой химио- и радиочувствительностью,

высоким метастатическим потенциалом. В лечении костных метастазов ПКР в настоящее время применяются различные хирургические (радикальные и паллиативные), а также консервативные (бисфосфонаты, лучевая и иммунотерапия) методики, среди которых наиболее эффективной является радикальное хирургическое лечение — сегментарная резекция кости с эндопротезированием. Далее Сергей Бойчук перешел к рассмотрению возможности применения Bone-TRAP-5b в определении повреждений костной ткани при костных метастазах ПКР на доклиническом этапе.

Bone-TRAP представляет собой 5b-изоформу тартрат-резистентной кислой фосфатазы — фермента, синтезирующегося исключительно остеокластами в процессе резорбции костной ткани. Bone-TRAP-5b выгодно отличается от других маркеров метаболизма костной ткани.

Концентрация этого фермента в сыворотке крови повышается за 2-6 мес до подтверждения наличия метастазов в костях методом скинтиграфии, показатель Bone-TRAP-5b не зависит от функционального состояния почек и печени, а его дискриминационный уровень — от гормонального статуса организма. В завершение выступления Сергей Бойчук поделился результатами наблюдения, организованного на базе Национального института рака, в рамках которого пациенты с ПКР после нефрэктомии или резекции почки были разделены на тех, у кого были обнаружены костные метастазы (в лечении наряду с адъювантной терапией получали бисфосфонаты), и лиц без костных метастазов. Те больные, у которых отсутствовали костные метастазы, были рандомизированы на 2 группы: основную, в которую вошли лица с повышенным уровнем Bone-TRAP-5b (получали адъювантную терапию в комбинации с бисфосфонатами) и нормальными показателями Bone-TRAP-5b (только адъювантная терапия), а также контрольную группу (адъювантная терапия). На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу о том, что у больных ПКР после радикального хирургического лечения Bone-TRAP-5b может использоваться в качестве прогностического маркера ранней диагностики костных метастазов (специфичность методики — 90,4%, чувствительность — 85%), а также эффективного индикатора при мониторинге и определении длительности лечения бисфосфонатами у данной категории пациентов.

Профилактика и лечение рака предстательной железы



Профессор Laurence Klotz (г. Торонто, Канада) обратил внимание слушателей на современные возможности превентивных стратегий, направленных на предупреждение развития рака предстательной железы (РПЖ), отметив, что это заболевание представляет серьезную медицинскую проблему для врачей и пациентов во всех регионах мира. По словам профессора, в рамках

профилактики РПЖ в настоящее время чаще всего используются диета, предусматривающая ограничение калорийности рациона и изменение характера употребляемых продуктов, модификация образа жизни, а также медикаментозные средства: ингибиторы 5α-редуктазы, метформин, статины. Диета, помимо снижения массы тела, должна быть направлена на уменьшение содержания в рационе углеводов, исключение из рациона пережаренного мяса, а также восполнение пула микронутриентов в организме (изофлавоноидов, антиоксидантов, витамина D и др.). Суммируя данные проведенных исследований, Laurence Klotz отметил, что благоприятным влиянием на прогноз РПЖ обладает ограничение калорийности питания и физические упражнения (снижают риск формирования патологии), коррекция дислипидемии и прием метформина (обеспечивают снижение риска возникновения

агрессивных форм РПЖ), а также нормализация уровня витамина D в организме, в то время как наличие сахарного диабета, курение и прием высоких доз цинка способствуют увеличению частоты случаев развития агрессивного РПЖ. Значимым и научно подтвержденным аспектом профилактики РПЖ является высокая сексуальная активность. Согласно исследованиям, наименьшее число случаев РПЖ в преклонном возрасте зафиксировано у мужчин, у которых в возрасте от 20 до 40 лет частота эякуляций в неделю составляла 7 и более (Giles et al., 2003).

Перейдя к рассмотрению вопроса химиопрофилактики данного заболевания, профессор проанализировал результаты исследований PCPT и REDUCE и указал на то, что ингибиторы 5α-редуктазы целесообразно использовать в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на фоне мониторинга уровня простатспецифического антигена (ПСА), поскольку эти препараты могут увеличить вероятность формирования высокодифференцированных форм РПЖ, а также в качестве средства химиопрофилактики у людей с повышенным риском данной онкологической патологии, которые настаивают на подобном назначении.

Профилактика РПЖ требует применения комплексного подхода, предусматривающего снижение калорийности питания, модификацию образа жизни (прогулки в быстром темпе 30 мин в день, подъем по лестнице, аэробные тренировки, сексуальная активность) и прием витамина D (1500 МЕ в день), которые могут быть дополнены назначением пациенту ингибиторов 5α-редуктазы (финастерид 5 мг или дутастерида 0,5 мг), низких доз статинов (аторвастатина 10 мг), ацетилсалициловой кислоты (81 мг), а также метформина (500-1000 мг/день).



Темой выступления доктора медицинских наук, профессора Гурама Георгиевича Каразанашвили (г. Тбилиси, Грузия) стало хирургическое лечение олигOMETASTATического РПЖ. По словам докладчика, ретроспективный обзор клинических наблюдений указывает на то, что радикальная простатэктомия может улучшить общую выживаемость и увеличить длительность безрецидивного периода у пациентов с РПЖ, метастазировавшим в регионарные лимфатические узлы, однако убедительных подтверждений этого факта до настоящего времени получено не было.

Кроме того, Гурам Каразанашвили представил результаты собственного наблюдения в отношении эффективности радикального хирургического лечения пациентов с олигOMETASTATическим РПЖ. Критериями включения в исследование были хорошее общее состояние больных, наличие ≤2 костных метастазов, возможность достижения негативных хирургических границ в результате вмешательства, а также готовность пациентов к агрессивному лечению и повышенному риску формирования инконтиненции. Предоперационное обследование испытуемых предполагало проведение пальцевого ректального исследования, ТРУЗИ, радиоизотопного исследования костей скелета, магнитно-резонансной томографии, а также определение уровня ПСА. В частности, на фоне проведенного хирургического лечения только у 33% больных остаточный

Отбор пациентов для проведения радикального хирургического вмешательства при олигOMETASTATическом РПЖ должен проводиться крайне тщательно, с определением консистенции, латеральных краев и подвижности простаты, а также ее расположения по отношению к прямой кишке и семенным пузырькам, которые могут быть оценены в ходе пальцевого ректального исследования и трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

Кроме того, Гурам Каразанашвили представил результаты собственного наблюдения в отношении эффективности радикального хирургического лечения пациентов с олигOMETASTATическим РПЖ. Критериями включения в исследование были хорошее общее состояние больных, наличие ≤2 костных метастазов, возможность достижения негативных хирургических границ в результате вмешательства, а также готовность пациентов к агрессивному лечению и повышенному риску формирования инконтиненции. Предоперационное обследование испытуемых предполагало проведение пальцевого ректального исследования, ТРУЗИ, радиоизотопного исследования костей скелета, магнитно-резонансной томографии, а также определение уровня ПСА. В частности, на фоне проведенного хирургического лечения только у 33% больных остаточный

уровень ПСА составлял $>0,2$ нг/мл. Таким больным, а также тем, у кого регистрировался биохимический рецидив опухоли, назначалась адъювантная терапия. Антиандрогенные препараты применялись в качестве инициальной терапии, а лучевая терапия в комбинации с гормональными средствами использовалась у больных с остаточным ПСА $>0,2$ нг/мл или с биохимическим рецидивом опухоли, который сочетался с позитивными хирургическими границами или локальным рецидивом рака. В целом адъювантную терапию получили только 33% пациентов, стрессовая инконтиненция развилась у 30% прооперированных, а случаев тотальной инконтиненции зафиксировано не было. Профессор подчеркнул, что при условии правильного отбора больных радикальное хирургическое вмешательство может рассматриваться как эффективный способ лечения олигометастатического РПЖ, в то время как проведение гормональной терапии можно отсрочить или избежать у большого количества пациентов.

Почечноклеточный рак



Открыл заседание **Эдуард Александрович Стаховский**, посвятивший свое выступление органосохраняющим хирургическим методикам лечения ПКР. По словам профессора, в последние годы в Украине отмечается рост заболеваемости ПКР, при этом в 70% случаев диагностируются малые опухоли (размером менее 4 см), тогда как на долю метастатических ново-

образований почки, сопровождающихся характерными симптомами заболевания, приходится около 30% эпизодов ПКР. На протяжении последних 40 лет методикой выбора в лечении данной когорты пациентов остается радикальная нефрэктомия, в результате использования которой 5-летняя выживаемость пациентов с локализованным раком почки достигает 75-95%, а с метастатическими формами заболевания — 40-80%. Профессор указал на то, что, несмотря на внедрение в практику методов ранней диагностики ПКР и проведение своевременного лечения, на протяжении последних лет регистрируется снижение показателя общей выживаемости в данной группе пациентов, что, вероятно, связано с возросшей частотой случаев хронической почечной недостаточности (ХПН), возникающей в результате удаления почки, особенно на ранних стадиях развития заболевания. Сердечно-сосудистая патология, анемия, остеопороз и другие осложнения ХПН, безусловно, крайне негативно отражаются на прогнозе пациентов, перенесших радикальную нефрэктомию. По словам докладчика, резекция почки, в отличие от нефрэктомии, предупреждает развитие ХПН и ассоциирующихся с ней метаболических и гормональных нарушений, тем самым повышая общую выживаемость больных ПКР. Эдуард Стаховский привел результаты крупных зарубежных клинических исследований, указывающих на то, что у больных с ПКР на стадиях $\geq T1b-T3a$ онкологические результаты резекции почки и нефрэктомии сопоставимы, а размер опухоли или стадия заболевания не могут быть использованы в качестве критериев выбора тактики оперативного лечения в данной группе больных. Исследование, осуществленное на базе Национального института рака, продемонстрировало, что на роль подобного критерия может претендовать показатель объема функционирующей почечной паренхимы. Также профессор подчеркнул, что обязательными условиями для проведения процедуры резекции почки являются абластика и радикализм хирургического вмешательства (выделение и прекращение кровообращения в опухоли, удаление новообразования и «параопухолевой» жировой клетчатки, лимфатических узлов при их увеличении, а также надпочечника при опухолях верхнего полюса почки), а открытая резекция почки в настоящее время остается методикой выбора в лечении ПКР.

На сегодняшний день при наличии необходимых условий методикой выбора в лечении больных ПКР является резекция почки, поскольку она обладает рядом преимуществ перед радикальной нефрэктомией — максимально сохраняет почечную паренхиму, клубочковую фильтрацию и функцию почки, а также обеспечивает более высокие показатели общей выживаемости в данной группе пациентов.



Кандидат медицинских наук **Александр Эдуардович Стаховский** (Национальный институт рака) затронул вопросы таргетной терапии ПКР, отметив, что в настоящее время на долю метастатической формы (МПКР) приходится порядка 20-30% всех случаев ПКР, а 5-летняя выживаемость пациентов с МПКР достигает всего 8-10%.

Александр Стаховский подчеркнул, что, осуществляя выбор стартовой терапии МПКР (циторедуктивная нефрэктомия или таргетная терапия), необходимо принимать во внимание не только особенности новообразования, но и состояние больного: наличие первичной опухоли, распространенность процесса, прогностические факторы, гистологическое строение опухоли, коморбидную патологию, реакцию пациента на побочное действие препаратов, его возраст, физический статус и финансовые возможности. Выступающий отметил, что с появлением в онкоурологии новых лекарственных средств (интерферонов- α , высоких доз интерлейкина-2, сорафениба, сунитиниба, бевацизумаба, эверолимуса, пазопаниба) медиана выживаемости больных возросла с 13-18 до 19-26 мес. Затем докладчик перешел к рассмотрению проблемы резистентности МПКР к ингибиторам VEGF (фактора роста эндотелия сосудов)

и стратегии выбора первой линии терапии МПКР, указав на то, что сунитиниб может быть использован во всех группах риска по шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) и при любом гистологическом варианте ПКР. При этом у пациентов низкого и умеренного риска по шкале MSKCC применение сунитиниба более предпочтительно в сравнении с интерфероном- α , поскольку ассоциируется с увеличением медианы прогрессивной выживаемости с 5 до 11 мес соответственно согласно данным R.J. Motzer и соавт. Также Александр Стаховский остановился на результатах исследования COMPARZ, доказавшего преимущества сунитиниба перед пазопанибом в составе первой линии терапии МПКР, которые выражались в увеличении медианы прогрессивной и общей выживаемости (9,5 против 8,4 мес и 29,3 против 28,4 мес соответственно), а также AVOREN, доказавшего большую эффективность комбинации бевацизумаб + интерферон- α в сравнении с плацебо + интерферон- α . В случае рефрактерности опухоли к первой линии лечения с использованием иммунотерапевтических средств больному могут быть назначены сорафениб, пазопаниб или акситиниб, а при устойчивости к ингибиторам VEGF — сорафениб, эверолимус, акситиниб. В частности, докладчик отметил, что, по результатам исследования AXIS, назначение пациентам

Продолжение на стр. 34.



СУТЕНТ

ЕФЕКТИВНА ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ, ПЕРЕВІРЕНА ЧАСОМ

МНKK Затверджено в 2008¹
СПТТ Затверджено в 2008¹
НППЗ Затверджено в 2011¹

Сутент затверджений для:

- Першої лінії терапії МНKK з підтвердженою ефективністю відповідно до показників: ВБП – 11 міс., ЗВ – 26,4 міс., ЧОВ – 47%¹
- Лікування СПТТ, після неефективної терапії іматинібом внаслідок резистентності або непереносимості, що демонструє 4-х кратне збільшення медіани часу до прогресії порівняно з плацебо²
- Лікування неоперабельних / метастатичних, добре диференційованих НППЗ з прогресуванням захворювання у дорослих, що показує збільшення ВБП вдвічі³

МНKK – метастатична нирково-клітинна карцинома, СПТТ – стромальні пухлини травного тракту, НППЗ – нейроендокринні пухлини підшлункової залози, ВБП – виживаність без прогресії, ЗВ – загальна виживаність, ЧОВ – частота об'єктивної відповіді

Література: 1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:3584-90. 2. Demetri GD, Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329-38. 3. Raymond E, Laetitia D, Raoulet J-L, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2011;364:501-13. 4. Наказ МОЗ України від 15.02.2008 №77. 5. Наказ МОЗ України від 18.08.2011 №520.

