

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ 2

2010

*онкология, гематология
и радиология*

Люди. События. Даты.

VII Российская конференция
«Злокачественные лимфомы»
Интервью с председателем
конференции,
членом-корреспондентом РАМН,
профессором И.В. Поддубной

Нейроэндокринные опухоли

Клинические синдромы,
критерии прогноза,
современные подходы к лечению

Тромботические осложнения
в онкологии: патогенетические
механизмы и особенности лечения

Группа компаний «Медфорум»



Группа компаний «Медфорум» работает на фармацевтическом рынке России с 1997 года и является экспертом в области образовательных программ (конференций, лекций, тренингов), освещения сателлитных симпозиумов на конгрессах, консалтинга и промоакций для врачей основных специализаций.

В рамках национального проекта «Здоровье» группой компаний «Медфорум» совместно с министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами России создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.

К сфере реализации данного проекта относятся организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России, и издание серии журналов для практикующих врачей «Эффективная фармакотерапия», «Вестник семейной медицины», «Аптечный бизнес».

Линия журналов «Эффективная фармакотерапия» выходит с 2005 года по следующим направлениям:

- урология,
- эндокринология,
- акушерство и гинекология,
- неврология и психиатрия,
- кардиология и ангиология,
- педиатрия,
- онкология, гематология и радиология,
- гастроэнтерология,
- дерматовенерология,
- пульмонология и оториноларингология

Тиражи от 12 тыс. до 20 тыс. экземпляров.

Бесплатное распространение на всех ведущих медицинских мероприятиях, по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, прямая адресная рассылка лечащим врачам по всей стране.

Группа компаний
«Медфорум»
+ 7 (495) 234-07-34



Содержание

Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2/2010

Редакция журнала:
руководитель проекта
«Эффективная фармакотерапия»

А. Синичкин
(e-mail: sinmed@mail.ru)

менеджер проекта М. Еремина
(medin@webmed.ru)

выпускающий редактор О. Павлова
медицинский редактор Л. Головина

пишущий редактор Н. Токарева
ответственный секретарь И. Репина

корректоры Э. Гриценко, М. Баширова
дизайнер Т. Афонькин

подписка и распространение
Т. Кудрешова

(e-mail: podpiska@webmed.ru)

Редакционный совет:
научный редактор номера
д. м. н., проф. В.А. Горбунова

В.Б. Матвеев

И.В. Поддубная

Г.Л. Менткевич

П.Ю. Поляков

И.В. Высоцкая

Ю.С. Сидоренко

С.В. Козлов

В.В. Птушкин

С.И. Ткачев

А.К. Голиков

Издательский дом
группы компаний «Медфорум»

127422, Москва,

ул. Тимирязевская, д.1, стр. 3

Тел. (495) 234-07-34

www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

Отпечатано в ООО
«Немецкая фабрика печати»
тираж: 20 тыс. экз.

Любое воспроизведение материалов
и их фрагментов возможно
только с письменного разрешения
редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Люди. События. Даты

Международный и междисциплинарный подход к лечению рака предстательной железы	2-6
Благотворительная программа Avon «Вместе против рака груди»	7
VII Российская конференция «Злокачественные лимфомы»	8-10
Медицинские новости	12

Тема номера: нейроэндокринные опухоли

<i>Проф. Ю.И. Патютко, д. м. н. И.В. Сагайдак, к. м. н. А.Д. Гахраманов</i> Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы	14-18
--	-------

<i>Д. б. н. Л.Е. Гуревич, к. м. н. Н.А. Корсакова</i> Морфологические факторы прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы	20-25
---	-------

<i>К. м. н., А.А. Маркович, д. м. н. Н.Ф. Орел</i> Клинические проявления нейроэндокринных опухолей	
--	--

<i>К. м. н., А.А. Маркович, д. м. н. Н.Ф. Орел</i> Карциноидный синдром	26-29
--	-------

<i>Д. м. н., проф. В.А. Горбунова, д. м. н. Н.Ф. Орел</i> Нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению	30-33
--	-------

Опыт применения

<i>Д. м. н. И.С. Долгополов</i> Такролимус –фармакокинетика и современные аспекты клинического применения	34-37
--	-------

Поддерживающая терапия

<i>Д. м. н. В.В. Птушкин</i> Современные подходы к лечению тромботических осложнений в онкологии	38-43
---	-------

Стандарты лечения

<i>К. м. н. А.Ю. Мацелуева, М.Е. Абрамов</i> Актуальные аспекты применения карбоплатина в современной химиотерапии солидных опухолей	44-48
---	-------

<i>Д. м. н., проф. А.К. Голенков, к. м. н. Т.А. Митина, к. м. н. Т.Д. Луцкая, Е.В. Трифонова, Е.В. Катаева</i> Лечение рецидивирующей и резистентной множественной миеломы бортезомибсодержащими программами в широкой клинической практике	50-54
--	-------

В сети

Перспективы нанотехнологий	49
Графен, лазер и... рак	55

Лучевая терапия

<i>К. м. н. П.Ю. Поляков, к. м. н. О.А. Быченков, д. т. н., проф. Н.Д. Олтаржевская</i> Направленное подведение радиосенсибилизатора метронидазола с помощью салфеток «Колетекс» при лучевой терапии больных раком кожи	56-60
--	-------

<i>К. м. н. П.Ю. Поляков, к. м. н. О.А. Быченков, д. т. н., проф. Н.Д. Олтаржевская, к. т. н. М.А.Коровина</i> Аппликационное применение прополиса с помощью салфеток «Колетекс» для профилактики и лечения местных лучевых реакций	62-66
--	-------

Литература	68-72
-------------------	-------



Новые возможности в терапии рака предстательной железы



В Москве в начале сентября состоялся российско-немецкий симпозиум «Международный и междисциплинарный подход к лечению рака предстательной железы». Благодаря поддержке Департамента здравоохранения Москвы и компании GAZPROM-Germania GmbH, ведущие специалисты России и Германии получили возможность поделиться опытом диагностики и терапии одного из самых распространенных злокачественных заболеваний среди мужчин – **рака предстательной железы**. Участники симпозиума обсудили инновационные методы лечения рака простаты. Гости из Германии представили новое руководство по лечению рака предстательной железы. Организаторы встречи уверены, что российские медики должны иметь возможность опираться в своей практике на самые современные рекомендации экспертов в области онкоурологии, в том числе и немецких. Это расширяет возможности лечения рака предстательной железы на территории России.

Не обошлось без дискуссии о скрининге рака предстательной железы. Известно, что успех лечения рака простаты во многом зависит от его своевременного выявления. Но на ранних стадиях это заболевание чаще всего протекает бессимптомно. К сожалению, в нашей стране большинство больных обращаются к урологу только после появления симптомов, когда полное излечение уже невозможно. Система скрининга рака простаты в России еще не налажена, а в Европе программы профилактических обследований мужчин – повседневная практика. Однако подобные массовые обследования имеют как плюсы, так и минусы: гипердиагностика, лечение опухолей, которые никогда не перерастут в заболевание с клиническими проявлениями. Что дает ранняя диагностика и какие методики целесообразны? На первый взгляд эти вопросы кажут-

ся простыми, но споры вокруг них продолжают. Немецкие коллеги рассказали об исследовании HAROW, которое с 2008 г. проводит фонд «Здоровье мужчин». Данная работа поможет определить точные критерии: когда при выявлении рака предстательной железы следует сразу начинать лечение, а когда (если речь идет о медленно растущей опухоли) можно применить выжидательную тактику или метод активного наблюдения.

Ранняя диагностика в онкологии имеет принципиальное значение, но не менее важно для достижения наилучших результатов тесное взаимодействие представителей различных специальностей. Именно поэтому на симпозиум были приглашены не только урологи, но и химиотерапевты, радиологи, патоморфологи. Такие междисциплинарные встречи необходимы для укрепления связей в профессиональной среде.

Организаторы симпозиума: Департамент здравоохранения г. Москвы, кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, ГКБ им. С.П. Боткина, немецкий фонд «Мужское здоровье», Союз центров Германии по лечению заболеваний предстательной железы.

С докладами выступили руководитель Департамента здравоохранения г. Москвы А.П. Сельцовский, член-корр. РАМН проф. О.Б. Лоран, проф. Е.И. Велиев (кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, Москва), проф. П. Альтхаус (Евангелическая больница, Берлин), проф. Л. Вайсбах (Фонд мужского здоровья, Берлин), проф. А. Хартманн (Институт патологоанатомии, Эрланген), д-р К. Альбрехт (Клиника лучевой терапии, Нюрнберг), проф. К. Миллер (кафедра урологии Шарите, Берлин), д-р Р. Бергес (Простатацентр, Кельн).

Источник: АБВ-экспо
(официальный организатор симпозиума) 🌐



V конгресс российского общества онкоурологов (РООУ)

Обмен опытом – это важно



6-8 октября 2010 года в Москве прошел V Конгресс Российского общества онкоурологов (РООУ).

Более тысячи онкологов, урологов, химиотерапевтов, радиологов из России, СНГ, Европы, США и Канады собрались для обсуждения наиболее актуальных вопросов онкоурологии, обмена информацией о новейших медицинских технологиях и лекарственных препаратах. Открывали V Конгресс президент Российской академии медицинских наук, генеральный директор Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, академик РАН и РАМН М.И. Давыдов и президент Российского общества онкоурологов, заведующий отделением урологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина д. м. н., проф. В.Б. Матвеев.

М.И. Давыдов вручил памятные награды специалистам, внесшим особый вклад в развитие Российского общества онкоурологов. Наградные плакетки получили ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена, зав. курсом онкоурологии кафедры урологии ФПК медицинских работников РУДН, д. м. н., проф. Б.Я. Алексеев, зав. кафедрой урологии с курсом андрологии Института последипломного медицинского образования Воронежской государственной медицинской академии, главный уролог Воронежской области, д. м. н., проф. В.В. Кузьменко, врач отделения урологии № 1 Владивостокской городской клинической больницы № 2 к. м. н. Г.Н. Алексеева.

Научная программа конгресса затрагивала практически все аспекты современной онкоурологии. Доклады сменялись дискуссиями по спорным вопросам. Нужен ли скрининг рака предстательной железы? Роботические операции при раке простаты: цель оправдывает средства? Последовательная или комбинированная терапия рака почки: «за» и «против». Что предпочтительнее для больных раком предстательной железы группы низкого риска: хирургия, брахитерапия, активное наблюдение?

Существуют ли стандартные подходы к лечению неметастатического рака почки? Когда возможно применение малоинвазивных методов лечения рака почки? Что делать в случае рецидивов в процессе лечения рака мочевого пузыря? Дает ли хирургическое лечение местнораспространенного рака мочевого пузыря шанс на излечение больным с метастазами в лимфатических узлах? Эти и многие другие вопросы сопровождали разбором клинических случаев. Участники заседаний получили возможность обменяться мнениями, получить ответы на вопросы от российских и зарубежных экспертов. По традиции Российское общество онкоурологов представило новые печатные издания. Это «Клинические рекомендации» Европейской ассоциации урологов (2010) – уникальное, впервые переведенное на русский язык в полном объеме руководство по лечению урологических заболеваний, а также карманный «Краткий справочник» Европейской ассоциации урологов – компактное приложение к «Клиническим рекомендациям». Участники конгресса уверены, что рекомендации европейских экспертов, основанные на данных доказательной медицины, могут стать хорошим подспорьем для отечественных специалистов при выборе тактики обследования, терапии и реабилитации пациентов.

Кроме того, для практикующих врачей были подготовлены диски с номограммами – удобный инструмент для наглядного сопоставления различных прогностических факторов при выборе схем лечения больных раком предстательной железы.

В специальном сборнике были выпущены тезисы научных работ. Авторы лучших работ были приглашены для выступления в конкурсной сессии. Победитель конкурса будет награжден поездкой на 26-й Конгресс Европейской урологической ассоциации.

*Источник: АБВ-экспо
(официальный организатор конгресса)*



Medicus medico amicus est*



Историю российской онкологической урологии невозможно представить без имени Бориса Павловича Матвеева – основателя отечественной школы онкоурологии. А продолжил дело отца, сохраняя славную врачебную династию, Всеволод Борисович Матвеев, нынешний президент Российского общества онкоурологов (РООУ). На V конгрессе РООУ, проходившем 6–8 октября 2010 года в Москве, мы встретились с Всеволодом Борисовичем, который поведал нам о новейших тенденциях и перспективах этой отрасли.

*Врач врачу друг (помощник)



V конгресс Российского общества онкоурологов (РООУ)

– Всеволод Борисович, хочется отметить хорошую организацию мероприятия. Чем, на ваш взгляд, данный конгресс отличается от предыдущих?

– Думаю, прежде всего содержанием и тематикой. За последнее время произошли очень серьезные изменения в подходах к лечению рака почки (локализованной и метастатической форм), рака предстательной железы (локализованного, метастатического и гормонорезистентного), а также рака мочевого пузыря. Собственно, главной задачей РООУ был и есть оперативный обмен профессиональным опытом. Не секрет, что информация о наиболее современных и актуальных методах лечения не всегда доступна врачам, а особенно – работающим вне крупных специализированных центров. В наше время медицинские технологии развиваются быстро, разрабатываются новые лечебные подходы, многие из них дискуссионны и требуют подробного обсуждения.

– В работе форума принимают участие многие иностранные специалисты. Очевидно, сыграли роль и ваши личные профессиональные контакты, членство в Американской и Европейской урологических ассоциациях, стажировка в Королевском колледже хирургов в Англии?

– Действительно, на V конгрессе присутствует много специалистов из стран СНГ, Европы, из США и Канады. Дело в том, что лечебные подходы европейских и американских специалистов немного отличаются от наших. В чем-то они опережают Россию, в каких-то аспектах мы уже достигли общемирового уровня... Обмен мнениями и опытом очень полезен для специалистов, ведь это позволяет избежать ошибок и неверных выводов, сделанных другими.

Безусловно, мы стремимся поднять уровень отечественной онкоурологии до мировых стандартов. На сегодняшний день многие специалисты из Российского общества онкоурологов являются членами европейских групп, разрабатывающих стандарты для Европы. Мы пытаемся ознакомить с ними как можно больше российских врачей, потому что проверенные практикой медицинские стандарты должны быть едиными для всего мира. Законодателями их являются клиники, имеющие наибольший опыт.

В этом году мы перевели на русский язык сборник «Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2010», охватывающий весь спектр проблем, в частности, онкоурологию. Все участники конгресса и члены Российского общества онкоурологов получили эти материалы, а в дополнение – карманный «Краткий справочник уролога» в качестве компактного приложения к клиническим рекомендациям.

Хочется надеяться, что они станут настольной книгой для каждого практикующего врача, поскольку содержат ответы почти на все существующие в сегодняшней урологии вопросы. Участники конгресса уверены, что рекомендации европейских экспертов, основанные на данных доказательной медицины, могут стать хорошим подспорьем для отечественных специалистов при выборе тактики обследования, терапии и реабилитации пациентов.

Кроме того, для практикующих врачей были подготовлены диски с номограммами – удобный инструмент для наглядного сопоставления различных прогностических факторов при выборе схем лечения больных раком предстательной железы.

Нельзя не отметить и еще одно отличие нынешнего конгресса. Значительно увеличилось число участников – их стало более тысячи. Все активно участвовали в обсуждениях, в интерактивном голосовании.

– О каких-либо организационных выводах уже можно говорить?