СУТЕНТ (сунітиніб), капсули по 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг або 50 мг. По 7 капсул у блистері, по 4 блистери у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ

Показання для застосування. Лікування розповсюдженої або метастатичної форми нирково-клітинної карциноми (МНKK); стромальних пухлин травного тракту (СПТТ), після неефективного лікування іматинібом внаслідок резистентності або непереносимості, неоперабельних або метастатичних, добре диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози (НППЗ) з прогресуванням захворювання у дорослих, досвід застосування Сутенту як препарату лікування першої лінії при НППЗ обмежений. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до сунітинібу малату або будь-якого з компонентів препарату. **Спосіб застосування та дозу.** Лікування Сутентом повинен розпочинати лікар з досвідом застосування протипухлинних препаратів. Рекомендована доза Сутенту для лікування СПТТ та МНKK – 50 мг перорально 1 раз на день протягом 4 тижнів з подальшими періодами відпочинку тривалістю 2 тижні (схема 4/2), що загалом складає один цикл лікування тривалістю 6 тижнів. Для лікування НППЗ рекомендована доза Сутенту – 37,5 мг перорально 1 раз на день. До курсу лікування не входить запланований період відпочинку. **Побічні реакції:** ниркова недостатність, серцева недостатність, емболія легеневої артерії, перфорація кишкового тракту і крововилив, зниження апетиту, зміна сприйняття смаку, артеріальна гіпертензія, стомлюваність, порушення з боку ШКТ, знебарвлення/жовтушність шкіри, синдром долонно-підшолової еритеми, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, лімфопенія, лейкопенія, гіперкінез, диспепсія, головний біль, парестезія, запаморочення, периферична нейропатія, гіперестезія, депресія, посилення сльозотечі, набряк повік, прилиплий, носовий кровотік, задишка, біль у роті і горлі, кашель, задишка при навантаженні, сухість слизової носа, накопичення рідини в плевральній порожнині, закладеність носа, діарея, запор, стоматит, нудота, блювота, запор, біль у кінцівках, біль у шлунку, біль у грудях, грипоподібний стан, зменшення/порушення фракції викиду, зниження маси тіла, підвищення рівня ліпидів, КФК, алкалізація, АСТ, АЛТ, підвищення рівня креатиніну у крові, підвищення рівня сечової кислоти крові, інфекції дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції шкіри, абсцес, веруши інфекції, бактеріальні інфекції, грибові інфекції, сепсис/септичний шок(бачи детальну інструкцію). **Особливості застосування.** Застосування препарату у вагітних не вивчалось. Безпечно і ефективно застосування Сутенту у пацієнтів дитячого віку не досліджувалося, тому застосування дитям препарату не рекомендовано. На час прийому препарату слід утримуватися від керування транспортними засобами і виконання робіт, що потребують концентрації уваги.(бачи детальну інструкцію) **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Одночасне застосування Сутенту з потужними інгібіторами СYP3A4, кетоназолом у 49% і 51% випадків, відповідно, призвело до підвищення значень Сmax і AUC. Сунітиніб - основні активні метаболіти, після прийому разової дози Сутенту у здорових добровольців. Застосування Сутенту разом з іншими інгібіторами СYP3A4 (наприклад, ритонавіром, ітраконазолом, критриноміном, кларитрономіном, граїнефуроміном соном) може підвищувати концентрації сунітинібу. Сутент застосування Сутенту зі стимуляторами СYP3A4, іфендіном у 23% і 48% випадків, відповідно, спричинило зниження значень Сmax (максимальна концентрація) і AUC (площа під кривою «концентрація - час») комплексу (Сутент + основні активні метаболіти), після прийому разової дози сунітинібу здоровими добровольцями. Застосування Сутенту разом з іншими стимуляторами СYP3A4 (наприклад, дексаметазоном, Фенітоном, клемазепілом, рифампіном, фенобарбіталом, або Нірегіст ретігаліт (відомий також, як звіробій) може знижувати концентрації сунітинібу. **Фармакологічні властивості:** Сунітиніб одночасно інгібує багато рецепторів тирозинкінази (RTKs), що беруть участь у рості пухлин, неопластичній, а також метастатичному прогресуванні пухлин. Сунітиніб-інгібітор рецепторів тромбоцитарного фактора росту (PDGF- α), рецепторів фактора росту ендотелію судин (VEGF-1,2,3), рецепторів фактора стовбурових клітин (KLT), Tpo-подібної тирозинкінази-3, рецепторів фактора колоністимулювання (CSF-1R), а також рецепторів гіпального нейротрофічного фактора (RET). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування.

Інформація для лікарів та фармацевтів: Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.

Регістраційні посвідчення № UA/7785/01/01, № UA/7785/01/02, № UA/7785/01/03, № UA/7785/01/04 від 18.01.2013 р., наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.10.2014 № 730



За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво "Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, «Горизонт Парк» бізнес-центр, 12-13 поверх;
Тел. (044) 291-60-50



Онкоурология-2015: через тернии к звездам

Продолжение. Начало на стр. 31.

сорафениба после сунитиниба в сравнении с акситинибом ассоциировалось с более низкой медианой беспрогрессивной выживаемости, но более высоким средним показателем общей выживаемости. В то же время данные, полученные в ходе исследования RECORD-3, свидетельствовали о более высокой эффективности последовательности сунитиниб-эверолимус в сравнении с эверолимус-сунитиниб (медиана общей выживаемости 32 против 22,4 мес соответственно). Сравнение эффективности последовательностей сорафениб-сунитиниб (1-я группа больных) и сунитиниб-сорафениб (2-я группа), проведенное в рамках исследования SWITCH, в котором приняли участие пациенты, ранее не получавшие системной терапии, не выявило существенных различий. Общая беспрогрессивная выживаемость была несколько большей во 2-й группе (14,9 против 12,5 мес), а общая выживаемость — в 1-й группе (31,5 против 30,2 мес соответственно). Рассматривая варианты лечения пациентов, у которых на фоне применения второй линии терапии констатировалась прогрессия опухолевого процесса, докладчик указал на то, что на текущий момент ни за одним из таргетных агентов не закреплён статус препарата выбора для третьей линии терапии МПКР. Согласно ретроспективным исследованиям при использовании режима ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF — ингибитор протеинкиназы mTOR — ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF средняя продолжительность общей выживаемости больных составляет 7-28,2 мес, а беспрогрессивная выживаемость — 4,7-11,3 мес. При этом было доказано, что чувствительность к первой линии терапии ингибиторами VEGF является прогностическим фактором общей выживаемости больных МПКР. В завершение Александр Стаховский отметил, что, несмотря на то что в некоторых случаях таргетная терапия может быть использована в неоадьювантном режиме, благодаря чему удается сохранить функцию почек, уменьшить размер первичной опухоли, провести оценку ответа на лечение, повлиять на метастазы и микрометастазы, тем самым уменьшив локальную распространенность новообразования, роль циторедуктивной нефрэктомии в процессе курации пациентов остается критической. В то же время применение таргетной терапии в адьювантном режиме для местнораспространенных резектабельных форм МПКР на сегодняшний день не получило достаточных доказательств.



Профессор кафедры урологии медицинского университета Апстейт (г. Сиракузы, США), доктор медицинских наук Геннадий Братславский обратил внимание слушателей на проблему циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии у пациентов с МПКР, отметив, что выполнение циторедуктивной нефрэктомии в комбинации с терапией интерфероном-α в данной

группе способствует увеличению выживаемости в сравнении с изолированным назначением интерферона-α, однако вопрос селекции больных для проведения подобного лечения по-прежнему остается открытым. В частности, в настоящее время в Европе проводят 2 клинических исследования, посвященных изучению роли циторедуктивной нефрэктомии в лечении пациентов с МПКР — EORTC и CARMENA. В первом из них сравнивается эффективность последовательности сунитиниб — нефрэктомия с назначением сунитиниба после удаления почки, а во втором — изолированного применения таргетной терапии (сунитиниб) с циторедуктивной нефрэктомией и последующим лечением сунитинибом. Затем Геннадий Братславский остановился на современной прогностической модели, позволяющей оценить целесообразность проведения нефрэктомии при МПКР, указав на то, что она не может быть использована в группе пациентов с метастазами ПКР, выявленными синхронно с опухолью почки. Согласно данным проведенных наблюдений

медиана общей выживаемости в группе больных с коротким периодом от момента постановки диагноза МПКР до начала таргетной терапии (менее 1 года) составляет 16,7 мес. Кроме того, докладчик привел результаты многочисленных исследований, указывающих на то, что показатели беспрогрессивной и общей выживаемости после циторедуктивной нефрэктомии коррелируют с объемом удаленной опухоли и являются наиболее высокими у больных, у которых в ходе хирургического лечения было удалено суммарно более 95% опухолевой ткани. В то же время при невозможности удаления ≥90% опухоли, встречающейся на фоне обширного метастазирования ПКР, выполнение циторедуктивной нефрэктомии не оказывает значимого влияния на прогноз заболевания. Схожие данные были получены в ходе масштабного исследования L. Angela и соавт. (2011) — у пациентов с ПКР и множественными метастазами, появившимися после установления первичного диагноза рака почки: на фоне полного удаления первичной опухоли и всех метастатических очагов (циторедуктивная нефрэктомия + метастазэктомия) показатели канцерспецифической и общей 5-летней выживаемости были практически в 5 раз больше (около 50%) таковых у больных, не получивших хирургического лечения.

Анализ выживаемости пациентов с МПКР, которым была выполнена циторедуктивная нефрэктомия в комбинации с метастазэктомией, показал преимущество данного подхода перед использованием любой доступной в настоящее время лекарственной терапии, в связи с чем возможность удаления первичной опухоли и метастатических очагов всегда должна рассматриваться онкологом, в том числе у пациентов с множественными метастазами ПКР различных локализаций.

Опухоли яичка



Киевский центр трансплантации костного мозга представляла **Ирина Степановна Коренькова** с докладом «Высокодозовая химиотерапия в лечении герминогенных опухолей яичка». По словам выступающей, герминогенные опухоли (ГО) яичка являются наиболее частыми опухолями у мужчин в возрасте 15-34 лет, ответственными за 10% случаев смертности от рака. В последние годы отмечается рост заболеваемости указанными новообразованиями, при этом существенного прироста за счет ранних стадий заболевания отмечено не было, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между увеличением частоты встречаемости этих опухолей и более активным скринингом/ранней диагностикой ГО. Ирина Коренькова указала на то, что около 20-30% пациентов с распространенными формами ГО яичка, а также около 40-50% больных из группы плохого прогноза по IGCCCG (International Germ Cell Consensus Classification Group) требуют проведения сальваж-терапии. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) в настоящее время существует несколько терапевтических опций для сальваж-терапии рецидивов тестикулярного рака: терапия стандартными дозами препаратов с/без хирургического лечения (при первичной тестикулярной локализации опухоли, предшествующем полном ответе на терапию, низких значениях онкомаркеров и небольшом объеме образования), высокодозовая химиотерапия (ВДХТ) в комбинации с трансплантацией аутологических стволовых клеток (назначается пациентам с первичной внегонадной локализацией опухоли, при неполном ответе на предшествующее лечение, высоких значениях опухолевых маркеров), а также варианты лечения, используемые



в рамках клинических исследований. Затем докладчица перешла к рассмотрению прогностических факторов у больных метастатическими ГО яичка после неудачи первой линии терапии на основе цисплатина, отличий в длительности беспрогрессивной выживаемости у пациентов с ГО, относящихся к различным группам риска, а также стандартам второй линии терапии ГО. В частности, Ирина Коренькова указала на то, что все рекомендации в данной области базируются на результатах нерандомизированных исследований. На сегодняшний день во второй линии терапии ГО используются такие схемы, как VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин), VeIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин), TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин), GOR (гемцитабин, оксалиплатин, паклитаксел). При этом убедительных данных в пользу эффективности ВДХТ по сравнению со стандартной химиотерапией получено не было. Так, результаты ретроспективного исследования A. Lorch (2011) показали преимущества ВДХТ перед стандартной химиотерапией в общей и беспрогрессивной выживаемости, тогда как результаты наблюдения G.V. Kondagunta и соавт. свидетельствовали о возможности достижения длительной беспрогрессивной выживаемости у пациентов, находящихся на стандартной сальваж-терапии по схеме TIP. Также Ирина Коренькова остановилась на показаниях к ВДХТ, которые были разработаны экспертами в ходе 3-й европейской консенсусной конференции по диагностике и лечению ГО, проходившей в 2011 году в г. Берлине (Германия). Согласно рекомендациям ВДХТ может использоваться в первой линии терапии больных, имеющих распространенные метастазы ГО в печени, костях, головном мозге, и пациентов с недостаточно выраженным снижением уровня опухолевых маркеров. Кроме того, возможность проведения ВДХТ следует рассматривать у лиц с рецидивом ГО при нерезектабельном новообразовании или высоким риске неэффективности стандартного курса терапии (кроме 1 стадии заболевания с рецидивом после 1-2 курсов ВЕР — блеомицина, этопозид, цисплатина).

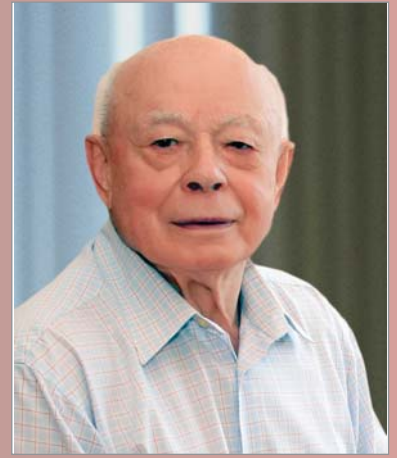
В настоящее время ВДХТ является потенциальной терапевтической опцией для пациентов с ГО, нуждающихся во второй или третьей линии терапии, которая в ряде случаев позволяет излечить больных с распространенными метастатическими и рефрактерными к другим видам лечения формами заболевания. При этом стандартные режимы ВДХТ включают использование высоких доз карбоплатина и этопозид в сочетании с ифосфамидом и паклитакселем или без них, а последовательная ВДХТ с несколькими циклами имеет преимущество перед однократным курсом ВДХТ.

Подготовил **Антон Проидак**

3v

Історія створення урологічної школи Донбасу

Історія – це завжди цікаво. Особливо коли йдеться про поєднання медичних спеціальностей – урології, онкології, трансплантології, тем більше регіону України, в якому зараз все дуже непросто. Професор Петро Степанович Серняк, стоявший у витоків формування школи урології і трансплантології Донбасу, створитель кафедри урології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, лауреат Державної премії України, член Всесвітньої і Європейської асоціації урологів розповів нашому кореспонденту, як створювалася урологічна школа східного регіону України.



П.С. Серняк

? Петро Степанович, як відбувалося зародження урологічної служби Донбасу?

— Во другій половині XIX століття, з розвитком вугільної промисловості, металургії, машинобудування Донбасу, урологія ще тільки починала відокремлюватися з курсу хірургії. 7 грудня 1871 г. відбулося освячення заводської лікарні «Новоросійського товариства каменновугільного, залізничного і рельсового виробництва». К 1890 г. в лікарні було 40 койок, а в 1893 г. відкрилася хірургічне відділення на 30 койок, де працювали два хірурга і фельдшери. З антисептики перейшли до асептики. Використовувалися масочний інгаляційний наркоз, місцева і спинномозгова анестезія. Кількість виконуваних операцій щорічно зростала, і в 1905 г. було виконано 250 хірургічних і урологічних оперативних втручань. В цій зв'язі не можна не згадати лікарів практичного здоров'я, які брали участь у лікуванні в тому числі урологічних хворих, — Ф.В. Берви, І.Г. Рабиновича, М.Г. Купершляка. Тут вперше були виконані цистолітомія, шви розриву сечоводу і нефрэктомія. Ситуація значно покращилася після придбання в 1907 г. доктором Ф.В. Берви рентген-апарату.



Рентген-кабінет заводської лікарні, доктор Ф.В. Берви, 1907 г.

Незважаючи на широке поширення захворювань органів сечової і статевих систем, в початку XX століття доступ до кваліфікованої урологічної допомоги на Донбасі був ще обмежений. Спеціалізованих урологічних клінік, відділень і фахівців не існувало. Тоді в початковому стані знаходилися діагностика і лікування онкоурологічної патології.

До 1924 г. більшість хворих урологічного профілю направлялася в м. Харків. Після приїзду на Донбас в 1924 г. видатного лікаря, вченого Володимира Матвеевича Богославського, ученика відомого хірурга Сергія Івановича Спасокукоцького, почався новий етап у розвитку хірургії і урології нашого регіону. Володимир Матвеевич обладнав перший в м. Сталіно урологічний кабінет, став вести прийом хворих і виконувати урологічні операції. Він був блискучим хірургом, видатним вченим, педагогом-наставником по всіх розділах хірургії: загальній, факультетській, госпитальній. В цілому 1924 г. можна вважати датою народження урологічної служби на Донбасі.