– Видимо, надо отметить один важный момент. Сформировалась определенная (и эффективная) система взаимодействия в самой ассоциации: между центральным ее звеном, сосредоточенным в крупных российских онкоцентрах, и нашими представителями в разных регионах и городах. Ежегодному конгрессу предшествуют регулярные региональные конференции, которые проводит РООУ. Дискуссии, проходящие в рамках этих мероприятий, показывают, насколько вырос профессиональный уровень наших врачей. Мы реально ощущаем плоды своей деятельности.

– Можете ли Вы уже что-то сказать о результатах этого конгресса?

– Прежде всего следует отметить, что разработка общих подходов к профилактике, диагностике и лечению онкоурологических заболеваний требует участия врачей различных специальностей – урологов, онкологов, морфологов, радиологов, химиотерапевтов и др. Но столь многопрофильный штат специалистов может позволить себе только очень крупный специализированный центр. Небольшие медицинские учреждения в лучшем случае имеют одного уролога. Я думаю, понятно, как важна для него информация, прозвучавшая в докладах приглашенных нами специалистов. Участники съезда обсуждали наиболее актуальные вопросы онкоурологии, которые еще не освещаются в учебных пособиях, обменивались информацией о новейших медицинских технологиях и лекарственных препаратах. Врачам были представлены методы комбинированного лечения, сложные терапевтические подходы и случаи из практики. Для них не только интересно, но и очень важно обсудить различные проблемы с ведущими специалистами отрасли. В конечном итоге, эти обсуждения способствуют улучшению результатов лечения пациентов во всех медучреждениях,



а не только в крупных онкоцентрах, что, в общем-то, и является главной целью проведения всех наших мероприятий.

– **Всеволод Борисович, программа конгресса была чрезвычайно насыщенной, пожалуйста, расскажите немного о ней для наших читателей.**

– Научная программа конгресса затрагивала практически все аспекты современной онкоурологии. Доклады сменялись дискуссиями по спорным вопросам. Нужен ли скрининг рака предстательной железы? Существуют ли стандартные подходы к лечению неметастатического рака почки? Насколько оправданы роботизированные операции при раке простаты? Эти и многие другие вопросы сопровождалось обсуждением клинических случаев. Участники заседаний получили возможность обменяться мнениями, услышать ответы на свои вопросы от российских и зарубежных экспертов.

– **Медицинская статистика уже не первое десятилетие констатирует неуклонный рост уровня онко-**

логических заболеваний. А какова сейчас общая ситуация с онкологическими заболеваниями?

– К сожалению, ситуация неутешительная. Рост числа онкоурологических патологий наблюдается не только в России, но и во всем мире. В России проблема часто усугубляется еще и отсутствием необходимой технологической базы. Для ранней диагностики онкозаболеваний требуется самое современное лабораторное оборудование, хирургическое лечение также становится все более технологичным. И как бы мы не повышали образовательный ценз наших врачей, если у нас не будет соответствующего медикаментозного и технического обеспечения, мы не сможем лечить наших пациентов в соответствии с требованиями существующих мировых стандартов. К примеру, на этом конгрессе мы обсуждали вопросы роботизированной хирургии (разновидность макроскопической хирургии). Использование современной техники позволяет хирургу в более благоприятных условиях выполнить операцию, что влияет на качество жизни больного в раннем после-

операционном периоде. Понятно, что подобный вариант вмешательства весьма и весьма недешев.

Что касается статистики заболеваемости. На сегодняшний день среди онкологических заболеваний лидирует рак предстательной железы, что связано также и с более ранней его выявляемостью. Надо заметить, что ранние стадии онкозаболевания требуют очень квалифицированного подхода, так как способов лечения очень много – это и различные варианты хирургического вмешательства, лучевая и химиотерапия. Врач должен чрезвычайно грамотно, избирательно подходить к лечению каждого пациента, что, к сожалению, не всегда бывает.

– **Вот, собственно, мы вновь вернулись к целям и задачам РООУ и конгресса.**

– Верно. Мы вносим свою лепту в процесс непрерывного образования наших врачей, и это очень важно, так как медицинская наука и технологии сегодня развиваются с невероятной скоростью. Одним словом, Non progredi est regredi.* *

Беседовала Яна Соловьева

** Не идти вперед значит идти назад.

Справка

Всеволод Борисович Матвеев

Родился в 1967 г. В 1990 г. окончил Первый московский медицинский институт им И.М. Сеченова. В 1994 г. окончил аспирантуру в НИИ Урологии РФ. В 1994–1995 г.г. работал врачом-хирургом отделения хирургической онкоурологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, а в 1995–1997 гг. – хирургом-урологом лондонской больницы Royal Free Hospital, Великобритания. После возвращения в Россию в 1997 г. работает в РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, где в настоящее время занимает должность заведующего отделением урологии.

В 1994 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В 2002 г. получил степень доктора медицинских наук, в 2005 г. стал профессором по специальности «Онкология». Является автором 5 монографий и более 150 публикаций в отечественных и зарубежных журналах.

В.Б. Матвеев – член таких профессиональных организаций, как Московское научное онкологическое общество, Российское общество урологов, Европейская урологическая ассоциация (EAU). С 2007 г. он входит в группу по написанию стандартов лечения ЕАУ. Член Европейской организации по изучению и лечению онкологических заболеваний (ЕОRTC), президент Российского общества онкоурологов, член редколлегии журналов «Онкологический вестник», «Андрология и генитальная хирургия», «Онкоурология», «Вместе против рака».

Благотворительная программа Avon «Вместе против рака груди»

Октябрь – всемирный месяц борьбы против рака груди



В рамках Благотворительной программы Avon «Вместе против рака груди» стартует широкомащтабная информационная кампания, приуроченная к всемирному месяцу борьбы против рака груди – октябрю. Цель кампании – рассказать жительницам России о том, насколько серьезен риск этого заболевания, а также о главном «оружии» против рака груди – регулярных обследованиях у врача. Именно они позволяют выявить заболевание на ранней стадии и сохранить жизнь и здоровье.

В этом году впервые в Москве будут установлены Стелы Женскому Здоровью в виде больших розовых лент. Розовая ленточка является всемирным символом борьбы против рака груди: этот цвет символизирует молодость, спокойствие, женственность и здоровье и призван вдохновить всех, кому пришлось столкнуться с раком груди. Розовые Стелы будут в течение месяца напоминать всем москвичам о том, как важно внимательно относиться к своему здоровью и здоровью близких: мам, бабушек, сестер, подруг.

По всей России будут распространены листовки и плакаты, из которых можно узнать важнейшую информацию о раке груди, а также рекомендации по диагностике и проведению самодиагностики молочных желез. Большая часть листовок и плакатов будет распространена через отделения Почты России, партнера Благотворительной программы Avon «Вместе против рака груди». В течение октября будет распространено более 7 миллионов листовок и более 11 тысяч плакатов.

Особенностью информационной кампании этого года является ее направленность в том числе и на молодую аудиторию. Исследование, проведенное в рамках Благотворительной программы в этом году, показывает, что почти пятая часть (18%) молодых женщин в возрасте 16-30 лет не знают о проблеме рака груди. Несмотря на то, что рак груди намного чаще встречается у женщин после 40 лет, знать факторы риска его возникновения и

методы обследования груди необходимо, поскольку невнимательное отношение к здоровью груди в молодом возрасте может вызвать серьезные проблемы в будущем.

Для привлечения внимания молодой аудитории будут организованы специальные акции: в ВУЗах – обширная информационная кампания, на улицах города – многочисленные флэшмобы, а также активность в социальных сетях.

Дарья Донцова, Посол Благотворительной программы Avon «Вместе против рака груди»: «Благотворительная программа Avon направлена на то, чтобы каждая женщина знала о необходимости обследований груди и имела возможность бесплатно и регулярно их проходить. Я как никто другой понимаю значимость этой работы и стараюсь активно помогать Программе!».

В 1993 году ВОЗ объявила октябрь всемирным месяцем борьбы против рака груди. Традиционно в октябре общественные, государственные и коммерческие структуры объединяются, чтобы внести свой вклад в решение проблемы высокой смертности от рака груди. Многочисленные инициативы направлены на повышение осведомленности о заболевании и о необходимости регулярных обследований, а также на сбор средств на благотворительные проекты, цель которых – сделать современную диагностику молочных желез доступной для женщин.

История берет начало в 1980-х годах. В это время впервые о раке молочных желез заговорили вслух. Этому способствовала бывшая Первая Леди США Бетти Форд, которая публично рассказала о своей борьбе против рака груди, выступив вместе со своей дочерью Сьюзан в телевизионном шоу и призвав всех женщин проходить диагностику груди вовремя. В этом месяце проводится множество мероприятий – благотворительные концерты, модные показы, ужины, а также аукционы, конференции, тренинги и многое другое.

Источник: Благотворительная программа AVON
«Вместе против рака груди»



Науку – в жизнь



В конце октября в Москве прошла VII Российская конференция «Злокачественные лимфомы». Отечественные и зарубежные специалисты-онкогематологи обсуждали проблемы диагностики и лечения злокачественных лимфом, обеспечения доступности достижений современной мировой науки врачам и пациентам, обменивались опытом. О работе форума и проблемах этой области онкологии рассказывает нашему корреспонденту председатель конференции, член-корреспондент РАМН, профессор И.В. Поддубная.

– Ирина Владимировна, прошел год с прошедшей конференции. Чем он был интересен и знаменателен?

– Вы видите, как плодотворно расширяются наши связи, начинают реализовываться новые проекты. Год был непростым, но его итоги зримы. Главное наше достижение – создание Общества онкогематологов России.

Еще одно, хочется надеяться, заметное событие – это первое заседание Интерактивного форума экспертов по вопросам диагностики и лечения лимфо-пролиферативных заболеваний – ЛимФорума (апрель 2010). Мы хотели создать универсальную площадку для профессионального диалога врачей-клиницистов, специализирующихся на лечении лимфо-пролиферативных заболеваний, с ведущими научными экспертами в этой области. На наш взгляд, именно интерактивная дискуссия позволит выстроить эффективное взаимодействие между гематологами и морфологами и наладить непрерывный процесс обмена опытом. Ведь у врачей всегда много конкретных вопросов, а обсуждение клинических случаев с коллегами позволяет понять точность определения диагноза, выбрать оптимальный метод лечения и прокомментировать сложные моменты. Такой формат мероприятия очень продуктивен. В работе прошедшего ЛимФорума участвовала профессор Ева Кимби, руководитель клиники гематологии Королевского университета (Стокгольм, Швеция). Мы рассматривали сложные клинические случаи и делились опытом.

– Вот уже в седьмой раз в России проходит Российская конференция «Злокачественные лимфомы». Разрешите поздравить Вас с

прекрасной организацией этого мероприятия. Высокий уровень проведения конференции отметили все участники, и это, несомненно, во многом Ваша личная заслуга. Трудно не отметить, что формат конференции значительно изменился. С чем это связано? Что нового и интересного было на форуме?

– Действительно, ежегодная встреча гематологов и онкологов-химиотерапевтов нашей страны с мировыми лидерами в области онкогематологии стала хорошей традицией! Мы в седьмой раз собрались обсудить самые острые проблемы диагностики и лечения злокачественных лимфом, узнать мнение зарубежных коллег, поделиться собственным опытом и определить пути развития совместных проектов. В этом году в нашей конференции приняли участие ведущие специалисты из США, Германии и Франции – профессора Карло Кроче, Матиас Руммель, Михаэль Халлек, Джеффри Кроуфорд и доктор Гильюм Картрон.

А изменить место и формат проведения конференции потребовал растущий из года в год интерес к нашей конференции и разнообразие форм общения. Было получено большое количество материалов для постерной сессии, подготовлена интересная информация по анализу практической помощи больным неходжкинскими лимфомами (НХЛ) в Российской Федерации. Полезным оказалось и обсуждение первого опыта работы с Российским регистром онкогематологических больных.

– Судя по солидному составу организаторов и участников конференции «Злокачественные лимфомы» – Российская медицинская академия последиплом-



VII Российская конференция «Злокачественные лимфомы»

ного образования, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН и Евразийская онкологическая программа – по обилию научных публикаций, эти формы онкологических заболеваний являются сегодня чрезвычайно актуальными?

– Злокачественные лимфомы относятся к тем немногочисленным формам опухолей, заболеваемость которыми во всем мире неуклонно увеличивается. Около 10 000 новых случаев лимфом ежегодно диагностируется в России (это 4% всех злокачественных опухолей). Неизменную тенденцию к росту в последние годы имеет заболеваемость НХЛ – она выше в развитых странах, где за последние 20 лет увеличилась более чем на 50%. В России НХЛ сегодня составляют половину от всех злокачественных новообразований лимфатической и кровяной ткани. Среди злокачественных новообразований неходжкинские злокачественные лимфомы (НЗЛ) занимают пятое место по частоте после рака молочной железы, предстательной железы, легкого и толстой кишки. Среди злокачественных лимфом 51,9% представлен НХЛ, 28,4% – лимфомой Ходжкина и 19,7% составляют множественная миелома. Лечение больных с данной группой нозологии продолжает оставаться серьезной медицинской и социальной проблемой. Интерес к этим проблемам абсолютно понятен, актуальность онкологической патологии давно является приоритетной и, увы, будет оставаться таковой еще долгие годы. Мы, медики, не в силах повлиять на уровень заболеваемости, но сегодня можем реально менять ситуацию – уменьшать смертность от этой патологии, эффективно и своевременно применяя современные диагностические возможности и лечение с использованием инновационных онкологических препаратов.

– Ирина Владимировна, вот о лекарственной терапии можно чуть подробнее, тем более что Вы – общепризнанный специалист в области проведения фармакоэкономических исследований онкопрепаратов.

– Лекарственная терапия в онкологии сегодня – метод высокоэффективный и перспективный, это – весьма серьезный арсенал помощи больным. В последние годы расширение ее возможностей происходит за счет совершенствования стандартных методик и создания принципиально новых по механизму действия противоопухолевых агентов. А правильное ее использование с другими традиционными методами (хирургическим, лучевым) создает реальную возможность помощи онкологическим больным.

Современная онкология, как никакая другая отрасль медицины, зависит от достижений в биотехнологии, геномной инженерии. И если онкология – наиболее наукоемкая сфера медицины, то в ней выделяется направление, которое требует от специалистов еще более уникальной подготовки для применения самых инновационных технологий. Это направление – онкогематология. Оттого, насколько быстро новые препараты окажутся в распоряжении врача, зависит не только качество лечения, но сама жизнь человека.

В нашем сегменте все меняется чрезвычайно быстро: возникают новые схемы и методики, появление новых препаратов требует изменения принятых стандартов лечения. Нынешний уровень биотехнологий требует от профессионала-онкогематолога постоянного обучения. Он обязан следить за огромным количеством новых научных разработок, литературы по лекарственным средствам, экспериментальных исследований. Как тут без непрерывного повышения профессионального уровня? Наши конференции, хочется надеяться, в этом помогают.

– Участники конференции положительно отзывались о таком рассмотренном на конференции направлении, как биотерапевтические препараты, об особенностях механизма их действия (принципиально отличающегося от традиционной химиотерапии), так называемого таргетного...

– Действительно, применение современных лекарственных средств позволяет сегодня не просто вершить чудеса, а делает онкологию грамотной и гуманной. Более того, она дает шанс, позволяет надеяться даже в, казалось бы, самых фатальных случаях. Успехи химиотерапии последних лет как раз связаны с появлением биотерапевтических препаратов и новых методик лечения ими. Используя новые методы диагностики и лечения, в частности моноклональные антитела, удалось увеличить общую выживаемость при злокачественных лимфомах, чего не удавалось добиться в течение последних 40 лет.

– Трудно не обратить внимание на очень серьезное представительство авторитетных и титулованных зарубежных ученых на нынешней конференции. На какие выступления обратили особое внимание российские коллеги? И не планируется ли переход вашего научного форума в новый статус, международный?

– Начать надо с Карло Кроче, который вместе со мной председательствовал на конференции. Он – директор Института генетики Университета Огайо, руководитель отделов генетики опухолей человека, молекулярной вирусологии, иммунологии и медицинской генетики. Профессор Кроче известен во всем мире своими выдающимися исследованиями в области генетики и генетических механизмов возникновения опухолей. Ему принадлежит целая серия ключевых открытий в области онкогенеза, в особенности в онкогематологии.



Так, им был идентифицирован ген MYC, перестраивающийся в локус генов иммуноглобулинов при транслокациях, характерных для лимфомы Беркитта. Ему принадлежит честь открытия роли гена ALL1 в патогенезе острых лейкозов, гена TCL1 в патогенезе Т-клеточных лейкозов. Его группой был клонирован и охарактеризован ген BCL2, ключевой регулятор апоптоза, участвующий в патогенезе фолликулярной лимфомы, а также установлена роль микроРНК в патогенезе многих форм гематологических опухолей. Группой профессора Кроче были охарактеризованы ранние онкогенные события, происходящие при развитии рака легкого, назофарингеальной карциномы, опухолей головы и шеи, рака пищевода, желудка, молочной железы. Многие фундаментальные открытия профессора Кроче лежат в основе хорошо разработанных методов диагностики и мониторинга терапии, а также рационального целенаправленного поиска новых таргетных лекарственных препаратов. Конечно же, его доклады «Патогенез В-клеточных лимфом» и «Роль микро-РНК miR-15 и miR-16 в патогенезе В-ХЛЛ» на нашей конференции вызвали большой интерес у российских специалистов.

Безусловно, актуальным был и доклад профессора Матиаса Руммеля «Новые режимы в лечении индолентных НХЛ». Профессор Руммель – руководитель Клиники гематологии и медицинской онкологии в госпитале университета Justus-Liebig, Gießen в Германии. В настоящее время он возглавляет научную группу по изучению индолентных лимфом (Study Group Lymphomas – StIL), а также является главным исследователем в нескольких клинических протоколах. Профессор Руммель – руководитель сравнительного исследования комбинации бендамустина и ритуксимаба (BR) с режимом R-СНОР у больных с индолентными лимфомами. Хочется отметить и выступление директора Клиники внутренних болезней Кельнского университета профессора Михаэля Халлека «Современное лечение В-ХЛЛ». Нашим специалистам хорошо известны работы основанной им Немецкой группы по изучению хронического лимфолейкоза, являющейся безусловным лидером в клинических исследованиях этого заболевания. Что касается нового статуса конференции... Такое количество зарубежных светил связано прежде всего с тем, что бурное развитие теоретических и прикладных аспектов онкогенетики ставит

перед здравоохранением и врачами ряд важнейших проблем. Научные достижения в рамках онкологии, генетики и молекулярной биологии заставляют регулярно пересматривать с новых позиций уже установившиеся подходы, реорганизовывать нашу работу и постоянно обновлять знания. Сегодня как никогда необходима теснейшая связь науки и практики. Тем более что развивающиеся биотехнологии превращают самые отвлеченные научные исследования в генноинженерные продукты (диагностикумы, лечебные препараты), открывают невиданные возможности для их практического приложения. Новые биотехнологии уже сегодня дают больше шансов на продление активных лет жизни онкологическим больным, а в будущем... Можно надеяться на самое лучшее, ведь терапия онкологических заболеваний (трудная и длительная работа) уже сегодня убедительно демонстрируют возможность успешного лечения пациентов – онкологические заболевания становятся хроническими! Нам есть к чему стремиться – по данным онкологических ассоциаций Европы и США, с 1995 года смертность населения развитых стран от онкологических заболеваний снизилась на 30%.

Беседовала Н. Токарева 🌻

Справка

Ирина Владимировна Поддубная

Заведующая кафедрой онкологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ на базе Российского онкологического научного центра им. академика Н.Н. Блохина РАМН, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор.

Ирина Владимировна – один из крупнейших ученых, координирующих в стране научные исследования в области злокачественных лимфом. Помимо этого, И.В. Поддубная принимает активнейшее участие в повышении профессионального уровня российских онкологов.

В 2005 году Ирина Владимировна Поддубная избрана членом-корреспондентом РАМН отделения клинической медицины по специальности «Онкогематология».



17 ноября 2010 года с 9:00 до 18:00 по адресу:
г. Самара, ул. Алексея Толстого, 99, отель «Холидей Инн Самара»,
Большой банкетный зал (2-й этаж) состоится
Региональная научно-практическая конференция
в рамках медицинского форума «Здоровье России»

Организаторы:

- Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области
- ФУВ ГУ МОНИКИ

Мероприятие освещает: случаи из практики по опухолевидным заболеваниям кожи; диагностические и лечебные технологии в дерматоонкологии и дерматовенерологии; междисциплинарную интеграцию; вопросы реабилитации.

09.00 – 09.30	Регистрация слушателей
	Открытие конференции. Вступительное слово
09:30 – 09:45	С. И. Кузнецов – руководитель управления организации медицинской помощи взрослому населению министерства здравоохранения и социального развития Самарской области «Отдельные итоги и решения XI всероссийского съезда дерматовенерологов, прошедшего в Екатеринбурге с 09 по 12 ноября 2010 года»
09:40 – 09:55	Е. В. Орлов – д. м. н., проф., зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава» И.Г. Шакуров – д. м. н., проф., главный внештатный специалист, дерматовенеролог и косметолог МЗ и СР Самарской области, главный врач ГУЗ «Самарский областной кожно-венерологический диспансер»
09.45 – 10.05	«Статистика по раку наружной локализации. Случаи из практики по опухолевидным заболеваниям кожи» Е. В. Орлов – д. м. н., проф., зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава» «Меланоцитарные невусы опухоли кожи»
10:05 – 10:55	В. А. Молочков – д. м. н., проф., заслуженный деятель науки, зав. кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ МОНИКИ, главный дерматовенеролог МО, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФППО ММА им. И.А. Сеченова, г. Москва «Ошибки в диагностике злокачественных новообразований кожи»
10:25-10:55	В.И. Письменный – к. м. н., зав. онкологическим отделением «Опухоли головы, шеи» Самарского областного клинического диагностического центра, доцент кафедры стоматологии института последипломного образования ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», член проблемной комиссии по изучению опухолей головы и шеи Научного совета по «Злокачественным новообразованиям» РАМН и МЗ и СР РФ, г. Самара «Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований кожи»
10:55 – 11:20	М.Л. Гельфонд – д. м. н., проф., хирург-онколог, специалист по лазерной онкодерматологии ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития, г. Санкт-Петербург
11:20 – 11:40	«Лекарственное лечение диссеминированной меланомы» И.А. Королева – д. м. н., зав. химиотерапевтическим отделением Самарского областного клинического диагностического центра, г. Самара
11:40 – 12:30	«Комплексное лечение меланомы» А.С. Барчук – проф., заслуженный врач России, главный онколог Северо-Западного округа и Петербурга, г. Санкт-Петербург
12:30 – 13:00	Перерыв на кофе-брейк
	Телеконференция с мастер-классом по дерматоскопическим исследованиям. Тема: «Новое в диагностике новообразований кожи»
13:00 – 14:30	А.Ю. Сергеев – д.м.н., проф., член-корреспондент РАЕН, заместитель директора Института аллергологии и клинической иммунологии, председатель Межрегионального общества теледерматологии, г. Москва «ИППП и репродуктивное здоровье» М.А. Гомберг – д. м. н., проф. кафедры кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета «Опухоли кожи, ассоциированные с ВПЧ»
14:30-17:40	В.А. Молочков – заслуженный деятель науки, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ МОНИКИ, главный дерматовенеролог Московской области, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФППО ММА им. И.А. Сеченова. «Возможности протеолитических энзимов в диагностике и терапии ИППП» Г.Ю. Кнорринг – к. м. н., кафедра терапии и клинической фармакологии Медицинской академии последипломного Образования, Санкт-Петербург
17:40 – 18:00	Подведение итогов конференции



Всем слушателям конференции предоставляется СЕРТИФИКАТ УЧАСТНИКА.

Дополнительная информация по телефонам: (495) 234 07 34, (916) 654 77 40

Материалы конференции будут опубликованы в следующем номере.

Генеральный спонсор:
«Янссен Фармацевтика НВ»



Недооцененный витамин



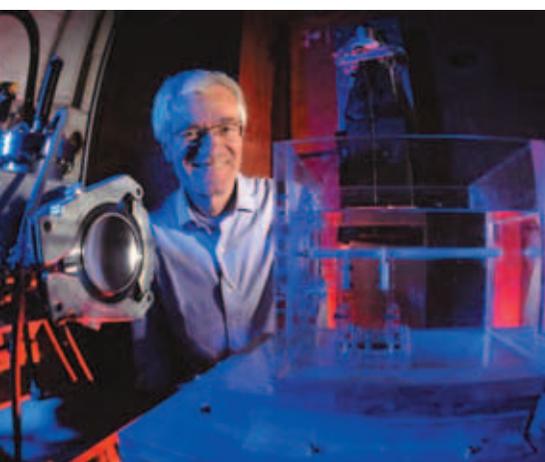
Давно известно: дефицит витамина D в организме - фактор риска развития рахита. Однако последние данные ученых говорят о явной недооценке врачами его роли в этиологии и других заболеваний. Ученые из Оксфордского университета (University of Oxford) использовали новый способ секвенирования ДНК и создали полную карту взаимодействия рецептора витамина D с геномом человека. Рецептор витамина D - транскрипционный фактор, который активируется при поступлении витамина D и после этого вступает во взаимодействие с ДНК, изменяя спектр белков, синтезируемых в клетке.

Учеными обнаружено 2 776 участков взаимодействия этого рецептора с ДНК. Чаще всего участки располагаются рядом с генами, отвечающими за предрасположенность к развитию таких аутоиммунных заболеваний, как рассеянный склероз, болезнь Крона, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, сахарный диабет I типа деменции, а также к некоторым видам рака, например, хроническому лимфолейкозу, раку толстой кишки.

По данным исследования, витамин D оказывает выраженное воздействие на работу 229 генов человека.

Источник: *cbio.ru*

Терапия антиматерией



Известно, что различные ионизирующие излучения, которые используются в онкологии, не только успешно разрушают опухоль, но и «бьют» по здоровым тканям. Ученые предложили вместо ионизирующих частиц использовать их антиподы - античастицы.

Проект ACE (Antiproton Cell Experiment - «антипротонный клеточный эксперимент») Европейской организации по ядерным исследованиям (CERN) - первый эксперимент в области воздействия антипротонов на живую ткань.

В ходе исследований учеными сравнивалось влияние протонных и анти-

протонных пучков на живые клетки хомяка, взвешенные в желатине. Результаты научных опытов прокомментировал Михаэль Хольцшайтер (Michael Holzschetter), организатор ACE: «Чтобы получить одинаковое число разрушенных клеток, антипротонов требуется в четыре раза меньше, чем протонов. Благодаря этому можно существенно сократить повреждения на пути пучка в ткани, что является особенно ценным при лечении раковых опухолей».

Работа с антиматерией продолжается. Сейчас исследователи воздействуют на клетки, находящиеся на относительно большой глубине (до 15 см).

Источник: *medicusamicus.com*

Аспирин на защите кишечника



Ежедневная таблетка аспирина (или другого нестероидного противовоспалительного препарата) существенно снижает вероятность развития рака кишечника. К такому выводу пришли авторы нового исследования из университета Эдинбурга (University of Edinburgh).

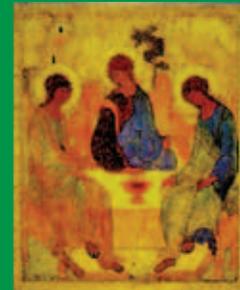
Шотландские ученые изучали действие аспирина на шести тысячах человек (2279 - рак кишечника, а остальные - здоровые). Статистика показала: прием всего одной таблетки аспирина в день (75 мг) на протяжении года снижает вероятность развития онкозаболевания на 22%.

Регулярный прием препарата в этой дозировке в течение пяти лет снижает риск заболевания раком кишечника уже на 30%. Это исследование весьма напоминает работу, проведенную итальянскими учеными несколько лет назад, в которой доказывалось, что регулярное употребление аспирина снижает риск рака (горла и пищевода) - однако только исследование шотландских специалистов определило точную дозировку и сроки приема лекарства для регистрируемого эффекта (предупредив о возможных побочных эффектах, особенно у пожилых людей - микрокровоотечениях).

Источник: *membrana.ru*



XVIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



11–15 апреля 2011 года г. Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Хронические неинфекционные заболевания человека: профилактика, лечение, мониторинг, стратегии сокращения факторов риска ■ Первичная медико-социальная помощь: пути совершенствования ■ Медицинская этика, деонтология, мораль современного врачебного сообщества ■ Стратегия и тактика лечения основных заболеваний человека с позиций доказательной медицины ■ Инновационные технологии профилактики и оказания медицинской помощи детям ■ Новые технологии диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Актуальные вопросы неврологии и психиатрии ■ Эндокринологические заболевания в акушерско-гинекологической практике ■ Безопасность применения лекарственных средств ■ Информационные технологии в медицине

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Артериальная гипертония
- Гастроэнтерология
- Пульмонология
- Неврология
- Ревматология
- Эндокринология (сахарный диабет)
- Онкология
- Гематология (клиническая гемостазиология)
- Неонатология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Педиатрия (кардиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология
- Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Лечение основных заболеваний человека»

В рамках Конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XII выпуск).

<i>Прием документов</i>	<i>Дата начала</i>	<i>Дата окончания</i>
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 10	30. 12. 10
Тезисы	01. 09. 10	15. 12. 10
Конкурсные работы	01. 09. 10	18. 01. 11
Регистрационные карты	01. 09. 10	05. 04. 11
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 10	11. 03. 11

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН. Хирургическое
отделение опухолей
печени и поджелудочной
железы

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Проф. Ю.И. Патютко, д. м. н. И.В. Сагайдак, к. м. н. А.Д. Гахраманов

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу новообразований из нейроэндокринных клеток, локализующихся в различных органах и тканях организма. Данная опухоль положительна к маркерам хромогранину А и синаптофизину при иммуногистохимическом исследовании, способна вырабатывать различные гормоны и биогенные амины, что проявляется разнообразными клиническими синдромами. Общая 5-летняя выживаемость больных с НЭО независимо от локализации опухоли составляет 67,2 - 82%.