? Розвиток урологічної служби на Донбасі був перерваний війною. Як її відновлювали?

— Після звільнення Донбасу в 1943 г. і повернення деяких досвідчених лікарів-хірургів з діючої армії почалося відродження медичних установ як в області, так і на периферії. Ситуація на Донбасі ускладнювалася його промисловою специфікою, що дуже негативно вплинуло на здоров'я жителів. Частими і небезпечними захворюваннями жителів краю стали опухолі нирок, сечового міхура, передміхурової залози і зовнішніх статевих органів. Урологічні захворювання гірників — дуже серйозна проблема. Рівень травматичних пошкоджень нирок, сечового міхура і сечовипускального каналу сечової системи у населення Донбасу, включаючи гірників, був в 3-4 рази вище, ніж в середньому по Україні. Хронічні простатити відносяться до професійно-спадковим захворюванням шахтарів. Вони призводять до зниження статевих і детородних функцій молодих чоловіків, а в кінці — до психологічних травм і сімейних трагедій.

Післявоєнне бурне розвиток урології на Донбасі пов'язано в першу чергу з ім'ям професора Каро Томасовича Овнатяна. В грудні 1952 г. К.Т. Овнатян єдиногласно був обраний завідувачем кафедри факультетської хірургії Донецького (Сталинського) медичного інституту ім. М. Горького. Крім урології, К.Т. Овнатян проявив великий інтерес і до інших розділів хірургії. На Донбасі він створив свою школу, виховав велику групу досвідчених лікарів. В роботі К.Т. Овнатяна і співавт. «Томографія і її значення в діагностиці пухли передміхурової залози» вирішувалися питання диференціальної діагностики аденоми і раку передміхурової залози. Предложена їм методика томографії передміхурової залози була з інтересом зустрічена і прийнята на озброєння лікарями-практиками, оскільки являлася простою і доступним дослідженням для будь-якого лікувального закладу, не вимагаючи спеціального обладнання.



Коллектив кафедри госпитальной хирургии

Важливим подією для розвитку урології в Донецькій області стало відкриття в 1971 г. кафедри урології при Донецькому медичному інституті ім. М. Горького.

? Петро Степанович, Ви є створителем цієї кафедри і очолювали її понад тридцять років. Як вийшло, що саме Ви стояли у витоків її появи?

— Ідея створення кафедри урології виникла ще в житті завідувача кафедрою факультетської хірургії професора К.Т. Овнатяна. Її основи були в медичному інституті в той час «виросло» кілька здатних лікарів-урологів, які захистили дисертації, присвячені цій проблемі. Донбас гостро потребував спеціалістів-урологів, а без створення кафедри цю задачу було вирішити дуже складно. І ось в відповідності з наказом міністра охорони здоров'я України від 23 грудня 1970 г. в Донецькому медичному інституті ім. М. Горького були організовані спочатку курс, а потім кафедра урології і оперативної нефрології. В той час ще молодий доктор медичних наук, я став організатором самостійного курсу і кафедри урології. В жовтні 1971 г. кафедра була переведена в корпус № 4, де знаходиться до цього часу. Тут же вперше на Донбасі розгорнули два операційних зали для проведення гемодіалізу, обладнані апаратами «штучна нирка».



Первый запуск аппарата «искусственная почка»

? Петро Степанович, Ви довгий час займалися розробкою схем лікування доброкачественної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЖ). З чим це пов'язано?

— В 60-70-х гг. XX століття вивчення аденоми стало пріоритетним напрямком наукових досліджень колективу клініки факультетської хірургії, а пізніше — клініки урології Донецького медичного інституту ім. М. Горького під моїм керівництвом. Проведені епідеміологічні дослідження свідчать про поступове зростання частоти захворювання з 11,3% в віці 40-49 років до 90% в віці 80 років. У 85% чоловіків старше 40 років присутні, хоча б в невеликій мірі, гістологічні ознаки ДГПЖ. Близько 50% з них потребують лікування. У кожного четвертого чоловіка старше 50 років діагностується ДГПЖ. До 30% чоловіків, що досягли 80 років, переносять хірургічне лікування.

В Україні за період з 1991 по 2000 г. показник захворюваності ДГПЖ зріс з 111,2 до 255,8 на 100 000 чоловічого населення, поширеність — з 299,2 до 687,0. В 2000 г. в Донецькій області показники були ще вищими.

Продолжение на стр. 36.

История создания урологической школы Донбасса

Продолжение. Начало на стр. 35.

области заболеваемости и распространенность ДГПЖ составили соответственно 234,7 и 643,5 на 100 тыс. мужского населения, что сопоставимо со средними значениями данных показателей по стране. Следует помнить, что 2,5% пациентов с гиперплазией простаты каждые 6 мес подвергаются риску острой задержки мочеиспускания, 3,7% больных — риску почечной недостаточности, 33% больных, перенесших острую задержку мочеиспускания, нуждаются в оперативном лечении в течение последующих 6 мес.

До прихода в клинику факультетской хирургии профессор К.Т. Овнатяня занимался изучением патоморфологической картины и механизмов расстройства мочеиспускания при так называемой гипертрофии предстательной железы. Он обобщил результаты исследований в докторской диссертации «О механизме расстройства мочеиспускания при так называемой гипертрофии предстательной железы» (1937).

С первых дней работы в должности руководителя клиники факультетской хирургии К.Т. Овнатяня большое внимание уделял развитию урологии, в частности диагностике и совершенствованию методов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.



Научная школа, созданная К.Т. Овнатянем, — единомышленники и друзья, 1960 г.

В это время в ведущих клиниках стала применяться двухэтапная аденомэктомия, предложенная Б.Н. Хольцовым («Русский врач», 1908-1909), что позволило существенно повысить качество лечения и снизить показатели летальности. Этот метод был освоен также на Донбассе коллективом клиники факультетской хирургии и успешно использовался в клинической практике.

Во второй половине 50-х гг. XX века в Донецкой области коллектив клиники факультетской хирургии приступил к разработке одномоментной чреспузырной аденомэктомии.

К этому времени мне, старшему ординатору 2-го хирургического отделения областной клинической больницы им. Калинина, было поручено разработать новое направление в лечении аденомы предстательной железы — одномоментную чреспузырную аденомэктомию с глухим швом мочевого пузыря. При этом большое значение придавалось выбору оперативного доступа, так как аденома предстательной железы часто сочетается с такими заболеваниями, как опухоли, камни и дивертикулы мочевого пузыря. Для выполнения одномоментной аденомэктомии был выбран надлобковый дугообразный

внебрюшинный доступ, разработанный К.Т. Овнатянем (1953). Он позволял выполнять аденомэктомию под визуальным контролем, давал возможность производить тщательный гемостаз, а также необходимый туалет раны, осуществить ушивание ложа на постоянном катетере и закончить операцию глухим швом мочевого пузыря.

В итоге мной была разработана техника одномоментной чреспузырной аденомэктомии с первичным глухим швом мочевого пузыря, выполненная надлобковым дугообразным внебрюшинным разрезом.



В чем суть этой техники?

— Суть этой техники заключается в том, что, используя надлобковый дугообразный внебрюшинный доступ К.Т. Овнатяня, прямые мышцы живота широко разводятся крючками в противоположные стороны, благодаря чему создается широкая операционная рана в надлобковой области, то есть в том месте, откуда легче всего можно подойти к мочевому пузырю, семенным пузырькам, предстательной железе. Затем тупо отслаивается брюшина от левой боковой стенки таза, при этом обнажаются общие подвздошные сосуды. Лигатурной иглой снаружи внутрь берется внутренняя подвздошная артерия и перевязывается лигатурой. После перевязки обеих внутренних подвздошных артерий отслаивается сверху переходная складка брюшины. В случае если перевязка внутренних подвздошных артерий не производится, переходная складка брюшины отслаивается сразу после разведения прямых мышц живота.

После вскрытия мочевого пузыря моча аспирируется электроотсосом и рана расширяется. При разведении пузырной раны зеркалами становится ясно видна область треугольника Льюто и внутреннее отверстие мочеиспускательного канала со всеми изменениями, обусловленными аденомой.

Слизистая пузыря позади внутреннего отверстия мочеиспускательного канала дугообразно или циркулярно надсекается электроножом. Циркулярное рассечение слизистой более целесообразно при больших аденомах, так как не остается лишних участков слизистой.

При небольших аденомах достаточен дугообразный разрез. После этого производится энуклеация аденомы тупым путем под визуальным контролем.

Значительное внимание уделяется ушиванию ложа предстательной железы, которое производится на постоянном катетере. Ушивание ложа аденомы способствует скорейшему заживлению раны пузыря и формированию внутреннего отверстия мочеиспускательного канала.

Проблема хирургического лечения ДГПЖ тесно связана с проблемой остановки кровотечения из ложа предстательной железы. Эта проблема коллективом клиники разрешалась с помощью соответствующей оперативной техники, обусловленной знанием анатомии и кровоснабжения мочевого пузыря и предстательной железы. Я обобщил первый опыт работы с больными ДГПЖ и в 1960 году на съезде хирургов Северного Кавказа в Махачкале выступил с докладом «О новой методике одномоментной аденомэктомии». В 1961 г. на конференции урологов Грузинской ССР я уже сообщил о 100 одномоментных чреспузырных аденомэктомиях

с первичным глухим швом мочевого пузыря, выполненных надлобковым дугообразным внебрюшинным разрезом.

В 1962 г. мною было выполнено диссертационное исследование на тему «Одномоментная чреспузырная аденомэктомия с первичным глухим швом мочевого пузыря, выполненная надлобковым дугообразным внебрюшинным разрезом». Клинический материал научной работы охватывал 152 наблюдения, из которых 96 больным была произведена одномоментная чреспузырная аденомэктомия с предварительной перевязкой обеих внутренних подвздошных артерий и 78 больным — без перевязки.

Внедрение одномоментной аденомэктомии с глухим швом мочевого пузыря в урологических отделениях Донецкой области знаменовало начало нового этапа в лечении больных ДГПЖ в регионе.



Как в дальнейшем развивались методы лечения ДГПЖ?

— Разработанные в клинике урологии методы оперативного лечения ДГПЖ продолжают активно развиваться. Так, значительное внимание уделялось решению проблемы госпитальной инфекции. Наблюдения показали, что в период госпитальной инфекции подготовка больных к аденомэктомии с помощью постоянного катетера или периодической катетеризации мочевого пузыря, как правило, приводит к инфицированию мочевых путей госпитальными штаммами и развитию воспалительно-гнойных осложнений, с трудом поддающихся лечению антибактериальными препаратами.

Изучение госпитальной инфекции позволило по-новому подойти к лечению больных ДГПЖ, поступающих в клинику в ургентном порядке с острой задержкой мочи. Пациенты срочно обследовались, и через 2-3 ч им выполнялась ургентная чреспузырная или позадилонная аденомэктомия.

Дальнейшее совершенствование методов хирургического лечения ДГПЖ отражено в кандидатской диссертации Г.И. Виленчука «Совершенствование диагностики заболеваний предстательной железы в урологической практике» (1981); кандидатской диссертации А.Ф. Каракуца «Неотложная чреспузырная аденомэктомия», успешно защищенной в 1984 г.



Заведующий клиникой факультетской хирургии, профессор К.Т. Овнатяня с коллегами. Слева направо: П.С. Серняк, В.М. Тарнопольский, Д.Р. Юсупов, В.Г. Маковский, К.Т. Овнатяня

Итогом работы коллектива клиники стало снижение гнойно-септических осложнений, сокращение сроков пребывания больного на стационарном лечении. Неотложная аденомэктомия стала наиболее эффективным методом лечения больных ДГПЖ с острой задержкой мочи, в результате чего на станциях скорой помощи в Донецкой области было рекомендовано организовать урологические бригады, а на базе городских и межрайонных урологических отделений — круглосуточную ургентную урологическую службу.

В 1988 г. клиническим ординатором Маджибуром Рахманом (гражданин Бангладеш) в клинике выполнена и защищена кандидатская диссертация «Хирургическое лечение больных аденомой предстательной железы, отягощенных сопутствующими заболеваниями». В этой работе обобщен значительный опыт простатэктомии, накопленный коллективом клиники



Каро Томасович в кругу коллег



Молодой врач П.С. Серняк с коллегами. Подготовка к аденомэктомии

урологии, что позволило значительно расширить показания к хирургическому лечению ДГПЖ.

Выступая на V Международном конгрессе урологов в 1997 г. в городе Харькове, я обобщил опыт лечения уже 1800 больных, оперированных по поводу гиперплазии простаты за период с 1986 по 1996 г.

Накопленный за долгие годы работы опыт лечения заболеваний предстательной железы позволил мне и моим соавторам опубликовать в 1984 г. монографию «Заболевания предстательной железы». В книге подробно описаны анатомо-физиологические аспекты предстательной железы, ее морфология, эндокринная связь с другими органами, заболевания простаты. (За разработку и внедрение в медицинскую практику методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний предстательной железы авторам книги была присуждена Государственная премия Украинской ССР. — Авт.).

В 1997 г. в клинике был разработан аппарат для наложения швов на уретру, позволивший сократить время формирования везикоуретрального анастомоза и уменьшить общую кровопотерю во время простатэктомии. Итоги и успехи этого сложного процесса были отражены в периодической специальной печати, материалах конференций, а также в диссертационном исследовании С.Н. Шамраева «Модификация позадилобковой простатэктомии» (1999).

Данное оперативное пособие имеет ряд преимуществ перед чреспузырной аденомэктомией:

- дает возможность визуального контроля гемостаза и электрокоагуляции сосудов ложа удаленных гиперпластических узлов;

- не производится цистотомия и, следовательно, исключается ятрогенное повреждение детрузера мочевого пузыря;

- за счет формирования уретроцистоанастомоза восстанавливается анатомия везикоуретрального сегмента.

При формировании везикоуретрального анастомоза наступает адаптация раневых поверхностей, ликвидируется ложе аденоматозных узлов предстательной железы, устраняется опасность развития послеоперационных кровотечений и контакта инфицированной, как правило, мочи с окружающими тканями. Это обеспечивает гладкое течение послеоперационного периода и позволяет сократить сроки медицинской и социальной реабилитации больных, перенесших позадилобковую простатэктомию. Впоследствии этот метод был усовершенствован и широко применяется в настоящее время урологами Донецкой области.



Стремительное развитие в 80-90-х гг. медицинских технологий повлекло за собой необходимость переоснащения клиники урологии современным оборудованием для оказания помощи пациентам на более высоком уровне. Как это происходило?

— В конце 90-х гг. прошлого века в нашей клинике кардинально обновились методы оперирования пациентов по поводу рака почки, мочевого пузыря и предстательной железы (радикальная нефрэктомия, радикальная цистэктомия с созданием илиального мочевого пузыря, радикальная простатэктомия). В 1989 г. клиника урологии приобрела современный аппарат для ультразвуковой диагностики — урофлоуметр, а также технику для эндоурологических операций. Это позволило изменить характер применяемых хирургических операций при ДГПЖ, опухолях мочевого пузыря и других заболеваниях. В этот период в клинике начал разрабатываться новый метод оперативного лечения ДГПЖ — трансуретральная резекция простаты (ТУРП).