Эпидемиология

НЭО встречаются редко и составляют 0,5-1% от всех злокачественных опухолей человека. Большинство исследователей отмечают увеличение частоты заболеваемости за последние 30 лет, с ежегодным приростом заболеваемости на 3%. Наиболее частой локализацией НЭО является желудочно-кишечный тракт

(ЖКТ) (73%) и бронхо-легочная система (25%). Среди всех злокачественных опухолей гастроэнтеропанкреатической зоны доля НЭО составляет 2% [1]. В пределах ЖКТ большинство опухолей локализуется в тонкой кишке (28,7%), червеобразном отростке (18,9%) и прямой кишке (12,6%). Ежегодная частота возникновения НЭО поджелудочной железы колеблется от 3 до 10 случаев на 1 000 000 населения. Инсулинома – наиболее распространенная функционирующая НЭО поджелудочной железы (заболеваемость составляет 1-6 случаев на 1 000 000 населения). Заболеваемость НЭО у мужчин выше, чем у женщин (соотношение 2,6:1,8) [1]. Наиболее часто болезнь диагностируют у пациентов в возрасте от 50 до 60 лет [2].

Этиология и патогенез

Молекулярные основы патогенеза НЭО недостаточно изучены. Зачастую возникновение НЭО носит спорадический характер, реже (в 10% случаев) опухоль может быть ассоциирована с генетическими синдромами: множественная эндокринная неоплазия I типа (МЭН I или синдром Вернера), синдром Гиппеля-Линдау, нейрофиброматоз I типа (NF-I, болезнь Реклингхаузена) и туберозный склероз (TSC). Дальнейшее изучение этих синдромов может во многом объяснить и механизмы патогенеза НЭО [5].

Клиника, диагностика и классификация

В клинической практике принято разделять НЭО на гормонально активные (функционирующие) и гормонально неактивные (нефункционирующие). В большинстве случаев (68–90%) диагностируются гормонально неактивные опухоли поджелудочной железы [6]. Как правило, клинические проявления при НЭО отсутствуют до возникновения осложнений или могут быть очень разнообразными, что обусловлено способностью опухолей секретировать различные биологически активные пептиды. Поэтому ранняя диагностика первичной опухоли и метастазов у данного контингента больных затруднена.

В диагностике НЭО применяется эндоскопия в сочетании с эндоскопией, УЗИ, РКТ, МРТ и сцинтиграфией рецепторов соматостатина. Широкое распространение этих методов значительно облегчило диагностику данных новообразований, что может объяснить рост заболеваемости в последние годы. В диагностике НЭО большое значение имеет также изучение секретируемых ими пептидов, что делает данную группу заболеваний еще более гетерогенной (инсулинома, гастринома, глюкагонома, соматостатинома, ВИПома, нейротензинома и др.). Хромогранин А (ХГ-А) – вещество, секретируемое всеми нейроэндокринными



Таблица № 1. НЭО поджелудочной железы в классификации ВОЗ

1.	Высокодифференцированные эндокринные опухоли (WDET)
	Благоприятное течение
	Опухоль ограничена поджелудочной железой, размером менее 2 см, не более 2 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении, индекс Ki 67 позитивных клеток ≤ 2%, отсутствие сосудистой и периневральной инвазии.
	Неясное течение
	Опухоль ограничена поджелудочной железой и характеризуется одним или более из нижеперечисленных признаков: максимальный размер не менее 2 см в наибольшем измерении, более 2 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении, индекс Ki67-позитивных клеток более 2%, наличие сосудистой и периневральной инвазии.
2.	Высокодифференцированные эндокринные карциномы (WDEC)
	Низкая степень злокачественности
	Значительная местная распространенность опухоли и/или наличие метастазов
3.	Низкодифференцированные эндокринные карциномы (PDEC)
	Высокая степень злокачественности
	Более 10 митозов в поле зрения при большом увеличении

Таблица № 2. Рекомендации по TNM-стадированию и классификации НЭО поджелудочной железы

T – оценка первичной опухоли
 Tx первичная опухоль не оценена
 T0 первичная опухоль не определена
 T1 первичная опухоль ограничена поджелудочной железой, размер менее 2 см
 T2 первичная опухоль ограничена поджелудочной железой, размер 2-4 см
 T3 первичная опухоль ограничена поджелудочной железой, размер более 4 см, или врастает в двенадцатиперстную кишку, желчный проток
 T4 первичная опухоль врастает в соседние органы (желудок, надпочечник, селезенка, ободочная кишка) или магистральные сосуды (чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия)

При множественном поражении органов для любого значения критерия T необходимо дописывать m

N – оценка поражения регионарных лимфатических узлов
 Nx не достаточно данных для оценки
 N0 регионарные лимфатические узлы не поражены
 N1 регионарные лимфатические узлы поражены

M – отдаленные метастазы
 Mx недостаточно данных для оценки
 M0 не определяются отдаленные метастазы
 M1 определяются отдаленные метастазы

Стадия	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
IIIb	T1,2,3,4	N1	M0
IV	T1,2,3,4	N0,1	M1

Степень злокачественности	Количество митозов	Индекс Ki 67 (%)
1	< 2	≤ 2
2	2-20	3-20
3	> 20	> 20

клетками – служит ранним маркером НЭО органов, развившихся из клеток-производных передней и задней кишки. Самые высокие концентрации ХГ-А выявляются в метастатических опухолях из первичной средней кишки, и коррелируют с величиной опухолевой массы [3].

ВОЗ значительно усовершенствовала классификацию НЭО, которая в настоящее время учитывает локализацию, размер опухоли, врастание

в кровеносные сосуды и нервные стволы, пролиферативную активность, гистологическую дифференцировку и наличие метастазов. Данная классификация основана на биологической и морфологической гетерогенности НЭО; унифицирована терминология и выделены группы опухолей с разным прогнозом: высокодифференцированные НЭО – доброкачественный характер или неопределенный потенциал злокачественности; высокодиффе-

ренцированные нейроэндокринные карциномы – низкая степень злокачественности; низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы – высокая степень злокачественности [4] (табл. № 1).

В 2006 и 2007 гг. была усовершенствована TNM-классификация данного заболевания. В настоящее время НЭО классифицируются по критериям ВОЗ, а также классификации TNM редакции 2007 г. [16] (табл. 2).

Лечение

Единственным радикальным методом терапии НЭО ЖКТ и поджелудочной железы является хирургическое лечение [17]. Объем и методика хирургического вмешательства при НЭО поджелудочной железы зависят от гистологического типа и величины опухоли, её локализации, поражения лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов опухоли.

Эффект химиотерапии при лечении НЭО невысокий и кратковременный.

Некоторые исследователи, подчеркивая гиперваскулярный характер опухоли и метастазов, указывают на возможность использования химиоэмболизации в качестве метода выбора для лечения неоперабельных метастазов в печени.

Лечение НЭО поджелудочной железы требует мультидисциплинарного подхода. Тактика основывается на функциональной оценке опухоли, локализации первичного очага, оценке состояния лимфатических узлов, отдаленных метастазов, наличия генетических изменений и гистологического результата.

Паллиативная помощь заключается в контроле гормональных синдромов, локальной или системной циторедуктивной терапии (радиочастотная абляция (РЧА), криохирургия, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), системная химиотерапия и радионуклидная рецепторная терапия (РРТ)).

На конференции ENETS (Европейская Ассоциация по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей) в 2006 году были разработаны минимально необходимые диагностические и лечебные мероприятия при НЭО поджелудочной железы [9, 10, 12, 18, 19].

Инсулинома

Наиболее часто встречающаяся гормонально активная НЭО поджелудочной железы, часто носит доброкачественный характер (около 90%) [36]. Энуклеация инсулиномы возможна при локализации опухоли максимальным размером менее 2 см в головке поджелудочной железы без во-

влечения протока. При иной локализации опухоли необходимо выполнение дистальной резекции поджелудочной железы. В случае единичной, поверхностной локализации опухоли возможна лапароскопическая операция [20]. Некоторые авторы рекомендуют при МЭН-1-синдроме выполнять энуклеацию опухоли из головки и одновременно дистальную резекцию поджелудочной железы для профилактики возникновения МЭН-1-ассоциированных опухолей [39]. Необходимость выполнения спленэктомии при хирургическом вмешательстве по поводу инсулиномы поджелудочной железы максимальным размером 2 см у пациентов с МЭН-1 остается спорной [11].

При размере опухоли более 2 см рекомендовано выполнение панкреатодуоденальных резекций или дистальных субтотальных резекций с адекватной лимфаденэктомией и спленэктомией в зависимости от показаний. При выявлении резектабельных метастазов в печени целесообразно хирургическое лечение. При нерезектабельных метастазах печени и наличии внепеченочных метастазов с целью увеличения продолжительности жизни пациентов рекомендуется проведение циторедуктивных вмешательств с применением РЧА, криохирургии, ТАХЭ, системной химиотерапии с доксорубицином и стрептозотцином [18, 21].

Симптоматическое лечение гипогликемического синдрома предполагает диету, богатую глюкозой, и медикаментозное лечение (диазоксид, верапамил, дифенилгидантрон, глюкокортикоиды). При положительном результате скинтиграфии с соматостатиновыми рецепторами лечение аналогами соматостатина может быть также эффективно [18].

Гастронома

Секреторная диарея, пептические (множественные, рецидивирующие, не поддающиеся лекарственному лечению) желудочные и тонкокишечные язвы, гипертрофия складок желудка, эзофагит, гиперкальциемия – эти симптомы

позволяют заподозрить синдром Золлингера–Эллисона (СЗЭ) [22]. Согласно рекомендации ENETS, биохимическая диагностика гастриномы основывается на оценке уровня сывороточного гастрина и измерении рН натошак через неделю после начала приема блокаторов протонной помпы. У пациентов с СЗЭ необходимо оценивать уровень паратгормона, кальция натошак и пролактина, что может помочь в диагностике МЭН-1-синдрома. У 5-15% пациентов с СЗЭ развиваются дополнительные гормональные нарушения (например, эктопический синдром Кушинга), что ассоциируется с худшими отдаленными результатами выживаемости [12]. Для выявления локализации опухоли используются эндоскопические методы, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), сканиграфия рецепторов соматостатина (СРС), по возможности позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{67}Ga ($^{67}\text{Ga-DOATOC}$). При недостаточной информативности этих мероприятий возможно выполнение эндоскопического УЗКТ или селективной ангиографии со стимуляцией секреции и взятием крови из воротной вены для анализа. Выявление метастазов в печени у больных гастриномой с высокой долей вероятности предполагает наличие метастазов в костях [39]. В финале диагностических процедур выполняется интраоперационное ультразвуковое исследование поджелудочной железы, дуоденоскопия. Лапароскопические операции не позволяют в полном объеме завершить диагностические манипуляции и поэтому не рекомендуются у больных с гастриномами [39].

Основной метод лечения гастриномы – хирургический. При малых размерах опухоли (до 2 см) рекомендуется энуклеация опухоли из головки поджелудочной железы либо иссечение при дуоденальной локализации опухоли [12]. Поскольку в 60-90% случаев гастриномы являются злокачественными новообразованиями, нерадикальный подход не оправдан. При гистологическом



подтверждении злокачественной гастриномы после нерадикальной операции рекомендуется повторная радикальная резекция.

Дистальная резекция поджелудочной железы выполняется крайне редко при локализации опухоли в теле или хвосте поджелудочной железы. Наиболее часто гастриномы локализуются в «гастриномном треугольнике», образованном головкой поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишкой и связкой Трейтца [23]. Лимфаденэктомия должна выполняться всегда в связи с тем, что возможна первичная локализация опухоли в лимфатическом узле [12]. У пациентов молодого возраста с нерезектабельными метастазами в печень возможно выполнение трансплантации печени [24].

В настоящее время перспективы хирургического лечения пациентов с синдромами МЭН-1 и Золлингера-Эллисона остаются дискуссионными. Для профилактики метастазов в печень и увеличения продолжительности жизни у некоторых групп больных оправдано проведение радикального хирургического вмешательства – гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) – на ранней стадии [25, 26]. В противоположность вышесказанному ENETS рекомендует иссечение новообразования более 2 см у больных МЭН-1-гастриномами, поскольку есть данные, подтверждающие хорошие результаты такой тактики лечения опухолей маленьких размеров [12, 13].

Лекарственное лечение гиперсекреции у пациентов с СЗЭ блокаторами протонной помпы имеет успех в 98% случаев [39]. Следовательно, продолжительность жизни больного определяется не гормональной активностью, а объемными эффектами опухоли. В лечении диссеминированной болезни рекомендовано циторедуктивное хирургическое вмешательство (при возможности удаления более 90% опухолевой ткани). Также возможно применение РЧА/ТАХЭ метастазов опухоли в печени [27, 28]. Системная химиотерапия включает комбинацию доксорубина, стрептозотоцина и 5-фторурацила (5-ФУ) [29].

Редко встречающиеся функционирующие НЭО поджелудочной железы

Проявления специфических клинических симптомов и синдромов зависят от уровня продуцируемых опухолью специфических гормонов. Для морфологического подтверждения диагноза следует проводить иммуногистохимический анализ с хромогранином А и нейрон-специфической энолазой. Сцинтиграфия рецепторов соматостатина и ПЭТ должны быть использованы для оценки рецепторного статуса и выявления первичного очага. Для уточнения распространенности опухоли дополнительно используются УЗИ с контрастным усилением, РКТ, МРТ [10].

Хирургическое лечение рекомендуется выполнять при НЭО ПЖ и отсутствии отдаленных метастазов или наличии резектабельных метастазов в печени. При подозрении на злокачественную опухоль необходимо выполнять лимфодиссекцию [39]. Как правило, хирургическому этапу лечения должна предшествовать симптоматическая коррекция гормональной гиперсекреции. В периоперационном периоде рекомендовано использование аналогов соматостатина для исключения гормональных кризов.

Проведение паллиативного хирургического вмешательства с целью контроля уровня гормонов оправдано, если более 90% опухолевой ткани может быть удалено [10]. Трансплантацию печени можно рассматривать как вариант лечения в тех случаях, когда нет внепеченочных проявлений болезни, не выполнима резекция печени, а существующие симптомы представляют угрозу для жизни и не поддаются коррекции другими методами лечения [10]. В качестве паллиативной помощи также могут быть использованы локальные методы циторедукции: ТАХЭ, РЧА, криотерапия.

Для коррекции гиперсекреции гормонов могут быть использованы аналоги соматостатина (в 80-90% случаев ВИПом/глюкагоном симптомы заболевания сразу купируются) [10, 39]. Аналоги со-

матостатина могут также обладать противоопухолевым эффектом [10]. Пациентам с ВИПомами, не реагирующими на лечение аналогами соматостатина, могут быть назначены препараты интерферона альфа.

При прогрессировании заболевания рекомендуется системная химиотерапия, включающая стрептозотин и 5-ФУ с доксорубицином или без него [10].

При НЭО с высокой экспрессией рецепторов соматостатина может быть успешной полипептидная радионуклидная рецепторная терапия (ПРРТ), однако этот метод остается экспериментальным до появления результатов клинических исследований.

Высокодифференцированные нефункционирующие НЭО ПЖ

Нефункционирующие НЭО ПЖ, в отличие от функционирующих, часто диагностируются на поздних стадиях болезни из-за отсутствия клинической симптоматики. Как правило, клиническая манифестация обусловлена размером самой опухоли, первичная опухоль легко определяется инструментальными методами. Таким больным рекомендуется обязательное проведение сцинтиграфии рецепторов соматостатина для уточнения рецепторного статуса опухоли и распространенности болезни. В качестве сывороточных маркеров опухоли исследуют хромогранин А и панкреатический полипептид (ПП). В некоторых случаях рекомендовано генетическое исследование для исключения синдрома МЭН-1 [9].