Согласно материалам III Международного консультативного комитета по доброкачественной гиперплазии предстательной железы Американской и Европейской урологических ассоциаций больным, нуждающимся в хирургическом лечении по поводу данного заболевания, в 63,7-78% случаев проводят ТУРП и только в 15-18% — аденомэктомию.

Трансуретральная резекция предстательной железы — одна из самых сложных и ювелирных операций в урологии. Она требует хорошего знания эндоскопической анатомии и навыков инструментальных манипуляций. Совершенствование техники и накопление опыта позволяют расширить показания для ТУРП при доброкачественной гиперплазии простаты.

ТУРП позволяет эффективно устранить инфравезикальную обструкцию у больных ДГПЖ при минимальном риске возникновения интраоперационных

осложнений. Это выражается в сокращении длительности пребывания больного в стационаре, уменьшении времени операции и послеоперационного дренирования мочевыводящих путей, снижении риска возникновения гнойно-септических осложнений и импотенции.

Во всем мире ТУРП является «золотым» стандартом в лечении ДГПЖ. С образованием в 2001 году клиники урологии факультета последипломного образования на базе 1-й городской клинической больницы одним из приоритетных направлений стало развитие эндоурологии. За последние три года ТУРП стала доминирующей операцией в клиниках университета и ряде городских урологических отделений. Ежегодно коллективами разных больниц выполняется до 140-150 таких операций.

Пятидесятилетний опыт изучения пациентов с ДГПЖ убедил, что радикальным способом лечения является хирургический метод. Опыт оперативного лечения донецких урологов охватывает 18 720 больных, среди которых позадилобковых аденомэктомий — 8252 (44%), чреспузырных — 5523 (29,5%) и трансуретральных резекций (ТУР) предстательной железы — 4945 (26,5%).

Усовершенствование хирургических методов привело к уменьшению послеоперационных осложнений и летальности (с 5,6 до 2,9%). Использование новых методов позволяет снизить длительность пребывания больных на койке: при ТУР — до 6, при позадилобковых аденомэктомиях — до 10, при чреспузырных аденомэктомиях — до 15 койко-дней, а также добиться восстановления мочеиспускания соответственно на 5-й, 8-й и 13-й день после операции.

В 1996-1997 гг. в Донецкой области начался качественный этап в развитии методов лечения ДГПЖ, связанный с появлением на фармацевтическом рынке Украины большого количества препаратов для консервативного лечения указанного заболевания. Опыт лекарственного лечения ДГПЖ обобщен в работах сотрудников клиники урологии, материалах конференций, а также в кандидатской диссертации Н.Н. Божко «Пути улучшения и прогнозирования эффективности медикаментозного лечения больных неосложненной доброкачественной гиперплазией предстательной железы» (2005).

В настоящий момент исследования продолжают молодые ученые. Несмотря на то что приоритетными методами лечения заболеваний предстательной железы в клинике остаются трансуретральный, позадилобковый и чреспузырный хирургические доступы, значительное внимание уделяется разработке новых принципов оперативного и медикаментозного лечения данной патологии с учетом новых технических достижений нашего времени.



Петр Степанович, Вы создали школу трансплантологов Донбасса. Что послужило толчком к ее возникновению?

— Несмотря на открытие в 1970 г. трансплантационных центров в столицах союзных республик, спрос на лечение хронической почечной недостаточности оставался неудовлетворенным. После того как в 1984 г. это заболевание стало причиной смерти руководителя СССР Юрия Андропова, в стране обострилось внимание к пересадке почки. Именно тогда у меня состоялся откровенный разговор с министром здравоохранения Украины А. Романенко. Побывав в нашей клинике, он спросил: «Почему вы не начинаете работу по пересадке почки?» Вопрос был своевременный, но несколько наивный. Я ответил: «Нет условий. На одном желании далеко не уедешь». «Я создам условия», — кратко сказал министр. И он не забыл о своем обещании. В 1984 г.



Профессор П.С. Серняк среди студентов 4-го курса из Туниса

по его поручению для обеспечения населения Донбасса и Восточной Украины началось формирование отделения программного гемодиализа и трансплантации почки в составе клиники урологии и нефрологии.

После получения официального разрешения на трансплантацию почки в Донецке мы приступили к экспериментальной отработке изъятия органов и трансплантации донорских почек. Первая трансплантация была выполнена 17 апреля 1986 года. В последние годы в отделении хронического гемодиализа и пересадки почки на лечении находится от 80 до 100 человек. Постепенно увеличилось количество гемодиализов (свыше 6 тыс. в год). К концу 90-х гг. стали практиковать пересадки почки от живых родственных доноров, были усовершенствованы хирургические вмешательства и послеоперационное лечение. К началу 2010 г. в клинике выполнено более 600 трансплантаций почек, главным образом больным гломерулонефритом. По количеству и результатам пересадки почек, осуществляемых в нашей стране, мы уступали только киевским трансплантологам. Я горжусь своими учениками, выросшими в профессионалов-трансплантологов — проф. В.К. Денисовым, В.В. Захаровым и многими другими.



Какую роль в развитии урологической службы на Донбассе сыграла Ассоциация урологов области?

— В 1972 г. в клинике урологии состоялось собрание урологов Донецкой области, в котором участвовал директор Киевского института урологии и нефрологии, главный уролог Минздрава Украины, профессор В.С. Карпенко. На этом собрании было создано Донецкое областное научное общество урологов, председателем которого был избран я. Всего за этот период было проведено более 170 заседаний, на каждом из которых собиралось до 100 и более урологов Донецкой области. Неоднократно проводились совместные заседания общества урологов с научными обществами хирургов, онкологов, анестезиологов, гинекологов области.

Целью создания Ассоциации урологов стало устранение разрыва между современными высокими научными разработками и реальными знаниями врачей на местах, разрыва между врачами и пациентами, так как современная система здравоохранения недостаточно внимания уделяет освещению медицинских проблем в средствах массовой информации. Такая работа сейчас жизненно необходима: не получая информации о заболеваниях из компетентных научных источников, пациенты нередко обращаются к методам лечения, которые предлагают люди, далекие от медицины. А это, особенно если мы говорим об онкологической патологии, может привести к трагическим последствиям.

Изучая историю Ассоциации, можно проследить эволюцию методов оказания медицинской помощи урологическим больным. К примеру, при опухолях мочевого пузыря чаще используется трансуретральная резекция и цистэктомия с созданием кишечных кондуитов. При раке простаты повсеместно внедрены исследования простатспецифического антигена, трансректальное ультразвуковое исследование. Полифокальная биопсия предстательной железы производится под УЗИ-контролем, определяется число Глисона. Шире выполняется радикальная простатэктомия, в том числе лапароскопическая. При раке почки наряду с радикальной нефрэктомией выполняются и органосохраняющие вмешательства. В целом удельный вес малоинвазивных вмешательств неуклонно увеличивается. В 2007 г. выполнено 4946 таких манипуляций по сравнению с 2473 в 2003 г.

Ассоциация урологов Донецкой области стала важной и необходимой профессиональной средой, благодатной почвой для врачей, которые занимаются научными исследованиями. За период существования Ассоциации на заседаниях были заслушаны и обсуждены более 10 докторских и 30 кандидатских диссертационных работ, а также результаты исследований донецких урологов, разбирались интересные наблюдения из практики, ежегодно подводились и анализировались итоги работы урологической службы региона.

«Во врачебном искусстве нет врачей, окончивших свою науку», — говорил М.Я. Мудров. Для современного уролога эти слова особенно актуальны. Несмотря на сложную ситуацию, сложившуюся в регионе, урологи и другие врачи Донбасса стараются продолжать клиническую, научную деятельность, обмениваться опытом и сохранять все наработки, которые были достигнуты ранее. Пожелаем им удачи.

Подготовила Елена Щуцкая



Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л.М. Скляренко, д.м.н., Т.С. Ивановская, к.б.н., С.В. Коваль, к.б.н., Л.Ю. Полудненко, Н.И. Украинская, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Моноклональные антитела и иммуноцитохимические методы в диагностике В-клеточных неходжкинских лимфом



Д.Ф. Глузман

Неходжкинские лимфомы (НЛ) — гетерогенная группа опухолей, возникающих из различных типов клеток лимфоидной ткани. С учетом клинико-гематологических проявлений различают НЛ с преимущественным поражением лимфатических узлов разной локализации, первично экстранодальные и диссеминированные, или лейкоемические.

НЛ относятся к тем немногим формам опухолей, смертность от которых в последние десятилетия продолжает неуклонно расти. По данным Национального ракового института США, 5-летняя выживаемость взрослых больных с НЛ составляет немногим более 50%.

По данным Национального канцер-регистра Украины, в 2012 г. НЛ были выявлены у 2671 больного. Заболеваемость НЛ у мужчин в том же году составила 4,8, у женщин — 3,2 на 100 тыс. населения, а смертность — 3,8 и 2,1 на 100 тыс. населения соответственно. Анализ статистических данных 2005-2007 гг. показывает, что 28% пациентов с НЛ умерли на протяжении первого года после установления диагноза, а 5-летняя выживаемость составила 48,8%.

НЛ диагностируются на основе гистологического изучения материала биопсии лимфатического узла или экстранодальных очагов поражения. Результаты исследования срезов, окрашенных гематоксилин-эозином или по Романовскому-Гимзе, позволяют определить вид новообразования, характер роста (диффузный или нодулярный), провести дифференциальную диагностику с метастазами низкодифференцированных опухолей, воспалительными процессами, реактивно-гиперпластическими изменениями. При уточненном выделении отдельных форм и вариантов НЛ важным является цитологическое изучение отпечатков удаленных при биопсии лимфатических узлов.

Основным преимуществом современной классификации лимфом является принцип морфоиммунологических сопоставлений. Основываясь на этом принципе, все лимфомы подразделяются на опухоли из клеток-предшественников и опухоли из периферических (зрелых) иммунокомпетентных клеток.

На практике из НЛ выделяют те разновидности новообразований лимфоидной ткани, которые встречаются наиболее часто, в частности диффузную В-крупноклеточную лимфому (31%), фолликулярную лимфому —

ФЛ (22%), хронический лимфолейкоз — ХЛЛ (7%) и лимфогранулематоз (лимфому Ходжкина). Также к широко известным лимфоидным опухолям следует отнести MALT-лимфому (8%) и лимфому из клеток мантийной зоны (6%).

Более 90% НЛ имеют В-клеточное происхождение, и большинство из них представлены опухолями из периферических (зрелых) лимфоидных клеток.

Классификация ВОЗ 2008 г. (табл. 1) представляет собой список (перечень) основных иммуноморфологических вариантов лимфом с указанием наиболее вероятно нормального аналога злокачественных клеток.

Лимфомы, которые возникают из клеток, находящихся на разных уровнях дифференцировки, и из разных микроанатомических зон периферических лимфоидных органов, имеют уникальные иммунофенотипические характеристики. По-видимому, именно они в совокупности с некоторыми биологическими признаками опухоли (пролиферативная активность, признаки апоптоза и др.) определяют особенности клинического течения, реакции на лечение и прогноз. Таким образом, современная диагностика злокачественных лимфоидных заболеваний с учетом новой классификации ВОЗ должна основываться на результатах клинических, патогистологических, иммуногистохимических исследований, данных цитоморфологического исследования периферической крови и пунктатов костного мозга, дополненных данными иммунофенотипирования клеток, а для уточненной диагностики в сомнительных случаях — данными молекулярно-генетического анализа.

При проведении иммунодиагностики лимфом устанавливается иммуноподвариант лимфомы (в рамках морфоиммунологического диагноза), оценивается степень распространенности процесса (лейкемизация, поражение костного мозга), констатируется наличие или отсутствие минимальной резидуальной болезни.

В-клеточные лимфомы представляют собой клональную пролиферацию В-клеток на разных стадиях (уровнях) дифференцировки, начиная от костномозговых клеток-предшественников до зрелых плазматических клеток. Во всех вариантах они в определенном смысле повторяют путь нормальной В-клеточной дифференцировки в костном мозге и за его пределами в периферических органах иммунной системы. Действительно, даже перечисление форм и цитологических вариантов В-клеточных НЛ в соответствии с клеточным субстратом опухоли (лимфобластный, лимфоцитарный, centroцитарный, centroбластный, иммунобластный, плазмобластный и т.д.) подтверждает сказанное.

В последние годы стало очевидным, что изучение соматических гипермутаций, происходящих в генах вариабельных областей тяжелых цепей иммуноглобулинов клеток зародышевых (герминальных) центров вторичных лимфоидных фолликулов периферических органов иммунной системы, имеет не только научное, но и практическое значение. Сведения о мутационном статусе V_H-генов позволяют определить уровень дифференцировки В-клеток по отношению к герминальным центрам фолликулов, в том числе и при злокачественных лимфомах (префолликулярные и постфолликулярные этапы созревания).

В соответствии с этими данными НЛ по происхождению лимфоидных клеток, составляющих субстрат опухоли, условно подразделяются на три группы. Опухоли из В-клеток прегерминальных, герминальных (внутрифолликулярных) и постгерминальных этапов дифференцировки.

К опухолям из В-клеток прегерминальных (префолликулярных) этапов дифференцировки относятся лимфобластные и мантийноклеточные лимфомы.

Таблица 2. Характерные цитогенетические аномалии и экспрессия онкогенов и генов-супрессоров опухолей при различных типах НЛ

Нозологическая форма	Специфические транслокации хромосом	Онкогены и гены-супрессоры
Фолликулярная лимфома	t (14; 18)(q32; q21)	BCL2
Лимфома плазмочитарная лимфома	t (9; 14)(p13; q32)	PAX5
Мантийноклеточная лимфома	t (11; 14)(q13; q32)	BCL1
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа	t (11; 18)(q21; q21)	API, ML2
Лимфома Беркитта	t (8; 14)(q24; q32) t (8; 22)(q24; q11) t (2; 8)(p12; q24)	C-MYC
Диффузная лимфома из крупных В-клеток	Транслокация с вовлечением 3q27	BCL6
Лимфобластная лимфома/лейкоз из Т-клеток-предшественников	t (1; 14)(p32-34; q11)	TAL1
Анапластическая крупноклеточная лимфома, первично системного типа	t (2; 5)(p23; q35) Варианты транслокаций с вовлечением 2p23, в том числе t (1; 2), t (2; 3), inv (2)(p23; q35)	NPM, ALK ALK и другие гены-партнеры

Герминальное происхождение имеют ФЛ и лимфома Беркитта (ЛБ). Гены вариабельных областей тяжелых цепей иммуноглобулинов в опухолевых клетках содержат множество соматических гипермутаций. Этот механизм не исключается, и «накопление» мутаций приводит к «внутриклоновой» гетерогенности.

К опухолям, имеющим постгерминальное (постфолликулярное) происхождение, относятся лимфомы из клеток маргинальной зоны и лимфома плазмочитарная.

При В-лимфоцитарной лимфоме/ХЛЛ неопластические клетки могут иметь как прегерминальное (из наивных В-клеток), так и постгерминальное происхождение. Этот вопрос в последние годы является предметом глубоких молекулярно-биологических и клинических исследований. При диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) также прослеживается гетерогенность в происхождении опухолевых клеток, составляющих субстрат болезни. Клетки могут иметь как герминальное (фолликулярное), так и постгерминальное происхождение. Все эти данные имеют важное прогностическое клиническое значение.

Принципы диагностики В-клеточных НЛ. В большинстве случаев диагноз злокачественной НЛ можно заподозрить на основании рутинного морфологического анализа. Иммуногистохимические методы с использованием моноклональных антител (мкАТ) позволяют верифицировать диагноз лимфомы на основании монографии клеточных элементов лимфатического узла, моноклональности или аберрантного иммунофенотипа клеток.