Хирургическое лечение случайно выявленных нефункционирующих НЭО ПЖ выполняется при отсутствии отдаленных метастазов опухоли или наличии операбельных метастазов в печени. При размерах первичной опухоли менее 2 см возможно выполнение энуклеации новообразования, при больших размерах очага выполняется резекция поджелудочной железы с адекватной лимфодиссекцией [9]. После энуклеации опухоли с последующим гистологическим подтверждением злокачественной природы образо-



Рис 1. Алгоритм дифференцированного хирургического подхода у пациентов с нефункционирующими НЭО поджелудочной железы, предложенный Falconi и соавт. [9].

вания необходимо выполнить повторную радикальную операцию [9, 39].

При нерезектабельных метастазах в печени возможно выполнение трансплантации печени, однако к такому назначению нужно подходить крайне избирательно. Рецидивы в течение месяца после трансплантации печени могут быть связаны с наличием не выявленных внепеченочных метастазов опухоли [24].

При лечении пациентов с МЭН-1 объемы хирургического вмешательства остаются дискуссионными. По мнению Creutzfeldt и соавт., операция должна быть завершена энуклеацией очагов, даже если их размер составляет более 2 см; другие же авторы рекомендуют проводить энуклеацию опухоли из головки ПЖ и профилактически дистальную субтотальную (80%) панкреатэктомию [7, 14, 30, 40].

Проведение паллиативной резекции печени оправдано при удалении более 90% опухолевой ткани, но противопоказано, если первичная опухоль признана нерезектабельной. Исключением являются те случаи, когда резекция печени является единственным способом устранения осложнений, обусловленных наличием метастазов в печени [9].

После радикальных хирургических операций у больных с метастазами в печени частота рецидивов может достигать 76%. Пятилетняя выживаемость пациентов с метастазами в печень нефункционирующей НЭО ПЖ после радикального хирургического лечения составляет 47-76% и значительно не отличается от результатов консервативных методов лечения - 30-40% [9].

ENETS рекомендует алгоритм хирургического ведения пациентов с нефункционирующими НЭО ПЖ с метастазами в печень [9] (рис. 1).

Методы локорегионарного лечения (ТАХЭ, РЧА) рекомендуются только у пациентов с отсутствием внепеченочных метастазов, однако завершённых клинических исследований о влиянии данных методов на выживаемость в настоящее время нет [39]. Первой линией биотерапии для пациентов с положительными соматостатиновыми рецепторами в опухоли являются аналоги соматостатина. При неэффективности биотерапии должна быть назначена системная химиотерапия стрептозотоцином в комбинации с 5-ФУ и доксорубицином. До настоящего времени нет данных, позволяющих рекомендовать адьювантную терапию [9].

Перспективными направлениями в лечении данного контингента больных являются селективная радиотерапия микросферами иттрия-90 [31], полипептидная радионуклеотидная рецепторная терапия (ПРРТ) [32], антиангиогенные препараты и новые режимы химиотерапии с включением новых таргетных препаратов. Однако следует отметить, что все эти методы требуют дальнейшего изучения [33, 34, 35, 36].

Низкодифференцированные НЭО поджелудочной железы

Низкодифференцированные НЭО поджелудочной железы характеризуются агрессивным биологическим потенциалом опухоли, отсутствием рецепторов к соматостатину, плохим прогнозом. Информативным онкомаркером этих опухолей является нейронспецифическая энолаза, тогда как уровень хромогранина А может не выявляться. Стандартное инструментальное обследование обычно позволяет выявить первичную опухоль и метастазы в печени. Диагностической процедурой, позволяющей уточнить распространенность опухоли, может служить ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой. С помощью чрескожной биопсии опухоли гистологически подтверждается диагноз и определяется лечебная тактика. Хирургическое лечение рекомендовано только для первично резектабельных опухолей, при выявлении метастазов в печени оперативное вмешательство не показано. Циторедуктивные операции при диссеминированной болезни не рекомендуются, хотя у некоторых пациентов может быть оправдано проведение ТАХЭ. Больным с диссеминированной опухолью показана системная химиотерапия с включением эпозоида и цисплатина. Ответ на проводимое лечение получают у 55-80% пациентов, а продолжительность эффекта составляет 8-11 месяцев [19, 37].

САНДОСТАТИН® ЛАР УСТРАНЯЕТ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ЭФФЕКТИВНО И БЕЗОПАСНО¹⁻⁴



Сандостатин® ЛАР — доказанная эффективность при применении один раз в месяц в лечении симптомов нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, а также в контроле опухолевой активности¹⁻⁴

- на **42%** уменьшает частоту диареи*^{1,4}
- на **84%** уменьшает частоту приливов*^{1,4}
- на **50%** подавляет уровень 5 гидроксиндолуксусной кислоты (5-ГИУК)*^{1,2}
- Продемонстрирована стабилизация заболевания у ряда пациентов^{1,2}
- Хорошая переносимость в сочетании с установленным профилем безопасности^{3,4}
- Более **4 миллионов** доз препарата Сандостатин® ЛАР введено во всем мире^{†4}
- Более **6 000** опубликованных статей^{‡§4,5}
- Более **600** клинических исследований^{‡§4,5}

* В лечении карциноидного синдрома.

¹ Долгосрочные преимущества продемонстрированы у пациентов с прогрессирующим заболеванием, у которых отмечается стабилизация через 3–6 месяцев в мультицентровом исследовании II фазы.

² Включая исследования, проводимые по акромегалии и функционально активным гастроэнтеропанкреатическим нейроэндокринным опухолям.

³ Сочетает опыт применения короткого Сандостатина® и пролонгированных форм препарата Сандостатин® ЛАР.

Сандостатин® ЛАР/Sandostatin® LAR

Лекарственная форма: октреотид (в форме ацетата) 10 мг, 20 мг или 30 мг. Микросферы для приготовления суспензии для внутримышечного введения 10 мг, 20 мг и 30 мг / в комплекте с растворителем (шприцы) и двумя стерильными иглами. **Показания:** • Лечение больных акромегалией в следующих случаях: когда адекватный контроль проявлений заболевания осуществляется за счет подкожного введения Сандостатина; когда отсутствует эффект от хирургического лечения, лучевой терапии (или эти методы вообще неэффективны), а также для краткосрочного лечения в промежутках между курсами лучевой терапии— до полного развития эффекта последней. • Лечение больных с симптомами эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы: карциноидные опухоли с проявлениями карциноидного синдрома; ВИПомы; глюкагономы; гастриномы/синдром Золлингера-Эллисона; инсулиномы, соматотрибериномы. **Дозы и способ применения:** по 10–30 мг каждые 4 недели только глубоко внутримышечно, в ягодичную мышцу. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата. **Предосторожности:** при развитии брадикардии возможно снизить дозы β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс. При длительном назначении Сандостатина ЛАР — контролировать функцию щитовидной железы. С осторожностью: у пациентов с инсулиномами, сахарным диабетом, при беременности. При применении Сандостатина ЛАР следует использовать надежные способы контрацепции. В период грудного вскармливания терапию препаратом следует прекратить. Необходимо регулярно проводить обследование желчного пузыря. У пациентов с дефицитом витамина В12 в анамнезе Сандостатина ЛАР — контролировать содержание кобаламина. **Взаимодействие:** октреотид нарушает всасывание из кишечника циклоспорина и циметидина; повышает биодоступность бромокриптина. С осторожностью применять одновременно с препаратами, метаболизирующимися преимущественно изоферментом CYP 3A4 и имеющими узкий терапевтический диапазон. **Побочные эффекты:** очень часто (≥1/10): диарея, боль в животе, тошнота, запоры, метеоризм, головная боль, холелитиаз, гипергликемия, боль в месте инъекции препарата. Часто (≥1/100, <1/10): диспепсия, рвота, вздутие живота, стеаторея, послабление/изменение цвета стула, головокружение, гипотиреозидизм, нарушения функции щитовидной железы (снижение в плазме крови уровня ТТГ, общего и свободного тироксина), холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия, гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, анорексия, повышение уровня печеночных трансаминаз, зуд, сыпь, алопеция, одышка и брадикардия. Иногда (≥1/1000, <1/100): дегидратация и тахикардия. При применении препарата в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления: анафилаксия, аллергия/реакции гиперчувствительности, крапивница, острый панкреатит, острый гепатит без явлений холестаза, холестатический гепатит, холестаза, желтуха, холестатическая желтуха, аритмия, повышение уровня щелочной фосфатазы и гаммаглобулинтрансферазы. **Форма выпуска:** микросферы для приготовления суспензии для инъекций 10 мг, 20 мг или 30 мг во флаконах по 1 шт. в упаковке в комплекте с 2 ампулами с растворителем (2 мл в ампуле) и устройством для введения (1 пластиковый шприц объемом 5 мл, 2 иглы 20-го калибра и 2 спиртовых тампона).

Перед назначением препарата, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению.

Новartis Фарма АГ, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария.

Регистрационное удостоверение № П N012891/01 от 07.12.2007.

Литература: 1. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol.* 1999;17:600-606. 2. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut.* 1996;38:430-438. 3. Sandostatin® LAR Basic Prescribing Information, Novartis Pharma. 4. Data on file, Novartis Pharma. 5. Pubmed [database online]. National Center for Biotechnology Information. Available at: <http://www.ncbi.nlm.gov>. Accessed May 16, 2006.

Сандостатин® ЛАР
октреотид/микросферы для приготовления
суспензии для в/м введения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПОДТВЕРЖДЕННАЯ ФАКТАМИ

NOVARTIS
ONCOLOGY

Полную информацию о препарате можно получить
в ООО «Новartis Фарма»: 115035 Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270. Факс: (495) 967 1268. www.novartis.ru

© 2010 Novartis
SAS LAR/N-(JA)-07-2010

Отделение
патологической
анатомии ГУ МНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
Москва

Морфологические факторы прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

Д. б. н. Л.Е. Гуревич, к. м. н. Н.А. Корсакова

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) могут развиваться в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки: в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), легких, тимусе, почках, яичниках, простате, молочной и щитовидной железах, коже (1). По своему происхождению нейроэндокринные (эндокринные) опухоли пищеварительного тракта можно разделить на опухоли желудочно-кишечного тракта (НЭО ЖКТ) и опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ)

НЭО соответственно своему эмбриональному происхождению делятся на опухоли верхней (карциномы легких, тимуса, желудка и двенадцатиперстной кишки), средней (аппендикса, подвздошной, тощей и проксимальной кишки) и нижней (дистальной части толстой и прямой кишки) кишки. Эффект применения химиотерапии (ХТ) в случае нерезектабельных и метастазирующих НЭО зависит как от их функциональной активности (клинического синдрома), так и от степени злокачественности опухоли или ее биологического потенциала. Важнейшими критериями злокачественного потенциала НЭО, определяющими степень их злокачественности (Grade¹), считают

степень дифференцировки опухоли (высокодифференцированные, низкодифференцированные), наличие инвазии сосудов и нервов, некрозов, высокую митотическую и пролиферативную активность клеток опухоли.

Степень дифференцировки и степень злокачественности (Grade) опухоли

В 2000 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [2] была принята классификация НЭО ЖКТ и ПЖ, где эти опухоли разделены на 3 основные группы: 1) высокодифференцированные опухоли, доброкачественные и неопределенной степени злокачественности (функционирующие и нефункционирующие); 2) высокодифференцированные эндокринные карциномы низкой степени злокачественности (функционирующие и нефункционирующие); 3) низкодифференцированные эндокринные карциномы высокой степени злокачественности (мелко- и крупноклеточные эндокринные карциномы); 4) смешанные экзо-эндокринные карциномы. В настоящее время Европейской ассоциацией по нейроэндокринным опухолям (ENETS) предложено делить НЭО ЖКТ и ПЖ по степени их злокачественности (Grade) на 3 основные группы – G1, G2, G3 (табл. 1). В соответствии с этим в группы G1-G2 входят высокодифференцированные НЭО ЖКТ и ПЖ, а в группу G3 –

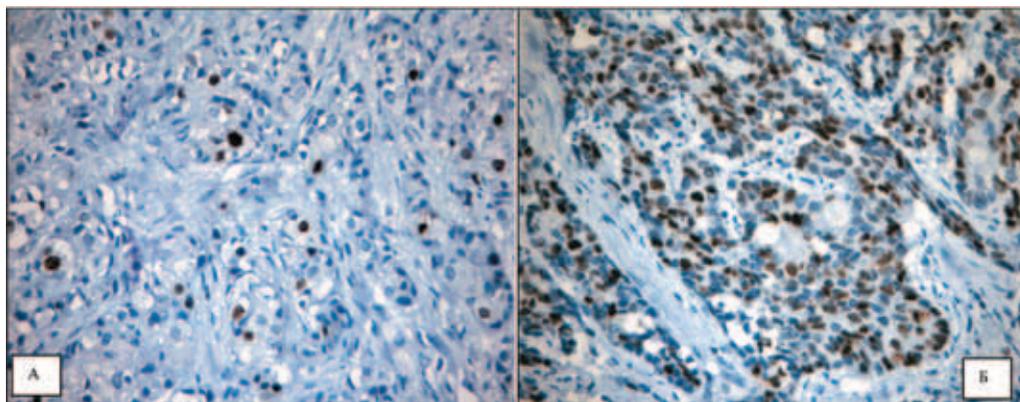


Рис. 1. А. Низкая пролиферативная активность (Ki67 = 8%) в высокодифференцированной нейроэндокринной карциноме желудка. Б. Высокая пролиферативная активность (Ki67 > 50%) в низкодифференцированной нейроэндокринной карциноме желудка



Таблица 1. Критерии злокачественности НЭО ЖКТ

Степень злокачественности опухоли	СД	Метастазы	Размер опухоли	ИС	МТ	Ki67 (%)*
Доброкачественные	ВД	-	≤1	-	<2	≤2
Доброкачественные и низкой степени злокачественности	ВД	-	≤2	-		≤2
Низкой степени злокачественности	ВД	+	>2	+	>20	>2-20
Высокой степени злокачественности	НД	+	Любой	+	2-20	>20

СД – степень дифференцировки опухоли; ИС – инвазия сосудов; МТ – количество митозов в 10 РПЗ, *определение индекса Ki67 производится в процентах как среднее значение числа меченых ядер на 100 ядер опухолевых клеток (при подсчете 1000-2000 опухолевых клеток).

Таблица 2. Типы НЭО ПЖ (цитир. по Halfdanson TR. и соавт., 2008).

Тип опухоли	Случаев в год	% от всех НЭО ПЖ	Возраст	Злокачественные	Локализ. в ПЖ (%)	При МЭН-1(%)
Инсулинома	0,7-4	30-45	30-60	5-10	>95	4-8
Гастроиннома	0,5-4	16-30	20-70	40-90	25-70	12-22
ВИПома	0,1-0,6	<10	20-80	>50	75-90	6-11
Глюкагонома	≤0,1	<10	40-60	>50	>95	5-13
Соматостатинома	<0,1	<5	30-80	>60	40-70	2-7
Опухоли, продуцирующие другие гормоны	редко	<1	нд	нд	нд	?
Нефункционалирующие	≤0,1	25-100	50-60	>50	100	0-21

низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) [3]. Это деление базируется на параметрах, которые непосредственно отражают степень злокачественности НЭО – индексах митотической и пролиферативной активности опухолевых клеток. Индекс митотической активности может быть подсчитан при рутинном исследовании в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, он определяется как количество митозов в 10 репрезентативных полях зрения (РПЗ) с равномерным распределением в них опухолевых клеток, без артефидиальных изменений и при большом увеличении микроскопа (x400). Индекс пролиферации определяется при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании с использованием антител Ki67 (клон М1В-1) как доля клеток, ядра которых экспрессируют. Этот маркер из расчета на 100 опухолевых клеток (%) при большом увеличении микроскопа (x400). Индекс Ki67 вычисляется как среднее значение при просчете не менее 1000 клеток (оптимально – 2000 клеток). Считается, что митотический индекс более точно отражает пропорцию делящихся клеток и, следовательно, является более надежным критерием степени злокачественности НЭО, чем индекс Ki67 (4). Поэтому в морфологическом заключении при исследовании НЭО обязательно следует указывать значения и мито-

тического индекса и индекса пролиферации. Чтобы выделить опухоли, для лечения которых рекомендовано применение более агрессивных методов терапии, следует проводить учет пролиферирующих клеток не в одном произвольно выбранном участке опухоли, а обязательно исследовать наиболее активно пролиферирующие участки опухоли – так называемые «горячие точки». Высокодифференцированные НЭО ЖКТ и ПЖ – это опухоли низкой или промежуточной степени злокачественности, а низкодифференцированные – высокой. Низкодифференцированные НЭО имеют тенденцию к стремительной диссеминации, они устойчивы к терапии, быстро приводят к летальному исходу. Поэтому самым важным аспектом морфологического заключения является принципиальное разграничение высокодифференцированных и низкодифференцированных НЭО (рис. 1, А и Б). Высокодифференцированные НЭО – доброкачественные и неопределенной степени злокачественности (пограничные) – характеризуются слабо выраженной клеточной атипией; в высокодифференцированных эндокринных карциномах низкой степени злокачественности клеточная атипия слабо или умеренно выражена, ядра гиперхромные с отчетливыми ядрышками, характерно увеличение ядерно-цитоплазматического

соотношения, митотической активности и индекса пролиферации Ki67. Большинство высокодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ прогрессируют медленно, иногда в течение многих лет и даже десятилетий, но, тем не менее, являются потенциально злокачественными новообразованиями. В последние годы накоплены данные о том, что метастазы, в том числе и в печень, могут выявляться через много лет (10-30 и более) после удаления так называемых «доброкачественных» НЭО [5-9]. Поэтому сейчас рекомендовано вообще отказаться от термина «доброкачественные НЭО» и использовать термин «НЭО неопределенной степени злокачественности» [4].

Функционирующие и нефункционирующие НЭО

Для определения функционального статуса НЭО при гистологическом исследовании используют эндокринные маркеры – пептиды и/или амины, обладающие гормональной активностью (инсулин, глюкагон, соматостатин, вазоактивный интестинальный полипептид, панкреатический полипептид, гастрин, серотонин, АКТГ, кальцитонин, и другие) [10]. НЭО часто продуцируют сразу несколько гормонов, поэтому диагноз базируется как на наличии характерного гиперфункционального синдрома, так и на выявлении доминирующей популяции

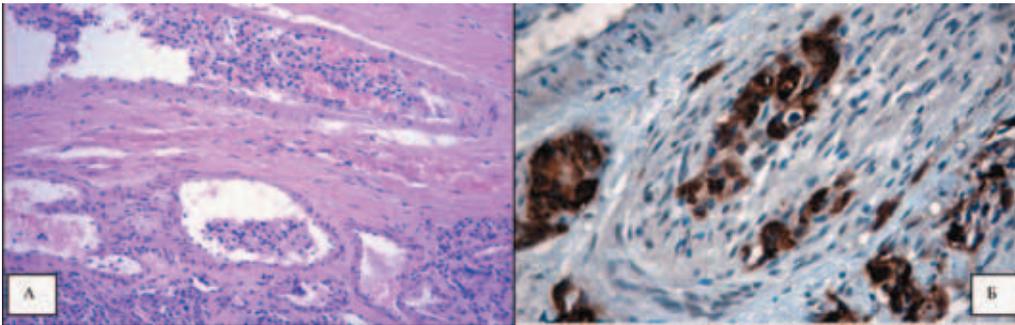


Рис. 2. А. Злокачественная инсулинома поджелудочной железы. Инвазия сосуда капсулы. Б. Злокачественная гастринома. Инвазия нерва комплексами опухолевых клеток.

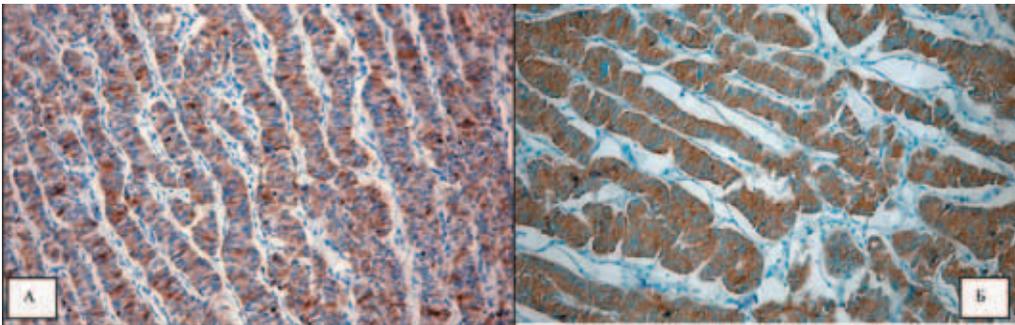


Рис. 3. Ко-экспрессия цитокератина 19 (А) и синаптофизина в смешанной экзо-эндокринной карциноме поджелудочной железы. Появление метастазов в печени через 4 года после операции

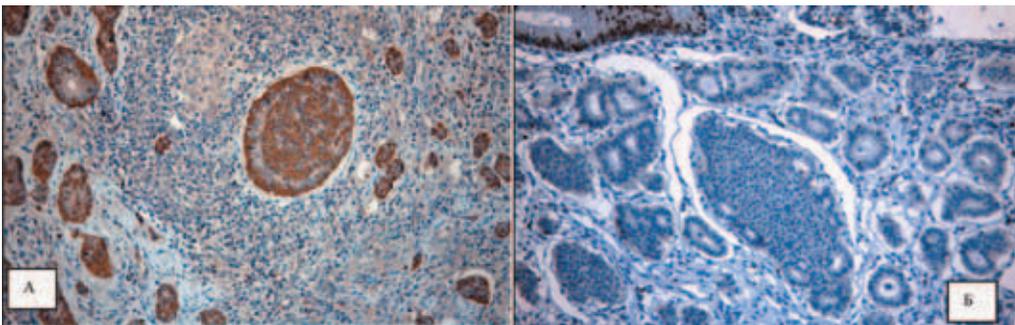


Рис. 4. А. Метастаз в лимфатический узел злокачественного карциноида подвздошной кишки: многочисленные комплексы опухолевых клеток. Реакция с серотонином. Б. То же наблюдение. Низкая пролиферативная активность клеток злокачественного карциноида (Ki67 менее 1%); высокая пролиферативная активность в кишечном эпителии (левый верхний угол)

эндокринных клеток, составляющей более 50% клеток опухоли. В соответствии с этим НЭО верифицируют как инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, соматостатиномы, ПИПомы, ВИ-Помы, кальцитониномы, карциноиды (серотонин-продуцирующие) и др. Важная информация о функциональном статусе опухоли может быть получена при исследовании ультраструктуры опухолевых клеток. Тип эндокринных гранул в их цитоплазме и их количество позволяют уточнить диагноз НЭО, особенно при нефункционирующих опухолях.

Для НЭО различной локализации имеются и свои специфические факторы прогноза, которые следует учитывать при постановке диагноза и выборе терапии.

Нейроэндокринные опухоли ПЖ (НЭО ПЖ)

Большинство высокодифференцированных функционирующих НЭО пищеварительного тракта составляют опухоли ПЖ (табл. 2). Опухоли, которые преимущественно локализуются в теле и хвосте ПЖ (глюкагономы, ин-

сулиномы, ВИПомы), имеют склонность к гематогенной диссеминации; гастриномы ПЖ чаще метастазируют в регионарные лимфатические узлы. НЭО ПЖ, продуцирующие островковые гормоны (инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид), как правило, имеют менее злокачественный потенциал, чем те, которые продуцируют эктопические гормоны, в норме не характерные для этого органа (гастрин, нейротензин, АКГГ, кальцитонин, гормон роста и другие).

Гастрономы ПЖ обладают более злокачественным потенциалом, чем соответствующие опухоли 12-перстной кишки. Хотя обычно они прогрессируют медленно, но в большинстве случаев дают метастазы в лимфатические узлы или печень. Иммунофенотип клеток гастрином ПЖ характеризуется ко-экспрессией маркеров нейроэндокринной и экзокринной дифференцировки (хромогранина А, синаптофизина, цитокератинов 19 и 20 и/или ЭМА), следовательно, они обладают смешанным экзо-эндокринным иммунофенотипом, который и определяет их злокачественный потенциал [11, 12]. В последние десятилетия применение эффективных противоязвенных препаратов в лечении пациентов с гастриномами позволяет смягчить симптомы эндокринной гиперфункции, однако это не устраняет саму причину опухоли [13]. Это привело к тому, что во всех индустриально развитых странах в последние годы возросла летальность от гастрином, обусловленная их латентным ростом и прогрессированием. Риск смерти у пациентов с гастриномами ПЖ увеличивается при высоком уровне гастрина в сыворотке, наличии метастазов в лимфатические узлы, печень, кости, при крупных размерах опухоли, а также при ее поздней диагностике.

Глюкагономы ПЖ долго могут расти как нефункционирующие опухоли, а симптомы синдрома Маллисона (некротическая мигрирующая эритема, глоссит, хейлит, анемия, снижение веса, депрессия и венозный тромбоз) возникают, как правило, в тех случаях, когда опухоль достигает достаточно больших размеров. В этой стадии уже имеются метастазы и плохой прогноз заболевания. Соматостатиномы ПЖ



Таблица 3. Характеристика НЭО желудка (цитир. по Massironi S. и соавт., 2009).

	Тип 1	Тип 2	Тип 3
% ко всем ВД НЭО желудка	70-80	5-10	15-25
Характеристика опухоли	Чаще небольшие, множественные, полиповидные, мультицентрические	Чаще небольшие, множественные, полиповидные, мультицентрические	Единичные, более 1-2 см, полиповидные, часто изъязвленные
Ср. возраст на момент диагноза	63	50	55
Пол	Ж>М	Ж=М	М>Ж
Ассоциированная патология	Хронический атрофический гастрит А типа	СЗЭ/МЭН-1	Спорадические
Уровень сывороточного гастрина	Повышен	Повышен	Нормальный
рН желудочного сока	Повышен	Низкий	Нормальный
Ki67 (%)	Обычно<2	Обычно<2	Обычно > 2
Метастазы (%)	2-5	<10	>10

также могут долго не давать симптомов. Характерный для этой опухоли синдром (сахарный диабет, снижение веса, холелитиаз, стеаторея и гипохлоридрия) возникает не во всех случаях. Иногда соматостатиномы могут проявляться симптомами карциноидного синдрома, синдрома Кушинга или другими. В таких случаях диагноз ставится исключительно после ИГХ и электронно-микроскопического исследования – на основании экспрессии соматостатина в большинстве опухолевых клеток и наличия в них характерных эндокринных гранул. На момент постановки диагноза соматостатиномы ПЖ обычно достигают больших размеров, дают метастазы в печень и имеют крайне плохой прогноз.

Нефункционалирующие НЭО ПЖ (вернее опухоли без выраженного клинического синдрома) – самые сложные для постановки диагноза опухоли. Определить степень нейроэндокринной дифференцировки этих опухолей позволяет только экспрессия в них общих маркеров нейроэндокринной дифференцировки – синаптофизина, хромогранина А [1, 11, 14, 15]. НЭО ПЖ чаще всего метастазируют в печень и лимфатические узлы (парапанкреатические, ворот печени, парааортальные, мезентериальные), в редких случаях – в лимфатические узлы средостения и подмышечные, еще реже в кости, брюшину, легкие, почки, щитовидную железу. Примерно 90% пациентов с НЭО ПЖ, у которых не выявлены метастазы, и около 50% пациентов с выявленными метастазами живут 5 и более лет.

Факторами более благоприятного прогноза и длительного выживания

пациентов с высокодифференцированными злокачественными НЭО ПЖ, по мнению Chu Q.D. et al. [16], являются: радикальное удаление опухоли; отсутствие метастазов в печень или появление их на поздних стадиях прогрессирования опухоли; применение «агрессивной» ХТ (в случае наличия метастазов в печени).

Факторы неблагоприятного прогноза всех высокодифференцированных НЭО ПЖ: нерадикальность выполненной операции; наличие метастазов в печень; низкая степень дифференцировки клеток опухоли; инвазия кровеносных (рис. 2 А), лимфатических сосудов и нервов (рис. 2 Б) (что наблюдается в 90% опухолей с метастазами или массивной инвазией окружающих органов и тканей и лишь в 30% опухолей без метастазов). Самыми важными факторами плохого прогноза высокодифференцированных НЭО ПЖ являются метастазы в печень, высокий митотический индекс и индекс Ki67. Определение индекса мечения Ki67 НЭО ЖКТ и ПЖ в соответствии с рекомендациями ENETS является золотым стандартом при определении риска прогрессирования НЭО ПЖ, выборе лечения и оценке эффективности ХТ (17). По нашим данным, более злокачественный потенциал и высокий риск появления метастазов в печень определяет и иммунофенотип клеток НЭО ПЖ. Так, факторами плохого прогноза является ко-экспрессия маркеров нейроэндокринной (хромогранина А, синаптофизина) и экзокринной дифференцировки (маркера клеток протокового эпителия – цитокератина 19, эпителиально-мембранного анти-

гена, муцинов) (рис. 3 А и Б), а также ко-экспрессия нескольких гормонов в одной и той же клетке опухоли (например, инсулина и гастрина, инсулина и соматостатина, соматостатина и кальцитонина, АКТГ, гастрин и т. д.) [7]. Показано также, что экспрессия ассоциированного с метастазами гена 1 (MTA1) является еще одним потенциальным маркером злокачественного потенциала НЭО ПЖ [18].

НЭО пищевода. Высокодифференцированные НЭО пищевода встречаются очень редко (примерно 0,05% всех НЭО ЖКТ). Обычно они имеют крупные размеры (более 4 см), локализируются в дистальном отделе пищевода и не дают специфических гормональных синдромов.

НЭО желудка. Опухоли 1 типа – самые многочисленные из высокодифференцированных НЭО желудка (табл. 3). Они локализованы в пределах слизистого и подслизистого слоев тела желудка, образованы чаще всего ECL-клетками, продуцирующими гистамин, и обычно ассоциируются с развитием эндокринных синдромов.

НЭО желудка 2 типа встречаются реже, чем 1 типа, но могут развиваться при синдроме МЭН-1 и сопровождаться симптомами синдрома Золлингера-Эллисона (ЗЭС). Опухоли небольших размеров могут быть удалены эндоскопически и имеют хороший прогноз. **НЭО желудка 3 типа** – это обычно опухоли из ECL-, серотонин- или гастрин-продуцирующих клеток, без преимущественной локализации в желудке. Опухоли 2 и 3 типа размером более 2 см, с инвазией сосудов, глубокой инвазией мышечной пластинки обычно дают метастазы в лимфатические узлы [19, 20].