Наибольшую сложность представляет дифференциальный диагноз группы морфологически сходных периферических В-клеточных мелкоклеточных лимфом, к которым, в соответствии с классификацией ВОЗ (2008), относятся В-ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ), лимфома из клеток мантии, ФЛ, лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфома плазмочитарная лимфома (ЛПЛ).

Таблица 1. Классификация В-клеточных неходжкинских лимфом ВОЗ (2008)

В-клеточные опухоли из клеток-предшественников В-лимфоцитов
В-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников)
В-клеточные опухоли из периферических (зрелых) В-лимфоцитов
- Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов (лимфоцитарная лимфома) - В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз - Лимфома маргинальной зоны селезенки (+/- ворсинчатые лимфоциты) - Волосатоклеточный лейкоз - Лимфома плазмочитарная лимфома - Болезни тяжелых цепей - Плазмноклеточная миелома/плазмочитома - Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа - Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (+/- моноцитонидные В-лимфоциты) - Фолликулярная лимфома - Лимфома из клеток мантийной зоны - Диффузная В-крупноклеточная лимфома - Медиастинальная диффузная В-крупноклеточная лимфома - Первичная лимфома экссудатов - Лимфома/лейкоз Беркитта

В последние годы получены важные данные о механизмах, лежащих в основе возникновения многих В-клеточных НЛ. Среди них выделяют НЛ, ассоциированные с инфекционными агентами (H. pylori, вирус гепатита С, вирус Эпштейна-Барр — ВЭБ), опухоли, возникновение которых связано с нарушениями регуляции клеточного цикла или апоптоза, обусловлено изменениями регуляции клеточных сигналов и транскрипции, лимфомы, ассоциированные с врожденной или приобретенной чувствительностью организма к определенным антигенным воздействиям, посттрансплантационные и другие ятрогенные НЛ.

Выявлены также специфические молекулярно-генетические аномалии, использующиеся в современной классификации и диагностике В-клеточных НЛ (табл. 2).

Ниже приведена цитоморфологическая, иммунофенотипическая и цитогенетическая характеристика некоторых форм лимфом из зрелых В-клеток.

Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

В-клеточный ХЛЛ/ЛМЛ — опухоль, состоящая из морфологически малых нестимулированных лимфоцитов с примесью пролимфоцитов и параиммунбластов, в норме располагающихся в первичных фолликулах или в мантийной зоне вторичных фолликулов лимфоидной ткани и образующих центры пролиферации в тканевых инфильтратах в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах. На клетках ХЛЛ/ЛМЛ обычно отмечается экспрессия антигенов CD5 и CD23.

Пациенты с ХЛЛ/ЛМЛ составляют около 10% онкологических больных. Термин ЛМЛ используется для нелейкемических случаев с морфологическими изменениями в тканях и иммунофенотипом ХЛЛ. Клетки ЛМЛ имеют низкий митотический индекс.

В соответствии со стандартами Международного рабочего совещания, проведенного Национальным институтом рака США, для установления диагноза ЛМЛ необходимы наличие у больного лимфаденопатии, отсутствие цитопении, вызванной инфильтрацией костного мозга лимфоцитами, и количество В-клеток в периферической крови $<5 \times 10^9/\text{л}$.

Цитоморфология. При гистологическом исследовании при малом увеличении микроскопа отмечается типичная архитектура лимфатического узла, представленная скоплениями (пластами) малых лимфоцитов, не отличимых от нормальных лимфоцитов, занимающих В-зоны лимфоидной ткани. Во многих случаях при этом выявляются светлые нодулярные участки, или псевдофолликулы, что создает проблемы при диагностических исследованиях. Внутри этих псевдофолликулов находятся клетки с центрально расположенными ядрышками (пролимфоциты) и параиммунбласты.

Очень редко больные с ХЛЛ/ЛМЛ при наличии поражения лимфоидной ткани выявляются в алейкемической фазе. Обычно же эволюция заболевания связана с нарастающим поражением костного мозга и появлением патологических клеток в периферической крови. При исследовании мазков периферической крови больных ЛМЛ обнаруживались преимущественно клетки с признаками малых лимфоцитов (I группа). Наряду с этим у части пациентов (II группа) 30-40% клеток составляли лимфоциты среднего размера с более светлым ядром и широким ободком цитоплазмы. Определялись клетки типа пролимфоцитов (до 10%). У III группы больных, наряду с малыми и средней величины лимфоидными клетками, обнаруживались часть клеточных элементов с невысокой базофилией цитоплазмы, пролимфоциты (>10%) и немногочисленные бластоподобные клетки.

Иммунофенотип. У 85-90% больных ХЛЛ/ЛМЛ на поверхностных мембранах лимфоидных клеток экспрессируется IgM и почти у 50% пациентов — одновременно и IgD. Реакция при выявлении поверхностных иммуноглобулинов, как правило, выражена слабее, чем на В-лимфоцитах в норме. На поверхностных мембранах патологических клеток определяется только один тип легких цепей иммуноглобулинов — κ или λ . У некоторых больных тяжелые и легкие цепи иммуноглобулинов одного и того же класса (подтипа) могут выявляться и в цитоплазме клеток.

Клетки при ХЛЛ/ЛМЛ экспрессируют ассоциированные с В-лимфоцитами антигены CD19, CD20, CD24, CD79a. Экспрессия антигена CD20 выражена слабее, чем на нормальных В-клетках. В преобладающем большинстве случаев определяется маркер активированных В-клеток CD23, и только у небольшого числа больных — антиген CD22, считающийся маркером покоящихся зрелых В-лимфоцитов.

Важным иммунофенотипическим признаком клеток при В-ХЛЛ является экспрессия у более чем 90% больных антигена CD5, обычно выявляющегося на

Т-клетках и считающегося их специфическим маркером. У пациентов с ЛМЛ при отсутствии лейкоемизации частота выявления CD5 лишь немногим выше 50%.

У 10% больных В-ХЛЛ, у которых не обнаруживается экспрессия CD5, чаще отмечаются изолированная спленомегалия и более выраженная экспрессия тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Клиническое течение заболевания и медиана выживаемости пациентов с данным подтипом заболевания не отличаются от обычно наблюдаемых.

На поверхностных мембранах клеток при В-ХЛЛ определяется экспрессия антигена CD43, а у ряда больных — более высокая, чем в норме, экспрессия белка bcl-2. При отсутствии мутаций генов варибельных участков иммуноглобулинов (IgHV) в клетках при В-ХЛЛ наблюдается положительная реакция при иммуноцитохимическом выявлении антигена CD38. Одновременно экспрессия циклина D1 и антигена CD23 используется в дифференциальной диагностике ХЛЛ/ЛМЛ и НЛ из клеток мантии. Однако клетки при В-ХЛЛ в некоторых случаях могут быть CD23-отрицательными, а при НЛ из клеток мантийной зоны может выявляться экспрессия антигена CD23.

В-пролимфоцитарный лейкоз

В-пролимфоцитарный лейкоз (В-ПЛЛ) был впервые описан в 1974 г. как вариант ХЛЛ. В-ПЛЛ — редкое заболевание, встречающееся несколько чаще у мужчин, чем у женщин. Средний возраст пациентов (70 лет) на 6-7 лет превышает таковой у больных В-ХЛЛ.

У большинства пациентов с В-ПЛЛ определяется выраженная спленомегалия при отсутствии увеличения лимфатических узлов. Количество лейкоцитов в периферической крови нередко превышает $100 \times 10^9/\text{л}$. Почти у половины больных выявляется анемия и тромбоцитопения. В ряде случаев в сыворотке крови определяется М-компонент.

Цитоморфология. При В-ПЛЛ лейкоэмические клетки обнаруживаются в периферической крови, костном мозге и селезенке. Большинство циркулирующих в крови клеток (55-90%) представлены пролимфоцитами. Это крупные клетки, диаметр которых в два раза превышает размер лимфоцитов, с округлыми ядрами с умеренно конденсированным хроматином, содержащими одно центрально расположенное ядрышко. Лейкемические клетки имеют достаточно широкий ободок светло-голубой цитоплазмы.

Костный мозг при В-ПЛЛ гиперклеточный, с высоким содержанием лимфоидных клеток типа пролимфоцитов.

Цитохимия. Характерной, имеющей дифференциально-диагностическое значение, является реакция при определении активности тартрат-резистентной кислой фосфатазы. В клетках при В-ПЛЛ определяется умеренная диффузная окраска цитоплазмы, не исчезающая при добавлении в инкубационную среду ингибитора — виннокислого калия-натрия в концентрации 0,05 М.

Иммунофенотип. У большинства больных В-ПЛЛ на поверхностных мембранах клеток крови и костного мозга наблюдается выраженная экспрессия IgM с или без IgD, В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD22, CD79a и CD79b. Положительная реакция при выявлении антигенов CD5 и CD23 отмечается только в 20-30 и 10-20% случаев соответственно. Экспрессия ZAP-70 выявляется у 57%, а антигена CD38 — у 46% больных и не связана с мутационным статусом генов иммуноглобулинов.

Волосатоклеточный лейкоз

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — необычная форма опухолевых заболеваний лимфоидной ткани. Составляет около 2% всех лимфоидных лейкозов. Чаще встречается у людей в возрасте старше 40-50 лет. Мужчины болеют в 4-5 раз чаще, чем женщины. Отличительные признаки ВКЛ — наличие спленомегалии, миелодисплазии, панцитопении, присутствие в костном мозге и периферической крови лейкоэмических клеток с волосистыми, или ворсинчатыми, отростками.

При лабораторном исследовании крови выявляется анемия, как правило, нормоцитарная, нормохромная. В 70% случаев наблюдается тромбоцитопения (содержание тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$) и лейкопения (количество лейкоцитов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$). В мазках крови больных при микроскопическом исследовании обнаруживаются лимфоидные клетки с волосистыми отростками, содержание которых в лейкограмме колеблется в широких пределах. Постоянным признаком является моноцитопения.

Цитоморфология. Инфильтрирующие селезенку, костный мозг и циркулирующие в периферической крови больных ВКЛ клетки несколько более крупного размера, чем при В-ХЛЛ, с умеренно широкой бледно-голубой или более базофильной цитоплазмой с характерными волосистыми отростками. Структура хроматина ядра

умеренно плотная, ядрышки нечетко контурируются или отсутствуют.

Цитохимия. Основным диагностическим признаком лейкоэмических клеток при ВКЛ является интенсивная окраска цитоплазмы при цитохимическом определении активности тартрат-резистентной кислой фосфатазы. Помимо ВКЛ, устойчивая к действию ингибитора, но менее выраженная активность данного фермента определяется только у больных В-ПЛЛ и ЛМЗ. Резистентная к действию ионов тартрата (при добавлении в инкубационную среду 0,05 М виннокислого калия-натрия) кислая фосфатаза соответствует изоферменту 5, определяемому при электрофорезе в полиакриламидном геле.

Иммунофенотип. В большинстве случаев ВКЛ на поверхностных мембранах лейкоэмических клеток наблюдается умеренная или выраженная реакция при выявлении иммуноглобулинов (чаще — IgM или IgM+IgD, иногда — IgG или IgA). У некоторых больных иммуноглобулины определяются в цитоплазме клеток. Классический иммунофенотипический профиль клеток при ВКЛ — коэкспрессия антигенов CD20, CD22 и CD11c. Помимо этого, при иммуноцитохимическом исследовании обнаруживается экспрессия антигенов CD103, CD25, CD123. Определяется слабая реакция с мкАТ к циклину D1. В большинстве случаев на лейкоэмических клетках при ВКЛ не обнаруживаются антигены CD10 и CD5. Наиболее специфическим маркером клеток при ВКЛ является аннексин A1, который не экспрессируется при различных типах В-клеточных НЛ.

Лимфома маргинальной зоны селезенки

Существует три клинико-морфологические разновидности ЛМЗ: ЛМЗ селезенки, лимфатического узла и экстранодальная ЛМЗ, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистой оболочки (МАЛТ-лимфома).

ЛМЗ селезенки (ЛМЗС). называвшаяся также лимфомой селезенки с циркулирующими ворсинчатыми лимфоцитами, встречается редко и составляет до 2% всех лимфоидных новообразований (рис. 1). Лейкемизация при ЛМЗС отмечается значительно чаще, чем при других формах ЛМЗ. Поэтому ЛМЗС ранее нередко диагностировалась как один из цитологических подвариантов ХЛЛ. Соотношение мужчин и женщин среди больных ЛМЗС составляет 1:1. Возраст большинства пациентов превышает 50 лет.

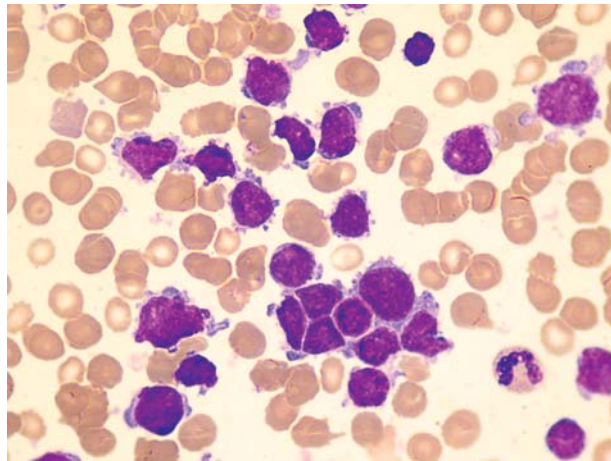


Рис. 1

Клинико-гематологические признаки. Для большинства больных характерным является наличие спленомегалии, сочетающейся с аутоиммунной тромбоцитопенией и анемией. В патологический процесс вовлекаются лимфатические узлы у ворот селезенки, печень и костный мозг. Поражение периферических лимфатических узлов наблюдается нечасто. Количество лейкоцитов в периферической крови, как правило, не выходит за границы нормальных показателей или несколько повышено. В редких случаях оно превышает $25 \times 10^9/\text{л}$. Почти у четверти больных отсутствует абсолютный лимфоцитоз. При исследовании мазков крови определяется варьирующее количество лимфоцитов с ворсинчатыми отростками. У 30% пациентов при исследовании сыворотки крови определяется умеренная моноклональная гаммапатия IgM типа, в редких случаях — IgD типа. Лимфаденопатия и наличие экстранодальных очагов поражения не относятся к характерным признакам заболевания.

Иммунофенотип. На поверхностных мембранах опухолевых клеток определяется экспрессия IgM и часто, но не во всех случаях, — IgD. Положительная реакция при выявлении антигена CD79b отмечается у 75% больных. Не экспрессируются на клетках ЛМЗС антигены CD5, CD10, CD23, CD43. Отсутствие циклина D1 (а также у большинства больных — антигена CD5) используется в дифференциальной диагностике лимфоидных

Продолжение на стр. 40.

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л.М. Скляренко, д.м.н., Т.С. Ивановская, к.б.н., С.В. Коваль, к.б.н., Л.Ю. Полудненко, Н.И. Украинская, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Моноклональные антитела и иммуноцитохимические методы в диагностике В-клеточных неходжкинских лимфом

Продолжение. Начало на стр. 38.

новообразований, позволяя исключить лимфому из клеток мантийной зоны (МКЛ) и В-ХЛЛ. Отсутствие экспрессии антигена CD10 и белка bcl-6 может быть использовано для дифференциации ЛМЗС и ФЛ.

Лимфоплазмоцитарная лимфома

ЛПЛ диагностируется преимущественно у пожилых лиц. Средний возраст заболевших, среди которых преобладают мужчины, составляет 63 года (возрастной диапазон от 32 до 92 лет).

Опухоль состоит из малых В-лимфоцитов, лимфоцитов с признаками плазматизации и плазматических клеток. ЛПЛ характеризуется преимущественным поражением костного мозга, в 15-30% случаев — лимфатических узлов, селезенки и печени. Возможно также развитие экстра nodальных очагов поражения (легкие, органы желудочно-кишечного тракта, кожа), появление патологических клеток в периферической крови.

Циркулирующие в крови клетки представляют собой малые лимфоциты с признаками плазматизации (выраженной базофилией цитоплазмы и эксцентрично расположенным ядром). У многих больных при исследовании белков сыворотки крови обнаруживается моноклональная гаммапатия (IgM — в 60%, IgG — в 30%, IgA — в 5% случаев). Наличие повышенного содержания IgM в сыворотке крови (более 30 г/л) и в цитоплазме лимфоплазматических клеток костного мозга определяет развитие синдрома, известного как макроглобулинемия Вальденстрема.

Цитохимия. При цитохимическом исследовании в лимфоплазмоцитарных клетках при ЛПЛ отмечается интенсивное диффузное окрашивание цитоплазмы при проведении PAS-реакции. При выявлении активности кислой фосфатазы и кислой неспецифической эстеразы наблюдается умеренное диффузное окрашивание цитоплазмы клеток. Активность миелопероксидазы, хлорацетатэстеразы и щелочной фосфатазы в субстратных клетках при данном типе лимфом не выявляется.

Иммунофенотип. При иммуноцитохимическом исследовании на поверхностных мембранах клеток костного мозга и клеток, циркулирующих в периферической крови, обнаруживается экспрессия иммуноглобулинов: чаще — IgM (при отсутствии IgD), иногда — IgG и в редких случаях — IgA. Иммуноглобулины соответствующего класса обнаруживаются также в цитоплазме плазматических клеток. На поверхностных мембранах субстратных клеток экспрессируются ряд ассоциированных с В-клетками антигенов (CD19, CD20, CD79a) и антиген CD38. Плазматические клетки являются CD138-положительными. В некоторых случаях наблюдается слабое окрашивание поверхностных мембран клеток при взаимодействии с мКАТ к антигенам CD25 и CD11c. Отмечается варьирующая экспрессия антигенов CD22 и CD23. Не обнаруживаются антигены CD5, CD10, CD103. Отсутствие CD5 на опухолевых клетках наблюдается не у всех больных. Одновременное выявление Ig в цитоплазме клеток в этих случаях позволяет дифференцировать ЛПЛ и В-ХЛЛ/ЛМЛ.

Фолликулярная лимфома

ФЛ относится к числу наиболее распространенных опухолей лимфоидной ткани, занимая второе место после ДВКЛ. На долю ФЛ приходится около 20% всех лимфом и около 70% индолентных форм, диагностирующихся в США и в странах Западной Европы. В Восточной Европе, Азии и развивающихся странах частота ФЛ ниже. Средний возраст больных в момент установления диагноза составляет 60 лет, при соотношении мужчин и женщин 1:1,7.

Цитоморфология. В подавляющем большинстве случаев ФЛ имеет фолликулярный (нодулярный) характер роста. Фолликулы, образованные неопластическими клетками, в гистологических препаратах часто трудно определить, так как в них отсутствует мантийная зона. ФЛ состоит из двух типов клеток зародышевых центров лимфоидных фолликулов — центроцитов и центробластов.

Распространено подразделение ФЛ с учетом их клеточного состава на три категории (степени): преимущественно из малых клеток (1 степень), смешанная из малых и крупных клеток (2 степень) и преимущественно из крупных клеток (3 степень).

Иммунофенотип. На поверхностных мембранах неопластических клеток при ФЛ выявляются иммуноглобулины — чаще IgM (одновременно с или без IgD). Экспрессируются ассоциированные с В-клетками дифференцировочные антигены CD19, CD20, CD22, CD79a. На поверхностных мембранах клеток выявляются антигены bcl-2, bcl-6 и CD10. Этим ФЛ отличаются от МКЛ. Как правило, не обнаруживаются антигены CD5 и CD43. В некоторых случаях, особенно при ФЛ степени 3Б, может отсутствовать антиген CD10, но сохраняется экспрессия bcl-6. Экспрессия CD10 чаще выражена сильнее, чем на клетках, располагающихся интерфолликулярно. На опухолевых клетках, выявляющихся в костном мозге и периферической крови, она может вообще отсутствовать. Экспрессия белка BCL2 обнаруживается на варьирующей части клеток у 50% больных с ФЛ степени 3.

У большинства больных с ФЛ диагноз устанавливается в развернутой стадии заболевания. При этом поражение костного мозга отмечается у 40-70% пациентов. У многих больных с помощью иммуноцитохимических маркеров клетки ФЛ могут быть обнаружены в периферической крови. В ряде случаев лейкоемизация процесса отмечается уже в момент установления диагноза. При этом в большинстве случаев обнаружения в периферической крови клон CD20⁺CD10⁺CD5⁺ клеток ассоциируется с индолентным клиническим течением.

Лимфома из клеток мантийной зоны

МКЛ составляет 6% всех НЛ. Встречается преимущественно у лиц пожилого или среднего возраста (соотношение мужчин и женщин 2:1). У большинства больных выявляется в III-IV стадии заболевания. Характеризуется наличием лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии, поражением костного мозга в более чем 60% случаев. Изменения в периферической крови при использовании проточной цитофлуориметрии определяется у 65% пациентов. У некоторых из них может выявляться выраженный лимфоцитоз, подобный таковому при пролимфоцитарном лейкозе. У ряда больных могут обнаруживаться очаги экстра nodального поражения (Вальдейеро кольцо, множественный лимфоматозный полипоз с вовлечением тех или иных участков слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта).

Цитоморфология. Лимфома состоит из малых или среднего размера клеток с округлым или неправильной формы ядром и узким ободком бледно окрашивающейся цитоплазмы. Хроматин более дисперсный, чем в малых лимфоцитах в норме, ядрышки плохо различимы (рис. 2). Иногда неопластические клетки имеют более крупные размеры (типа бластоидных или лимфобластоидных) или являются полиморфными (типа бластоидного, из полиморфных клеток и из клеток с обширной светлой цитоплазмой — моноцитоподобных В-клеток).

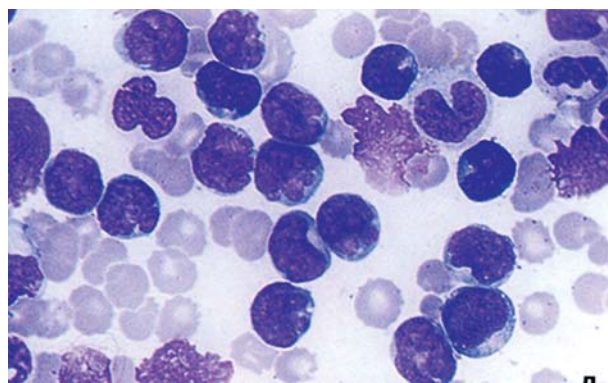


Рис. 2

Иммунофенотип. Клетки МКЛ, в том числе и выявляемые в костном мозге и периферической крови при лейкоемизации процесса, дают положительную реакцию с мКАТ к антигенам CD19, CD20, CD24 и CD79b. На поверхностных мембранах клеток определяется выраженная или умеренная экспрессия IgM/IgD. Обязательным является наличие антигена CD5. Реакция на антиген CD23 отрицательная. Положительная реакция отмечается при выявлении антигена CD43. Не экспрессируются антигены CD10 и белок bcl-6. Антигены CD11c, CD25 и CD103 на поверхностных мембранах клеток при МКЛ не выявляются. Устанавливаемый с помощью иммунологических маркеров типичный фенотип клеток МКЛ — CD20⁺CD5⁺CD23⁺. В редких случаях определяется

атипичный иммунофенотип — CD20⁺CD5⁺CD23⁺ или CD20⁺CD5⁺CD23⁺.

Уникальной для клеток МКЛ, даже для редких случаев CD5-отрицательных лимфом этого типа, является обусловленная транслокацией t(11; 14) усиленная экспрессия циклина D1 (белка, участвующего в регуляции клеточного цикла) и повышенная активность циклин D1-зависимой киназы. Положительная реакция с мКАТ к циклину D1 используется в качестве маркера для распознавания МКЛ in situ и при проведении дифференциальной диагностики с ФЛ, ЛМЛ и В-клеточным ХЛЛ.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

ДВКЛ — опухоль из крупных клеток В-лимфоидного происхождения (рис. 3). Встречается чаще у пожилых людей (средний возраст — 60-70 лет), но может диагностироваться и в молодом возрасте, и у детей. У больных обнаруживаются быстро увеличивающиеся в размерах опухолевидные образования (солитарные или множественные) лимфатических узлов. Почти 40% ДВКЛ являются экстра nodальными с первичной локализацией в коже, центральной нервной системе, костях скелета, яичках, легких, почках, печени, щитовидной железе, слюнных железах.

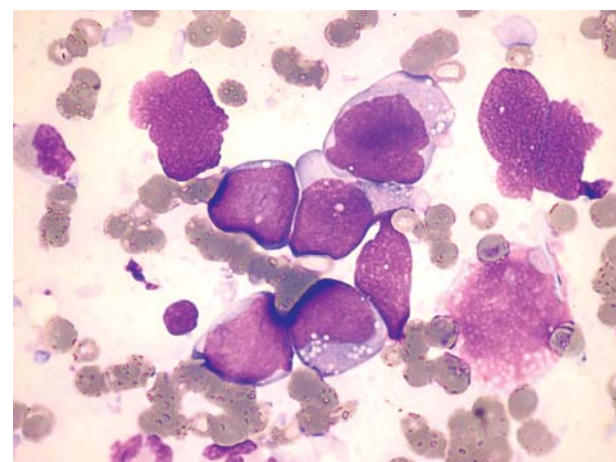


Рис. 3

Цитоморфология. ДВКЛ, составляющие 20-30% всех НЛ, характеризуются диффузным характером роста. В очагах поражения выявляется пролиферация крупных лимфоидных клеток, сопровождающаяся полным или частичным стиранием архитектуры лимфатического узла. Поражение лимфатических узлов может быть также интерфолликулярным, с вовлечением синусов, наличием очагов склероза.

Выделяют ряд цитоморфологических вариантов ДВКЛ. Особого внимания заслуживают опухоли, состоящие из клеток среднего размера. При их диагностике требуется исключить очаги экстрамедуллярного гемопоэза при лейкозах, вариантах ЛБ и представленной бластоидными клетками МКЛ.

Как правило, распознают три наиболее частых морфологических варианта ДВКЛ (центробластный, иммунобластный и анапластический) и несколько minorных.

Иммунофенотип. На неопластических клетках при ДВКЛ отмечается экспрессия пан-В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD22 и CD79a. Но при этом один или несколько из указанных антигенов могут не выявляться при иммуноцитохимическом исследовании. В 50-70% случаев на поверхностных мембранах и/или в цитоплазме опухолевых клеток обнаруживаются иммуноглобулины того или иного класса (IgM, IgG, IgA). При этом не отмечается корреляции между наличием иммуноглобулинов в цитоплазме клеток и экспрессией таких маркеров плазматических клеток, как антигены CD38 и CD138.

Поражение костного мозга, выявляемое в момент установления диагноза ДВКЛ, служит показателем неблагоприятного прогноза (уровень 5-летней выживаемости не превышает 10%). Вовлечение в патологический процесс костного мозга, выявляемое в более позднем периоде, не оказывает существенного влияния на течение заболевания (средний уровень 5-летней выживаемости — 62%).

У пациентов с ДВКЛ дифференциальный диагноз на основе изучения препаратов костного мозга проводится

с другими типами В-крупноклеточных лимфом, метастазами мезотелиомы (отсутствует экспрессия В-клеточных антигенов, выявляются цитокератины), с лимфомой Ходжкина, при которой на клетках выявляется экспрессия антигенов CD30 и CD15.

Первичная В-крупноклеточная лимфома средостения (тимуса)

ДВКЛ средостения, возникающая из исходных В-клеток тимуса, имеет ряд отличительных клинических, иммунофенотипических и генотипических признаков. На ее долю приходится 2-4% всех форм НЛ.

Цитоморфология. Лимфомы данного типа представлены клеточными элементами с широким спектром цитоморфологических признаков. Обнаруживаются клетки средних или крупных размеров с округлыми или овальными ядрами и широкой светлой цитоплазмой.

Иммунофенотип. На неопластических клетках экспрессируются В-клеточные антигены — CD19, CD20, CD22 и CD79a и не выявляются иммуноглобулины. Почти у 80% больных на клетках отмечается слабая или умеренная реакция при выявлении антигена CD30, а у 70% — антигена CD23. В 50-80% случаев обнаруживается экспрессия bcl-2, bcl-6 и очень редко — CD10.

ALK-положительная В-крупноклеточная лимфома

Опухоль состоит из ALK-положительных мономорфных крупных иммунобластоподобных клеток. Относится к числу крайне редких. Очаги поражения обнаруживаются преимущественно в лимфатических узлах, реже — в средостении. Иногда выявляются очаги экстранодального поражения (носоглотка, желудок, кости, мягкие ткани).

Цитоморфология. Опухоль представлена мономорфными крупными клетками с округлыми светлыми ядрами с крупными нуклеолами и широким ободком цитоплазмы. В некоторых случаях определяются признаки плазмобластной дифференцировки, выявляются атипичные многоядерные гигантские неопластические клетки.

Иммунофенотип. В клетках лимфомы наблюдается выраженная положительная реакция при иммуноцитохимическом определении белка ALK. В цитоплазме клеток в большинстве случаев определяются иммуноглобулины (как правило, IgA, реже — IgG) с одним типом легких цепей. У всех больных выявляется экспрессия эпителиального антигена ЕМА, обнаруживаемого также на клетках при множественной миеломе, и антигена CD38. Опухолевые клетки являются также CD57- и CD4-положительными. На их поверхностных мембранах не были выявлены антигены CD19, CD20, CD22, CD79a, CD23 и CD3. В одном из трех случаев определяется общелейкоцитарный антиген CD45.

Плазмобластная лимфома

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) представлена диффузной пролиферацией крупных неопластических клеток, большинство из которых напоминают иммунобласты, но имеют иммунофенотипические признаки плазматических клеток. Относится к числу редких форм лимфом, встречающихся преимущественно у ВИЧ-инфицированных лиц мужского пола. Средний возраст заболевших — около 50 лет.

Цитоморфология. ПБЛ включают спектр клеток, напоминающих иммунобласты или имеющих признаки плазмодифференцировки. В последнем случае необходимо проведение дифференциальной диагностики с анапластической или плазмноклеточной лимфомой. Часто обнаруживаются фигуры митоза, клетки с признаками апоптоза.

Иммунофенотип. Клеточные элементы опухоли имеют плазмноклеточный иммунофенотип (положительная реакция при выявлении антигенов CD138, CD38 и IRF4/MUM1). Экспрессия антигена CD79a на патологических клетках обнаруживается в 50-85% случаев. При выявлении антигенов CD45, CD20 и PAX5 реакция отрицательная или слабо положительная. Внутрицитоплазматические иммуноглобулины (преимущественно IgG с κ- или γ-легкими цепями) выявляются у 50-70% пациентов с ПБЛ. Часто определяется экспрессия антигенов ЕМА и CD30.