НЭО двенадцатиперстной и тощей кишки. Высокодифференцированные НЭО и локализованные в двенадцатиперстной и тощей кишке обычно растут бессимптомно [15]. Выделяют 4 типа НЭО: гастриномы, соматостатиномы, нефункционирующие серотонин-, гастрин- или кальцитонин-продуцирующие нейроэндокринные карциномы и ганглиоцитарные паранглиомы. До 2/3 опухолей этой локализации составляют гастриномы, которые обычно локализуются в верхних отделах двенадцатиперстной кишки, ассоциированы с СЗЭ, имеют небольшие размеры (не более 1 см), могут быть спорадическими, а при синдроме МЭН-1 – множественными. *Дуоденальные гастриномы* даже небольших размеров (менее 0,5-1 см) могут давать метастазы в регионарные лимфатические узлы, которые иногда значительно больше первичной опухоли, поэтому в некоторых случаях их ошибочно трактуют как первичные гастриномы ПЖ или «первичные гастриномы лимфатических узлов». Дуоденальные соматостатиномы обычно локализуются в области Фатерова соска и не вызывают специфического синдрома. При инвазии мышечного слоя вероятность появления метастазов в регионарных лимфатических узлах очень велика. *Дуоденальные ганглиоцитарные паранглиомы* обычно локализуются вблизи Фатерова соска и даже при размерах более 2 см и инвазии мышечной пластинки имеют благоприятный прогноз.

Злокачественные серотонин-продуцирующие карциноиды. Термин «карциноид» описывает НЭО различной локализации – ЖКТ, легких, тимуса и яичников. Карциноиды верхней кишки редко продуцируют серотонин, приводя к развитию карциноидного синдрома, но часто продуцируют гистамин и манифестируют атипичным карциноидным синдромом. Карциноиды средней кишки происходят из энтерохромаффинных клеток (ЕС) тощей, подвздошной, слепой и восходящей кишки; карциноидный синдром обычно манифестирует на поздних стадиях их роста – при наличии метастазов, чаще всего в печень. В классификации ВОЗ и в некоторых более поздних классификациях эти опухоли относят к высокодифференцированным нейроэндокринным карциномам (злокачественным карциноидам) низкой степени злокачественности. Очень важно

уже на ранней стадии заболевания выделить карциноиды с риском быстрого прогрессирования и короткого срока выживания пациентов, требующие применения более агрессивных схем ХТ. Во многих классификациях НЭО ЖКТ с индексом Ki67 < 2% относят к доброкачественным. Однако подавляющее большинство злокачественных истинных карциноидов (серотонин-субстанцию Р-продуцирующих и вызывающих карциноидный синдром) с массивной инвазией мышечного слоя и окружающих структур, метастазами в печень и регионарные лимфатические узлы (рис. 4 А) имеют очень низкую митотическую и пролиферативную активность (Ki67 = 0-1,75%) [21] (рис. 4Б). По данным Chaudhry [22], у пациентов со злокачественными карциноидами с низким индексом пролиферации (Ki67 < 1%) часто наблюдают быстрое прогрессирование, отдаленное метастазирование и короткий срок выживания. В целом у пациентов с опухолями с индексом пролиферации Ki67 = 0,5-2% прогноз был существенно хуже, чем с индексом Ki67 < 0,5%, а выживаемость при индексе Ki67 ≥ 1% была вдвое меньше, чем при Ki67 < 1%. Эти данные совпадают с результатами наших исследований. Таким образом, в случае злокачественных карциноидов ЖКТ (функционирующих и нефункционирующих) индекс пролиферации Ki67 менее 2% не является фактором благоприятного прогноза. Показано также, что фактором более высокого риска прогрессирования и метастазирования этих опухолей является солидный тип строения, с которым коррелирует повышение индекса пролиферации Ki67. НЭО ПЖ также относятся к опухолям верхней кишки, но истинные карциноиды этого органа встречаются крайне редко, в литературе описано всего около 100 случаев. Это очень злокачественные и резистентные к терапии опухоли, которые в 69-88,4% случаев дают множественные отдаленные метастазы [10]. Медиана выживаемости пациентов с карциноидами ЖКТ с момента постановки диагноза в среднем составляет около 6 лет (при разбросе от нескольких месяцев до десятков лет) и зависит от распространенности болезни, то есть стадии TNM [1].

НЭО дистального отдела тощей и подвздошной кишки. Высокодифференцированные НЭО этой локализации вместе с соответствующими

опухолями желудка и аппендикса являются самой многочисленной группой НЭО ЖКТ [15]. Обычно эти опухоли к моменту постановки диагноза имеют размеры более 2 см, глубоко инвазируют мышечную пластинку и дают метастазы в регионарные лимфатические узлы. Примерно в 40% случаев опухоли бывают множественными, состоят из клеток, продуцирующих серотонин, субстанцию Р, калликреин, катехоламин, а также других типов клеток. Примерно у 20% пациентов с НЭО подвздошной кишки развивается карциноидный синдром.

НЭО толстой и прямой кишки. НЭО толстой кишки встречаются редко и чаще всего являются низкодифференцированными карциномами, которые имеют плохой прогноз и к моменту постановки диагноза уже дают метастазы. НЭО прямой кишки встречаются значительно чаще. Большинство из них выявляют эндоскопически в виде маленьких образований (менее 1 см), расположенных в подслизистом слое; эти опухоли имеют более благоприятный прогноз. Клетки таких НЭО могут экспрессировать глюкагон, глицетин, панкреатический полипептид. Метастазируют только опухоли размером более 2 см и/или опухоли с глубокой инвазией мышечной пластинки. **НЭО аппендикса** составляют 25-30% всех НЭО ЖКТ и встречаются у пациентов более молодой возрастной группы (30-50 лет), чаще у женщин, иногда развиваются у детей. Прогноз и риск злокачественного роста зависит от размера опухоли, индекса пролиферации, степени инфильтрации стенки кишки и окружающей жировой клетчатки. Для большинства пациентов с карциноидами аппендикса прогноз более благоприятный, чем для соответствующих опухолей подвздошной кишки, они редко дают метастазы в лимфатические узлы, обычно имеют низкий митотический индекс и индекс Ki67. Как правило, их обнаруживают при аппендэктомии, в основном они локализуются в верхних отделах аппендикса, редко имеют размеры более 2,5 см. НЭО аппендикса часто экспрессируют серотонин и субстанцию Р, значительно реже – энтероглюкагон. Серотонин-продуцирующие НЭО аппендикса очень редко вызывают карциноидный синдром. Эти опухоли следует дифференцировать с редкими бокаловидно-клеточными карциноидами (аденокарциноидами),



которые являются смешанными экзо-эндокринными опухолями со значительно менее благоприятным прогнозом [23]. Важным критерием прогноза НЭО аппендикса является их размер: опухоли 1-2 см в 10% случаев дают метастазы в лимфатические узлы, а при размерах 2 см и более – значительно чаще.

Низкодифференцированные нейроэндокринные (эндокринные) карциномы (НЭК). Низкодифференцированные НЭК растут в виде солидных пластов причудливой формы с участками диффузного роста, они образованы из клеток мелких или средних размеров, с крупными полиморфными ядрами с отчетливыми ядрышками; для них характерны центральные некрозы, инвазия сосудов, нервов и окружающих органов и тканей, а также множественные метастазы, в том числе отдаленные. Митотическая активность и индекс пролиферации в этих опухолях очень высокие (табл. 1). Клетки НЭК интенсивно экспрессируют синаптофизин и слабо или в виде очагов – хромогранин А. По экспрессии гормонов и клинической симптоматике НЭК очень изменчивы. Фактором очень плохого прогноза и агрессивного клинического течения является наличие у пациентов одновременно нескольких гиперфункциональных синдромов, например, синдромов Золлингера-Эллисона и Кушинга, гиперинсулинизма (гипогликемии) и Золлингера-Эллисона и т. д. [2].

Низкодифференцированные НЭО желудка чаще встречаются у мужчин, очень редко при синдроме МЭН-1. К моменту постановки диагноза опухоли обычно достигают больших размеров (более 4 см) и дают обширные метастазы. Прогноз очень неблагоприятный – примерно 2/3 пациентов умирают от прогрессирования опухоли и обширного метастазирования в течение года с момента постановки диагноза. **Низкодифференцированные дуоденальные карциномы** – это обычно гормонально неактивные мелкоклеточные карциномы, чаще всего локализованные в области Фатерова соска, которые в момент постановки диагноза обычно уже дают метастазы в регионарные лимфатические узлы и печень. **Низкодифференцированные НЭК** в подвздошной кишке не описаны, а в ПЖ и прямой кишке встречаются крайне редко и имеют исключительно плохой прогноз.

Смешанные экзо-эндокринные карциномы ПЖ – это редкий тип опухолей, в которых тесно связаны, как в первичной опухоли, так и в метастазах два гистогенетически различных компонента – протоковый и/или ацинарно-клеточный эндокринный должен составлять не менее трети ткани опухоли. Еще реже встречаются смешанные экзо-эндокринные карциномы пищевода [15] и смешанные бокаловидно-клеточные карциномы аппендикса. Прогноз для смешанных карцином значительно хуже, чем для большинства НЭО, и определяется экзокринным компонентом опухоли с более агрессивным биологическим потенциалом, что требует особых терапевтических подходов.

Другие факторы прогноза НЭО ЖКТ и ПЖ. Определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1-5 типа. Иммуногистохимическое исследование статуса рецепторов к соматостатину, интенсивности экспрессии, плотности их распределения на клетках неоперабельных НЭО или метастазов НЭО без выявленного первичного очага проводится с целью определения чувствительности опухоли к биотерапии и является обоснованием для применения аналогов соматостатина [24]. Выявление низкого уровня экспрессии этих рецепторов либо их отсутствие может объяснить слабую чувствительность или нечувствительность некоторых опухолей к соответствующей терапии [25].

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1). Этот синдром обусловлен мутацией в перичентрической области хромосомы 11 (11q13), наследуется по аутосомно-доминантному типу, реже является результатом новой мутации [26]. Эта мутация приводит к нерегулируемой пролиферации эндокринных клеток с поражением обязательной триады органов: 1) парациотовидных желез (синхронная или асинхронная гиперплазия и/или опухоль); 2) НЭО и/или микроаденоматоз поджелудочной железы; 3) НЭО передней доли гипофиза. Реже синдром МЭН-1 сочетается с НЭО двенадцатиперстной кишки, желудка, тимуса, легких, папиллярным или фолликулярным раком или аденомой щитовидной железы (но не с медуллярным раком), патологией надпочечников. Клиническая мани-

фестация заболевания приходится на 3-4 декаду жизни. Среди НЭО ПЖ при этом синдроме преобладают клинически нефункционирующие опухоли, несколько реже встречаются инсулиномы, гастриномы. Инсулиномы при МЭН-1 часто множественные и более злокачественные, чем спорадические, а гастриномы, напротив, менее злокачественные. Группой риска являются пациенты с первичным гиперпаратиреозом, НЭО ПЖ и гипофиза, синдромами гиперинсулинемии, СЗЭ и другими, а также с патологией сразу нескольких эндокринных органов, которая проявляется в возрасте до 50 лет. При обследовании таких пациентов обязательным является изучение семейного анамнеза, что в большинстве случаев позволяет поставить правильный диагноз даже без проведения у них кариотипирования.

Множественные опухоли. Вероятность возникновения множественных опухолей очень велика у пациентов с синдромом МЭН-1. Показано, что у 13% пациентов с НЭО ЖКТ встречаются также синхронные и метахронные аденокарциномы. В частности, описаны синхронные аденокарциномы и НЭК толстой кишки и аппендикса, мы наблюдали такие опухоли и в желудке. Очевидно, что в подобных случаях прогноз и тактика лечения определяется наличием новообразования с более злокачественным потенциалом.

Заключение

Возраст большинства пациентов с НЭО – до 50 лет, среди них много молодых людей. При своевременном поставленном диагнозе и радикальной операции они живут долго или полностью излечиваются. Очевидно, что высокодифференцированные НЭО ПЖ и НЭО ЖКТ различаются не только по локализации, но и по злокачественному потенциалу и прогнозу. Для определения адекватного объема операции и тактики ведения пациентов необходимо опираться на четкие морфологические критерии злокачественности НЭО, которые позволяют выделить опухоли с наиболее агрессивным клиническим поведением и определить прогноз. 🌟

1. Grade – критерии злокачественности – это набор морфологических признаков, на основании которых определяется степень злокачественности опухоли.



Клинические проявления нейроэндокринных опухолей. Карциноидный синдром

К. м. н. А.А. Маркович, д. м. н. Н.Ф. Орел

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) образуют довольно разнородную группу новообразований, биологические характеристики которых зависят от клеток предшественников, анатомической локализации и секреторной функции. Специфической особенностью, объединяющей все НЭО, является способность синтезировать, запасать и выделять биологически активные вещества (пептиды, гормоны, нейротрансмиттеры) и экспрессировать нейроэндокринные маркеры.

При этом каждый вид НЭО имеет уникальный набор биохимических признаков, определяющий их функциональные особенности и различия клинического течения даже в рамках одной группы эмбриологического происхождения.

Клинические проявления болезни ассоциированы, прежде всего, с соответствующими эндокринными гиперфункциональными синдромами, характерными для так называемых функционирующих опухолей.

Таковыми являются гастриномы – гастрин-продуцирующие опухоли поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки с развитием

синдрома Золлингера-Эллисона. Признаками его являются гиперхлоргидрия, гипертрофия складок слизистой желудка вследствие избытка гастрина, наличие рецидивирующих осложненных пептических язв, не поддающихся стандартной противоязвенной терапии и в половине случаев – диарея. У 7-35% пациентов диарея может быть единственным клиническим симптомом заболевания [1, 2].

Инсулиномы – инсулинпродуцирующие опухоли поджелудочной железы и – в редких случаях – опухоли с внепанкреатическим поражением абберантной ткани в двенадцатиперстной, тощей, подвздошной кишке, легких и шейке матки [1]. Клинически проявляются симптомами гипогликемии: головной болью, вялостью, головокружениями, нарушением или затуманиванием зрения, снижением концентрации внимания, амнезией и реже судорогами или стойким неврологическим дефицитом с развитием паралича и комы; катехоламиновой реакцией в виде тремора, учащенного сердцебиения, появления холодного пота, чувства голода, беспокойства и страха. Иногда гипогликемические состояния проявляются приступами психомоторного возбуждения, заканчивающимися глубоким расстройством сознания. Клиническая картина инсулином характеризуется так называемой триадой Уиппла:

- возникновение приступов спонтанной гипогликемии натощак или после физической нагрузки;
- проявление симптомов гипогликемии: снижение содержания сахара в крови (ниже 40 мг%-2,22 ммоль/л) во время приступа;
- купирование приступа внутривенным введением глюкозы или приемом сахара внутрь [3].

ВИПомы – функционирующие НЭО островковых клеток поджелудочной железы, продуцирующие вазоинтестинальный полипептид (ВИП). Могут иметь невральное происхождение и быть представлены ганглионевромами, ганглиобластомами или нейробластомами [1, 4]. ВИП-секретирующие образования описаны также в надпочечниках, тонкой кишке, средостении и легких. Основным признаком ВИПом является постоянная или интермиттирующая диарея, боль в животе, снижение массы тела, гипокалиемия, ацидоз, обезвоживание – совокупность данных симптомов получила название «синдром Вернера – Моррисона» или панкреатическая холера. Характерным признаком секреторной диареи является отсутствие улучшения при воздержании от приема пищи. В большинстве случаев выделяется более 3-х литров жидкого стула в сутки. Иногда тяжелая водянистая секреторная диарея достигает 30 л в сутки, что приводит к выраженной потере жидкости и электролитов с развитием астении, судорог, нарушением сердечного ритма и даже внезапной смертью [4].