Первичная лимфома экссудатов

В-крупноклеточная опухоль с почти исключительным поражением серозных полостей с развитием плевральных, перикардиальных и перитонеальных экссудатов. Иногда экстранодальные инфильтраты из неопластических клеток с подобными морфологическими и иммунофенотипическими признаками обнаруживаются в легких, коже, органах желудочно-кишечного тракта.

Цитоморфология. Обнаруживаемые в цитоцентрифужных препаратах из экссудатов неопластические клетки имеют цитоморфологические признаки иммунобластов

или плазмобластов, в ряде случаев — с признаками анаплазии. Ядра клеток крупные, округлые или неправильной формы, с выраженными нуклеолами. Цитоплазма клеток широкая и интенсивно базофильная, иногда вакуолизированная. Могут обнаруживаться редкие многоядерные клетки, напоминающие клетки Рид-Штернберга.

Иммунофенотип. В неопластических клетках экспрессируется антиген CD45 и не выявляются пан-В-клеточные маркеры, такие как антигены CD19, CD20 и CD79a. Отсутствуют поверхностные и внутрицитоплазматические иммуноглобулины, bcl-6. Определяются активационные и связанные с плазматическими клетками маркеры и некоторые другие антигены, такие как HLA-DR.

Лимфома Беркитта

ЛБ — опухоль В-клеточной природы с преимущественной экстранодальной локализацией. Состоит из мономорфных среднего размера трансформированных клеток, для которых характерной, но неспецифической является транслокация гена MYC.

Различают три варианта ЛБ, в основе которых лежат отличительные биологические и клинико-морфологические признаки: эндемическая ЛБ; ЛБ спорадического типа; ЛБ, ассоциированная с иммунодефицитом. Последний из вариантов ЛБ обнаруживается в сочетании с ВИЧ-инфекцией и нередко служит начальным проявлением синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа). При ЛБ эндемического типа у всех пациентов в большинстве неопластических клеток обнаруживается геном ВЭБ, который определяется у 30% больных со спорадической ЛБ. При варианте ЛБ, ассоциированном с иммунодефицитом, ВЭБ выявляется у 25-40% пациентов.

Цитоморфология. Опухолевые клетки средних размеров. При ЛБ эндемического и спорадического типа они имеют общие цитоморфологические признаки. Ядра клеток округлые с нежной структурой хроматина, содержат множественные ядрышки. Цитоплазма клеток интенсивно базофильная, содержит жировые вакуоли (рис. 4). В составе опухолей определяется высокая фракция пролиферирующих клеток. Одновременно выявляется большое количество клеток с признаками апоптоза.

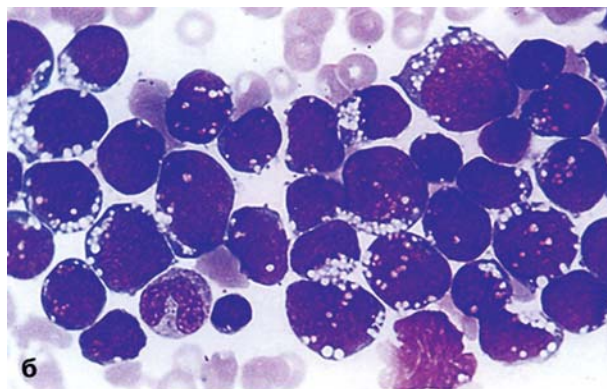


Рис. 4

При изучении гистологических срезов определяется картина «звездного неба». Среди тяжей из клеток с выраженной базофилией цитоплазмы выявляются немногочисленные макрофаги.

Иммунофенотип. На поверхностных мембранах клеток при ЛБ определяются IgM μ или IgM λ и экспрессируются ассоциированные с В-клетками антигены (CD19, CD20, CD22, CD10, CD38, CD77, CD43). Как правило, в ядрах клеток не выявляется TdT, отмечается слабая или отрицательная реакция при определении bcl-2.

Заключение. Основным методом диагностики НЛ было и остается гистологическое (иммуногистохимическое) изучение срезов лимфатических узлов и биоптатов из экстранодальных очагов поражения. При ряде форм В-линейных НЛ уже в начальной стадии заболевания или при прогрессировании процесса неопластические клетки могут обнаруживаться в составе инфильтратов в костном мозге или циркулировать в периферической крови.

Их обнаружение основано на использовании классических цитологических, цитохимических и новых иммунофенотипических признаков, ставших известными после широкого применения мКАТ — специфических реагентов для выявления линейно-специфических и дифференцировочных антигенов В-лимфоцитов.

Как показывают результаты проведенного исследования, данные цитологического и иммуноцитохимического исследования клеток крови и пунктатов костного мозга могут быть использованы для установления предварительного диагноза тех или иных форм В-клеточных НЛ.

Взаимосвязь табакокурения с биохимическим рецидивом рака простаты у больных после радикальной простатэктомии

ОНКОДАЙДЖЕСТ

Потенциальная взаимосвязь табакокурения с частотой случаев развития рака предстательной железы (РПЖ) и уровнем смертности послужила основой для проведения исследования связи между курением и возрастом риска биохимического рецидива (БР) РПЖ у пациентов после радикальной простатэктомии (РПЭ).

В ретроспективный анализ были включены данные 6538 пациентов с РПЖ, перенесших РПЭ в период с 2000 по 2011 г. Были проанализированы переменные, описывающие клинкопатологические особенности и отдельные параметры курения, включая статус курильщика, количество сигарет, выкуриваемых за день, длительность курения в годах, а также время с момента отказа от курения.

Из 6538 пациентов 2238 (34%), 2086 (32%) и 2214 (34%) никогда не курили, курили в прошлом или курили на момент исследования соответственно. Показатели суммы Глисона ($p=0,3$), экстракапсулярного распространения опухоли ($p=0,2$), инвазии в семенные пузырьки ($p=0,8$) и частоты формирования положительного хирургического края ($p=0,9$) были сопоставимы в трех группах. По результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса бывшие курильщики (отношение рисков 1,63; 95% доверительный интервал 1,30-2,04; $p<0,001$) и курящие на момент исследования (ОР 1,80; 95% ДИ 1,45-2,24, $p<0,001$) имели более высокий риск развития БР рака простаты по сравнению с некурящими. При этом прекращение курения более чем на 10 лет снижало риск БР (ОР 0,96; 95% ДИ 0,68-1,37; $p=0,84$), а взаимосвязь между кумулятивным воздействием курения и риском БР не была обнаружена. Ценность данного исследования ограничивалась ретроспективным типом дизайна наблюдения и потенциальной предвзятостью отзывов пациентов об истории курения.

Эти данные указывают на то, что курение, по-видимому, ассоциируется с более высоким риском возникновения БР рака простаты. Негативные последствия курения, скорее всего, становятся менее выраженными через 10 лет после прекращения курения. Курильщики должны быть проинформированы о пагубных последствиях курения в отношении прогноза РПЖ.

M. Rieken, S.F. Shariat, L.A. Kluth et al. Association of Cigarette Smoking and Smoking Cessation with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer in Patients Treated with Radical Prostatectomy. Eur Urol. 2015 Jun 3. pii: S0302-2838(15)00440-6.

Экспрессия микроРНК — независимый предиктор рецидива светлоклеточного почечно-клеточного рака (СКПКР)

МикроРНК являются некодирующими РНК, которые регулируют экспрессию генов и их участие в развитии и прогрессии опухоли. Ранее было показано, что у пациентов с СКПКР, в отличие от здоровых людей, уровень экспрессии мРНК в тканях почки более высокий. Ученые определяли мРНК, экспрессия которых усиливается при СКПКР и коррелирует с выживаемостью и/или рецидивом заболевания. Было исследовано 24 образца, взятых у пациентов с СКПКР, которые прошли процедуру нефрэктомии и были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 11 больных с рецидивом заболевания или умерших вследствие СКПКР, во 2-ю — 13 пациентов без признаков заболевания через 2 года после операции. В результате анализа 22 разных мРНК, экспрессия которых усиливалась при СКПКР в предшествующем наблюдении, выделено 5 мРНК, которые более активно экспрессировались у пациентов в 1-й группе по сравнению с больными 2-й группы. Далее эти мРНК исследовали в независимой когорте, в которую включили 159 замороженных образцов СКПКР. Высокие уровни мРНК-27a-3p ($p<0,01$) коррелировали с более низкой выживаемостью без прогрессирования. Результаты многофакторного анализа показали, что мРНК-27a-3p являлась независимым предиктором рецидива, а функциональный анализ продемонстрировал, что мРНК-27a-3p контролировала пролиферацию клеток, миграцию и инвазию в клеточных линиях почечно-клеточного рака.

Таким образом, мРНК-27a-3p может выступать в роли онкогенной мРНК и рассматриваться в качестве кандидата для таргетной молекулярной терапии при СКПКР.

W. Nakata, M. Uemura, M. Sato et al. Expression of miR-27a-3p is an independent predictive factor for recurrence in clear cell renal cell carcinoma. Oncotarget. 2015 May 27.

Подготовил **Антон Пройдак**



Г.В. Бондарь

Его души коснулся свет

*Беда не знает выходных,
И лиц она не различает:
И пожилых, и молодых,
Увы, она порой сражает...
Но рядом, отведа беду,
Накинув белые халаты,
Как часовые на посту —
Несут врачи святую вахту.*

Игорь Демарин, «Белые халаты»

Памяти академика Григория Бондаря

27 января 2014 г. перестало биться сердце известного украинского хирурга, заслуженного деятеля науки Украины, академика НАМН Украины, Героя Украины, профессора Григория Васильевича Бондаря. Об этом выдающемся враче написано и сказано много. Вместе с его коллегами мы вспомним, каким был этот замечательный человек в обычной жизни и на работе.

В одном из интервью Григорий Васильевич назвал слабые своего успеха: «Я — трудоголик. И если чего-то достиг в жизни, то не потому, что умный, а потому, что работоспособный. Родители приучили меня трудиться. А мой учитель — преподаватель мединститута Андрей Иванович Чаругин, который первым в Донбассе получил звание профессора, — научил меня работать системно. Он так наставлял своих студентов: «Приходя с утра в отделение, зайдите в каждую палату, посмотрите каждого больного. Насколько больше вы сегодня посмотрите пациентов, настолько вы будете опытнее врачей, которые придут на работу после вас».

Григорий Бондарь — создатель мощнейшей онкологической школы, научный авторитет которой признан не только в Украине, но и далеко за ее пределами. Под его руководством защищены 14 докторских и 40 кандидатских диссертаций. Сам Григорий Васильевич стал автором более 800 научных печатных работ, 15 монографий, 14 учебных пособий, более 350 запатентованных изобретений. Для широкого круга читателей им написаны замечательные книги «Вопросы и ответы», «Победим рак вместе».

Григорий Васильевич Бондарь во многом был первым. В 2009 г. в Донецке под его руководством разработан уникальный метод формирования из тканей тощей кишки резервуара, заменяющего удаленный желудок, что значительно улучшило качество жизни пациентов. Задаваясь вопросом, что же является источником поразительной работоспособности Григория Васильевича, понимаешь, что главное исходит от его отношения к жизни, и невольно ловишь себя на мысли, что его души, действительно, коснулся свет добра и милосердия.

Игорь Иванович Зинкович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького:

— Говорить о Григории Васильевиче в прошедшем времени трудно. Я хочу в память о нем рассказать случай из собственной жизни. Очень близкий мне человек с долгой «онкологической историей» — леченный-перелеченный с десятков лет, оперированный-перееперированный много раз, а болезнь все не отступала, — обратился за помощью. Вот и тогда, помню, среди ночи — тревога! Опять признаки кишечной непроходимости. Огорчение. Но паники уже нет. Все мы уже хорошо знали, что следует делать. Такси, хирургический стационар, капельницы до утра, обход заведующего отделением... На фоне предшествовавших полостных вмешательств решено было прибегнуть к лапароскопической технологии — колоноскопии — золотому стандарту верификации этого заболевания. Диагностика не из простых, но более точной еще не придумано. Подготовка, затем — в процедурную. Долгие минуты. Результат обследования неутешительный — крупное объемное образование в нисходящем отделе толстой кишки. Сомнений у специалистов нет — золотой стандарт диагностики! Все видели собственными глазами: и размеры, и форму, и расположение, и связь с окружающими тканями. Все видно — золотой стандарт! Обязательна очередная полостная операция!

В Донбассе таких «профильных» пациентов предпочитают лечить в клинике академика Бондаря. Созвонились, оформили документы, госпитализировались в Донецкий противоопухолевый центр. На следующее утро обход академика. Стоим в палате: возьмется ли Григорий Васильевич оперировать? Хотелось бы! Всем пациентам хочется — поговорить, что у академика не только техника великолепная, но и какие-то взвешенные силы помогают и ему, и его пациентам.

Бондарь присел на кровать, положил руку пациенту на живот, пальпирует, несколько малоозначших, так мне показалось, вопросов задал, задумался на пару минут. Встал и четко изрек: «Не наш пациент. Сегодня же на выписку».

Я про себя подумал: «Как же так, академик? А что золотой стандарт? А протокол колоноскопии? А почему не хотите лечить близкого мне человека?».

Присутствовавшие онкологи (коллеги, знакомые, друзья) в пол смотрят, руками разводят — академик так решил, ничего не поделаешь!

А мне опять беготня по клиникам самым разным; консультации; рентгенографии; томографы компьютерные, ядерные, резонансные и т.д., и т.п.

И что? Все с академиком согласились — не нашел он никакого объемного образования в кишечнике! Нет образования — нет операции! По сей день нет. Хороший результат!

Давно это случилось, несколько лет назад. А мы всей семьей и с тем близким мне человеком частенько вспоминаем, как нас академик из клиники выгнал. Я тогда осознал и теперь стою на том, что колоноскопия — никакой не золотой стандарт! Академик Бондарь — золотой стандарт!

Алексей Георгиевич Кудряшов, доцент, заведующий урологическим отделением Донецкого областного противоопухолевого центра:

— Нет с нами нашего шефа Григория Васильевича Бондаря. За это время мы успели уже соскучиться по общению с ним, по нашим совместным консультациям, спорам в пользу лечения больного. Не верится, что всего этого уже не будет как прежде. Сейчас я на минуту задумался, что бы можно было рассказать о своем коллеге и учителе, и, честно говоря, не могу чему-то отдать пальму первенства, ведь за 35 лет у нас с ним было множество случаев, когда мы бок о бок спасали людей, возвращали их к жизни. О его золотых руках знают многие. Наверное, хотелось бы вспомнить случай, который многим не знаком, но он показывает, как Григорий Васильевич доверял своим сотрудникам, насколько он в них был уверен.

Когда в 1974 г. Григорию Васильевичу самому потребовалась операция, он доверился своим врачам. Вечером Григорий Васильевич назвал команду, которая должна была делать операцию. Утром приходит бригада в операционный зал, а на столе нет пациента, все в недоумении, и тут входит Григорий Васильевич, полностью подготовленный для хирургического вмешательства, и говорит: «Больной — я». Настала минута молчания, все приходило в себя, а Григорий Васильевич пошутил: «Если вы, вскрыв меня, не сможете разобраться в том, что увидели, разбудите меня, посоветуетесь, что делать дальше». После коллеги спрашивали, почему он все не рассказал, на что он ответил: «Тогда бы вы целую ночь думали, переживали, в итоге пришли бы уставшими, возбужденными, а ведь я не единственный человек был, которому требовалась операция в тот день».

Григорий Васильевич был необыкновенно добрым человеком, за все годы руководства центром он никого не уволил. Более того, всегда готов был протянуть руку помощи, поддержки. Некоторые хирурги в поиске лучшей жизни уезжали работать за границу, и когда там у них не сложилось, Григорий Васильевич взял их вновь на работу в нашу клинику. Во время операций он всегда был сдержан, даже в самых сложных случаях старался не давать воли эмоциям. Его все любили и уважали, потому что он был не просто руководителем, но и мощной поддержкой для всех нас.

Есть такая фраза: «Кто спасет одну жизнь, тот спасет целый мир». География спасенных им жизней год от года расширялась. За свою долгую жизнь Григорий Васильевич сделал примерно 30–40 тыс. операций.

У каждого хирурга есть своя специализация, а Григорий Васильевич мог блестяще сделать операцию в любой области. Сейчас многие хотят узнать его формулу успеха — действительно, из чего она состоит? На мой взгляд, главные составляющие его карьеры — это феноменальная работоспособность, удивительное рационализаторское, новаторское чутье (так, на пятиминутке Григорий Васильевич рассказывал о своих идеях, а спустя год или два мы уже делали операции по новому методу), а также строгость, но одновременно любовь и уважение к коллегам и пациентам. Слава богу, что Григорий Васильевич стал врачом, но я уверен, если бы он избрал другую профессию, он и там был бы первым, ведь не зря говорят, что талантливый человек талантлив во всем. Мы постараемся поддерживать высокую репутацию донецкой онкологии, родоначальником которой стал Григорий Васильевич Бондарь.

Александр Юльевич Попович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торакальным отделением Донецкого областного противоопухолевого центра:

— Григорий Васильевич оперировал мою маму и тещу, они прожили после этого еще много лет. Наблюдая за Григорием Васильевичем, я понял, что в жизни он всегда руководствовался тремя принципами. Первое — старался делать людям добро, прилагал все знания и умения для возвращения больного в семью. Второе — как от себя, так и от других он требовал только профессионализма, а дилетантства

не терпел. Третье — несмотря ни на что, он всегда оставался глубоко порядочным человеком и поэтому не боялся никого и ничего.

Для нас всех Григорий Васильевич во многом был примером. Все, кто сейчас работает в нашем центре, обязаны академику Бондарю своим профессиональным становлением. Отмечу, что до самой последней минуты он сохранял активность и работоспособность, с этой целью он трижды в неделю в течение 40 лет вместе со всей нашей медицинской командой играл в волейбол. Собирались мы в спортзале в шесть утра и час-полтора посвящали тренировке, затем принимали холодный душ и — на работу.

Николай Васильевич Крюков, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького:

— Более полувек я знал Григория Васильевича, и воспоминаний об этом замечательном человеке осталось много. Но рассказать хочу о том, что ради спасения жизней пациентов Григорий Васильевич готов был преодолевать расстояния, находил возможность оперировать тех, на ком другими был поставлен крест. Как-то позвонили нам из Мариуполя с просьбой о помощи — в ситуации, когда несколько профессоров давали неутешительные прогнозы. Мы приехали вдвоем с Григорием Васильевичем, он осмотрел больную, взглянул на меня и твердо сказал: «Будем оперировать». Вскрывали мы брюшную полость, далее Григорий Васильевич сам провел операцию, успешно извлек огромных размеров опухоль, что в той ситуации казалось чудом. Операция была успешно завершена, мы вернулись в Донецк. Так мы с ним в свое время объездили практически всю Украину — я за рулем автомобиля, а он непременно подсказывал дорогу.

Григорий Бондарь известен в первую очередь как хирург-новатор. Он разработал новые методы лечения рака различных органов, создал программу реабилитации больных с опухолями пищеварительной системы. В его послужном списке — инновационные подходы к лечению рака прямой кишки, пластические методы хирургических операций в онкоурологии. Этими разработками сегодня пользуются не только украинские медики, но и зарубежные онкологи. Не случайно в 1999 г. Европарламент наградил его дипломом за разработку новых методов лечения опухолей внутренних органов.

Григорий Васильевич никогда не устал пропагандировать здоровый образ жизни, собственным примером приучая нас к спорту. Еще в студенческие годы у него появилась спортивная страсть, захватившая его на всю жизнь, — волейбол. Именно игра давала ему необходимую эмоциональную и физическую разрядку. В его рабочем кабинете стоял специальный тренажер для мышц спины, ведь без регулярных занятий сложно выстоять ежедневно несколько часов за операционным столом.

Главным качеством Григория Васильевича всегда было человеколюбие. Во время операции он был строг, внимателен, но за праздничным столом становился душой компании, радушной и веселее человека не найти. Мало кто знает, что Григорий Васильевич прекрасно пел, у него был великолепный баритон, иногда переходящий в бас. Он очень любил украинские песни.

Хирургия — настоящее искусство, и об этом не нужно забывать. Григорий Васильевич был виртуозным мастером хирургии, который, к счастью, оставил много учеников. В нынешние сложные времена Донецкий противоопухолевый центр продолжает активно работать, сохраняя традиции, заложенные академиком Бондарем.

*Профессий много нужных есть.
Но повторять не перестану —
Что Ваших душ коснулся свет,
Что нет профессии гуманней!*



Подготовила Елена Щуцкая

39

Повідомлення															Квитанція														
Дата здійснення операції															Сума:														
Платник:																													
Місце проживання:																													
Отримувач:															ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров’я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр														
Код ЄДРПОУ:					Розрахунковий рахунок:					МФО банку:																			
3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9			
Призначення та період платежу:																													
Платник:					Контролер:					Бухгалтер:					Касир:														
Дата здійснення операції																													
Сума:																													
Платник:																													
Місце проживання:																													
Отримувач:															ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров’я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр														
Код ЄДРПОУ:					Розрахунковий рахунок:					МФО банку:																			
3	8	4	1	9	7	8	5	2	6	0	0	0	5	2	6	1	3	3	6	3	3	2	0	6	4	9			
Призначення та період платежу:																													
Платник:					Контролер:					Касир:																			

ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

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

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати – 250,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:

р/р 26000052613363 ФКВ «Приватбанк», розрахунковий центр,
МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Телефон відділу передплати (044) 364-40-28.

E-mail: podpiska@health-ua.com

Анкета читателя

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

**Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Київ, ул. Механізаторов, 2.**

**Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Онкология, гематология, химиотерапия»**

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город.....

село.....

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медицина 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 _____

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Онкология, гематология, химиотерапия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

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 для вас наше издание эффективным для повышения
врачебной квалификации?**

Кадсила®

трастузумаб эмтансин

Вторая линия терапии HER2-положительного метастатического рака грудной железы^{1–5}

Первый в мире
конъюгат
моноклонального
антитела
и химиопрепарата^{1, 2}

Сочетает действие
трастузумаба
и контролируемую
цитотоксическую
активность в отношении
клеток опухоли³

Достоверно
увеличивает
медиану ОВ
до 31 месяца
и медиану ВБП
до 9,6 месяцев^{1, 2}



КАДСИЛА®: информация о препарате

Действующее вещество: трастузумаб эмтансин. **Форма выпуска.** Порошок для концентрата для раствора для инфузий. 1 флакон 15 мл содержит 100 мг для дозирования препарата. 1 флакон 20 мл содержит 160 мг для дозирования препарата. **Механизм действия.** Кадсила® представляет собой конъюгат антитела с химиопрепаратом, в котором антитело представлено трастузумабом — гуманизированным моноклональным антителом к рецепторам 2 типа эпидермального фактора роста человека (HER2) класса IgG1, ковалентно связанным с микротубулярным ингибитором DM1 (производным майтансина) посредством стабильного тизофирного связывающего агента МСС (4 [N-малеимидометил] циклогексан-1-карбоксилат). Эмтансин относится к комплексу МСС-DM1. С каждой молекулой трастузумаба связано, в среднем, 3,5 молекулы DM1. Трастузумаб эмтансин специфически связывается с рецепторами HER2. Конъюгация DM1 с трастузумабом обеспечивает селективность цитотоксического агента, действие которого направлено на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2, тем самым увеличивая внутриклеточную доставку DM1 непосредственно к злокачественным клеткам. После связывания с рецептором HER2 трастузумаб эмтансин подлежит рецептор-опосредованной интернализации и дальнейшей деградации лизосомами, что приводит к высвобождению DM1-содержащих цитотоксических катаболитов (прежде лизин-МСС-DM1). **Показания.** Препарат Кадсила® в качестве монотерапии показан для лечения HER2-положительного неоперабельного местнораспространенного или метастатического рака грудной железы у взрослых пациентов, которые раньше получали лечение трастузумабом и таксанами в режиме монотерапии или в комбинации, а так же в случае, если эти пациенты ранее получали терапию в связи с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы или рецидив заболевания у этих пациентов возник во время или в течение 6 месяцев после окончания адъювантной терапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу или другому компоненту препарата. **Способ применения и дозы.** Пациенты, получающие препарат Кадсила®, должны иметь опухоль с HER2-положительным статусом, который оценивается с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ) на 3+ балла или имеет степень $\geq 2,0$ при оценке с помощью валидированного метода гибридизации in situ (ISH). С целью предотвращения медицинских ошибок важно проверить этикетки флаконов, чтобы убедиться, что лекарственный препарат, который был подготовлен и вводится, — это Кадсила® (трастузумаб эмтансин), а не Герцептин® (трастузумаб). Рекомендуемая доза препарата Кадсила® составляет 3,6 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели (21-дневный цикл) до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Начальную дозу вводят в виде 90-минутной инфузии. Необходимо наблюдать за состоянием пациента во время проведения инфузии и, по крайней мере, в течение 90 минут после введения начальной дозы препарата на предмет появления лихорадки, озноба или других реакций, связанных с инфузией. Следует внимательно следить за возможным появлением подкожной инфильтрации в месте введения препарата. Если предыдущие инфузии переносились хорошо, следующие дозы препарата Кадсила® можно вводить в виде 30-минутной инфузии; необходимо наблюдать за состоянием пациента во время проведения инфузии и, по крайней мере, в течение 30 минут после инфузии. При появлении опасных для жизни инфузионных реакций введение препарата Кадсила® необходимо прекратить. **Отсроченная или пропущенная доза.** Если запланированная доза пропущена, ее необходимо ввести как можно скорее; не следует ждать до следующего запланированного цикла. Схема введения препарата должна быть скорректирована для поддержки 3-недельного интервала между введениями доз препарата. Следующую дозу следует вводить в соответствии с рекомендациями по дозировке (3,6 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели (21-дневный цикл) до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности). **Изменение дозы препарата.** Устранение симптоматических побочных реакций может потребовать временного прекращения введения препарата или прекращения лечения препаратом Кадсила® в соответствии с рекомендациями: допускается первое снижение дозы до 3 мг/кг, второе снижение дозы до 2,4 мг/кг, дальнейшее снижение дозы непереносимо (лечение следует прекратить). Дозу препарата Кадсила® не следует повторно повышать после того, как было проведено ее снижение. **Специальные инструкции по применению.** Восстановленный раствор препарата Кадсила® следует разводить в инфузионных пакетах из поливинилхлорида или полиолефина, не содержащего в своем составе латекса и поливинилхлорида. Если для инфузии применяется раствор 0,9% (9 мг/мл) натрия хлорида, необходимо использование полиэфирсульфонного фильтра (PES) с диаметром пор 0,22 микрон. **Инструкция по разведению.** С помощью стерильного шприца медленно вводят 5 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 100 мг трастузумаба эмтансина. С помощью стерильного шприца медленно вводят 8 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 160 мг трастузумаба эмтансина. Путем вращения осторожно перемешивают содержимое флакона до полного его растворения. Флакон трясать строго запрещается. Восстановленный раствор перед его применением необходимо проверить визуально на присутствие твердых частиц и возможное изменение цвета. Восстановленный раствор не должен содержать видимых частиц, должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим. Цвет восстановленного раствора должен быть от бесцветного до светло-коричневого. Не использовать восстановленный раствор, если он содержит видимые частицы или мутный, или изменил цвет. Определяют необходимый объем раствора на основе дозы 3,6 мг эмтансин трастузумаба/кг массы тела. Соответствующее количество раствора необходимо отобрать из флакона и добавить в инфузионный пакет, содержащий 250 мл раствора 0,45% (4,5 мг/мл) натрия хлорида или 0,9% (9 мг/мл) натрия хлорида. Раствор глюкозы (5%) использовать не следует. Раствор 0,45% натрия хлорида можно использовать без полиэфирсульфонного фильтра (PES) с диаметром пор 0,22 микрон. Если для инфузии применяется раствор 0,9% натрия хлорида, необходимо использование полиэфирсульфонного фильтра (PES) с диаметром пор 0,22 микрон. Раствор, подготовленный для проведения инфузии, необходимо немедленно использовать. При хранении раствор для инфузии не замораживают и не встряхивают. Восстановленный продукт предназначен только для однократного применения. Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать согласно локальным требованиям.



ниями. Восстановленный раствор физически и химически стабилен в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C. С микробиологической точки зрения препарат должен быть использован немедленно. Если препарат не использован немедленно, флаконы с восстановленным раствором могут сохраняться в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C при условии, что приготовление восстановленного раствора происходило в контролируемых и валидированных условиях. После 24 часов хранения неиспользованный трастузумаб эмтансин следует утилизировать. Готовый (разведенный) раствор препарата Кадсила® в 0,9% (9 мг/мл) растворе натрия хлорида или 0,45% (4,5 мг/мл) растворе натрия хлорида стабилен в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C по условию, что приготовление восстановленного раствора происходило в контролируемых и валидированных условиях. Могут наблюдаться частицы при хранении при разведении в 0,9% растворе натрия хлорида. **Неизвестность.** Не следует использовать раствор глюкозы (5%), поскольку он приводит к агрегации белка. **Передозировка.** Антител трастузумаба эмтансина неизвестно. **Побочные реакции.** Безопасность применения препарата Кадсила® оценивалась в ходе проведения клинических исследований с участием более 880 пациентов с раком молочной железы, при этом: наиболее частыми серьезными побочными реакциями были гипертермия, тромбоцитопения, рвота, боль в животе, тошнота, запор, диарея, одышка и пневмонит; наиболее частыми побочными реакциями ($\geq 25\%$) при применении трастузумаба эмтансина были кровотечения (включая носовые кровотечения), повышение уровня трансаминаз, слабость, костно-мышечная боль, головная боль; большинство побочных реакций были 1 или 2 степени тяжести; наиболее частыми побочными реакциями 3 или 4 степени тяжести ($> 2\%$) по критериям NCI-CTCAE были тромбоцитопения, слабость, повышение уровня трансаминаз, анемия, гипокалиемия, костно-мышечная боль, нейтропения. **Срок годности:** 3 года. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8 °C в недоступном для детей месте. Восстановленный раствор и раствор для инфузий не замораживать. **Условия отпуска.** По рецепту.

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Кадсила® приведена в инструкции для медицинского применения лекарственного препарата (приказ МЗ Украины №545 от 07.08.2014). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного препарата. Р. с. МЗ Украины № UA/13770/01/01, UA/13770/01/02 от 07.08.2014. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

ОВ — общая выживаемость. ВБП — выживаемость без прогрессирования.

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

1. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 367(19): 1783–1791. 2. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Updated Overall Survival Results From EMILIA, a Phase 3 Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs Capecitabine and Lapatinib in HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Poster presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO), 28 September – 2 October 2012, Vienna, Austria. 3. Инструкция для медицинского применения лекарственного препарата Кадсила®. 4. NCCN Guidelines® Breast Cancer V3.2014. 5. Hanf V. et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2014 / Breast Care 2014;9:202–209NCCN.