Глюкагономы – редкие опухоли из α -клеток поджелудочной железы. Как правило, сопровождаются типичным синдромом, развивающимся в результате избытка глюкагона: потеря массы тела, хронические высыпания на коже, нарушение углеводного обмена, стоматит, хейлит и глоссит, аллопеция, анемия, тромбозы вен, желудочно-кишечные симптомы, включающие диарею, боль в животе, колики, анорексию. Патогномичными симптомами для глюкагономы являются сыпь и некротическая мигрирующая эритема, которая чаще всего локализуется в паху с распространением на гениталии, в области промежности, ануса и на уровне бедер, довольно часто эритема наблюдается в околоротовой области и сопровождается появлением язвочек в углах рта. Обычно в области пораженных участков пациенты отмечают выраженный зуд и боли. Могут возникать неврологические симптомы: атаксия, деменция, мышечная слабость, часто развиваются психические расстройства. Отмечается увеличение частоты тромбоэмболии, проявляющейся тромбозом глубоких вен и тромбозом легки. Более половины случаев смерти при глюкагономе связаны с тромбоэмболическими осложнениями [1, 5].

Соматостатиномы – редкие опухоли из D-клеток поджелудочной железы. Встречаются также в желчевыводящих путях, тонкой кишке (в основном в двенадцатиперстной кишке), толстой и прямой кишках, бронхах, описаны случаи секреции соматостатина мелкоклеточным раком легкого, медулярным раком щитовидной железы и феохромоцитомой [3]. При этом виде опухолей развивается так называемый ингибиторный синдром, связанный с избыточной продукцией соматостатина, который тормозит секрецию почти всех панкреатических и кишечных гормонов, снижает моторику желудка и кишечника, ухудшает всасывание жиров и кальция. Обычно у пациентов отмечается гипергликемия, холелитиаз, диарея и стеаторея, гиперхлоридрия, диспептический синдром, анемия и потеря массы тела. Однако у большинства с внепанкреатическими соматостатиномами данный симптомокомплекс практически не наблюдается, и клинические проявления заболевания связаны с местным

воздействием опухоли, а не с общим воздействием соматостатина [6]. Существует ряд опухолей, которые секретируют эктопические гормоны, такие как АКТГ, рилизинг-гормон, паратгормонсвязанный пептид и кальцитонин, соматотропин, панкреатический полипептид, лютеинизирующий гормон и др. Клинические симптомы данных НЭО обусловлены соответствующими гормональными проявлениями. Эктопическая секреция АКТГ может привести к развитию синдрома Кушинга, эктопическая секреция паратгормона при паратиреномах связана с гиперкальциемией и известковыми отложениями, соматолибериномы могут сочетаться с акромегалией. Диагноз таких опухолей подтверждается повышением уровня соответствующих гормонов в плазме. При иммуногистохимическом исследовании данных опухолей в большей части клеток обычно имеется положительная реакция на эктопический гормон, вызывающий клиническую симптоматику.

Под нефункционирующими опухолями прежде всего подразумевают НЭО с морфологическими признаками гормональной продукции, но без проявлений клинического гиперфункционального синдрома. Бессимптомное течение может быть связано с синтезом неактивных гормонов, параллельной секрецией пептидных ингибиторов или понижающей регуляцией периферических рецепторов [1]. Клинические симптомы чаще обусловлены наличием объемного образования и местным воздействием опухоли на окружающие органы и ткани, а также проявлениями метастатической болезни.

Как уже говорилось выше, несмотря на различие тканевого происхождения и биологических свойств, НЭО имеют ряд общих особенностей, таких как выделение серотонина и экспрессия нейроэндокринных маркеров, включая хромогранин А. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-ГТ) – один из важнейших регуляторных аминов в организме человека. Образуется из триптофана с образованием промежуточного продукта 5-ГТФ (5-гидрокситриптофана) под воздействием декарбоксилазы ароматических кислот и распадается до 5-гидрокси-3-индолилуксусной кислоты (5-ГИУК), выделяющей-

ся с мочой. Около 90% эндогенного серотонина содержится в желудочно-кишечном тракте, где он синтезируется и накапливается в энтерохромаффинных клетках, участвуя в регуляции моторики и секреции слизи. 5% серотонина синтезируется в 5-ГТ-нейронах. Почти весь (95%) 5-ГТ плазмы связывается тромбоцитами [7].

Серотонин известен как нейромедиатор и нейротрансмиттер, имеющий разнообразные рецепторы, которые действуют через G-белки и ионные каналы. Существует семь основных типов серотониновых рецепторов, некоторые из них имеют подтипы: 5-ГТ1 (подтипы А, В, D, Е, F), 5-ГТ2 (подтипы А, В, С), 5-ГТ3 – 5-ГТ7 [8]. Рецепторы являются тканеспецифичными и каждый тип опосредует различный набор функций.

Серотонин оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру, в том числе в сосудистой стенке, вызывая в зависимости от условий и типа рецепторов сокращение или релаксацию. Кроме того, он может подавлять или усиливать эффекты, индуцированные другими вазоактивными агентами [9].

В норме только 1% триптофана идет на синтез серотонина, а 99% – на синтез никотиновой кислоты, однако при нейроэндокринных опухолях происходит смещение этого процесса в сторону синтеза серотонина и 5-ГИУК. Высокий уровень секреции серотонина характерен для опухолей средней кишки (все отделы тонкой кишки, кроме двенадцатиперстной, включая аппендикс и восходящий отдел ободочной кишки). Такие НЭО могут секретировать и некоторые другие вазоактивные вещества: кинины, простагландины и субстанцию В, что приводит к развитию классического карциноидного синдрома [10, 11].

В опухолях передней кишки (дыхательные пути, тимус, пищевод, желудок, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка) часто отсутствует декарбоксилаза ароматических кислот, поэтому вместо серотонина они синтезируют предшественник серотонина – 5-ГТФ, гистамин и различные полипептидные гормоны (АКТГ, субстанцию В, простагландины, калликреин и др.). Опухоли передней кишки клинически проявляются атипичным карциноидным синдромом.

В НЭО задней кишки (поперечно-ободочная, нисходящая и прямая кишка) практически не происходит превращение триптофана в серотонин и другие метаболиты, однако в них могут содержаться желудочно-кишечные гормоны. Клиническая симптоматика карциноидного синдрома возникает редко [1].

Обычно при попадании серотонина и других продуктов секреции в портальный кровоток они эффективно метаболизируются печенью, не вызывая системных эффектов. Возникновение карциноидного синдрома часто связывают с нарушением печеночного барьера и выходом пептидов в системный кровоток. Чаще всего это обусловлено наличием метастазов в печени либо первичным поражением бронхов или яичников. На логической модели была показана корреляция метастазов в печени с уровнем сывороточного и связанного тромбоцитами серотонина, а также с 5-ГИУК мочи [12].

Основными проявлениями карциноидного синдрома являются диарея и приливы. Наличие диареи чаще всего вызвано влиянием серотонина на секрецию и моторику ЖКТ. В частности, серотонин увеличивает секрецию жидкости в кишечнике и скорость прохождения пищевых масс, что создает предпосылки для развития диареи. Другие гуморальные факторы, такие как гистамин, простагландины, тахикинин и др. также могут стимулировать перистальтику и секрецию кишечника и вызывать схваткообразные боли в животе и жидкий стул. Первоначально диарея при карциноидном синдроме носит периодический характер и не имеет каких-либо специфических отличий, однако со временем из-за хронического нарушения секреции и моторики, развития лимфангиоэктазии кишечника и избыточного размножения бактериальной флоры диарея может стать постоянной и сопровождаться приступами болей в животе, тошнотой и рвотой. Характерным признаком является отсутствие облегчения при воздержании от приема пищи.

Типичный прилив при классическом карциноидном синдроме имеет внезапное начало и проявляется розовым либо красным окрашиванием кожи лица, шеи и

верхней части туловища (эритематозный тип). В отличие от менопаузального, длительность карциноидного прилива обычно не превышает нескольких минут и он не сопровождается повышенным потоотделением. Со временем у части больных приливы становятся более продолжительными, на лице сохраняется постоянный цианотический оттенок, а нос во время приступа приобретает пурпурно-красный цвет. Частота возникновения приливов варьирует от нескольких раз в сутки до одного-трех приступов за час. Причина приливов, скорее всего, заключается в воздействии тахикининов, нейропептида К, субстанции Р и калликрейна, влияние уровня серотонина на возникновение приливов дискуссионно. Прилив может быть спровоцирован употреблением алкоголя или продуктов, содержащих тирамин: бананов, орехов, шоколада [10, 11]. Атипичный прилив может длиться несколько часов и даже дней. Он проявляется багровым окрашиванием кожи. Впоследствии развиваются гипертрофия кожи лица и верхней части шеи, телеангиоэктазии и глубокие морщины. У больных отмечается расширение сосудов конъюнктивы и слезотечение, кроме того, возможен акроцианоз верхних конечностей, отек кожи и зуд, головные боли, гипотония, бронхоспазм. Подобные симптомы наблюдаются при НЭО передней кишки и обусловлены избыточной продукцией серотонина и гистамина. Атипичный карциноидный синдром развивается примерно у 5% больных. В редких случаях у пациентов с хроническим атрофическим гастритом и гиперплазией ECL-клеток (энтерохромаффиноподобные клетки) развиваются атипичные гистамин-индуцированные приливы с образованием ярко-красных пятен неправильной формы, которые локализуются на лице, основании шеи и руках.

Одним из основных проявлений гормонально-активных опухолей является фиброэластоз эндокарда (синдром Хедингера), так называемое карциноидное поражение сердца. Синдром Хедингера развивается у 60-80% больных, но клинически довольно редко проявляется на ранних стадиях, в большинстве случаев

протекая под маской других заболеваний сердечно-сосудистой системы [11, 13, 14].

Серотонин является одним из целого ряда факторов, приводящих к росту соединительной ткани и формированию связанного с опухолью фиброза. Створки клапанов сердца у пациентов с НЭО выделяют большое количество TGF- β (трансформирующий фактор β), который является мощным стимулятором выработки коллагена. Серотонин, в свою очередь, вызывает повышение продукции TGF- β и усиливает синтез коллагена интерстициальными клетками клапанов [15].

Карциноидное поражение сердца характеризуется утолщением правых отделов сердца, трехстворчатого клапана и клапанов легочной артерии; примерно в 10% случаев поражаются левые отделы сердца [11, 13, 14]. В эндотелии камер сердца и крупных сосудов образуются фиброзные бляшки, что приводит к деформации клапанов (чаще всего возникает регургитация клапанов со стенозом). Клинически проявляется приступами тахикардии, нарушением ритма, повышением АД, болями в области сердца в сочетании с изменениями на ЭКГ метаболического и ишемического характера.

У больных с карциноидной кардиопатией наличие эхокардиографических признаков коррелирует с уровнем серотонина и тахикинина, а выведение 5-ГИУК с мочой находится в определенном соотношении с тяжестью болезни сердца и прогнозом. Прогрессирующее поражение клапанов ассоциировано с высоким пиковым уровнем 5-ГИУК в моче, в то же время стабильно низкий уровень 5-ГИУК предполагает более благоприятное течение болезни [16]. Фиброз при карциноидном синдроме связан также с секрецией других медиаторов, таких как допамин, эпинефрин, норэпинефрин, гистамин, брадикинин, глюкагон, мотилин, вещество Р, ВИП, хромогранин А, нейрокинины [10, 11]. Эти вещества могут вызывать фиброз сердца и без участия серотонина, но в данном случае они, скорее всего, дополняют действие последнего.

Течение болезни и смертность больных с карциноидным поражением сердца связаны с хронической не-



достаточностью кровообращения. Примерно 25% смертей от карциноидного синдрома приходится на сердечную недостаточность [1, 11].

При НЭО средней кишки независимо от размера первичной опухоли часто развиваются метастазы в брыжейку с формированием перитонеального фиброза. Существует мнение, что ключевую роль здесь также играет серотонин. В одном из исследований была показана зависимость наличия тканевых образований в брыжейке кишки и соединительнотканых тяжей в брюшной полости и малом тазу от уровня связанного тромбоцитами серотонина крови и 5-ГИУК мочи [12].

Интраабдоминальный фиброз может приводить к частичной или полной непроходимости тонкой, а иногда и толстой кишки, окклюзии сосудов брыжейки с развитием мезентериальной ишемии. Фиброзные тяжи забрюшинного пространства могут сдавливать мочеточники с нарушением функции почек. В редких случаях в результате фиброза развиваются карциноидная артропатия и фибропластическая индурация полового члена (болезнь Лейроне) [17]. У 15% больных классический карциноидный синдром сопровождается одышкой и в некоторых случаях бронхоспазмом. Возникновение бронхоспазма может быть опосредовано серотонином, гистамином и кининами, вызывающими сокращение гладких мышц и отек. В некоторых случаях при бронхоспазме необходимо проводить дифференциальную диагностику с приступами бронхиальной астмы.

Примерно у 5% больных развивается гипоальбуминемия и пеллагра (глоссит, стоматит, кожная сыпь, спутанность сознания). Она вызывается сдвигом в сторону избыточного синтеза серотонина из триптофана, который приводит к дефициту никотиновой кислоты и уменьшению синтеза белка [10-11].

В редких случаях у больных с карциноидным синдромом наблюдаются миопатии [3].

Одним из самых опасных для жизни пациента осложнением карциноидного синдрома является карциноидный криз. Клиническая картина криза характеризуется резкими колебаниями АД с преобладанием ги-

потензии, нарушением сердечного ритма, тахикардией, стридорозным дыханием, приливами и дисфункцией ЦНС (спутанность сознания и в тяжелых случаях кома). Карциноидные кризы могут возникать спонтанно или провоцироваться анестезией, диагностическими манипуляциями, приемом лекарственных средств, в том числе химиопрепаратов, вызывающих лизис опухоли и выделение в кровотоки биологически активных веществ [10, 11].

Нередко больные с гормонально активными неоплазиями до постановки диагноза опухолевого поражения наблюдаются у невропатолога либо психиатра, так как на первый план клинической картины выступают симптомы расстройства ЦНС: неустойчивое настроение, гипертрофированная психоэмоциональная реакция на стрессовые ситуации, нарушения сна, некоторые больные страдают депрессией, страхами, навязчивыми состояниями. Такие пациенты склонны к плаксивости, раздражительности, повышенной мнительности, фиксированы на своем самочувствии. При детальном сборе анамнеза часто выясняется, что начало болезни многие связывают с перенесенным стрессом, который для них явился своеобразным «пусковым механизмом» прогрессивного развития симптоматики. При этом отдельные нарушения поведенческих реакций наблюдались на протяжении нескольких лет и воспринимались как особенности характера.

Заключение

Без сомнения, разнообразие клинических проявлений нейроэндокринных опухолей затрудняет своевременную постановку правильного диагноза, что усугубляет течение болезни и часто приводит к необратимым изменениям органов и систем. Поэтому очень важное значение для пациентов с НЭО приобретает онкологическая настороженность терапевтов, дерматологов, инфекционистов, невропатологов, психиатров и врачей других специальностей, что поможет скорректировать диагностический поиск в нужном направлении при наблюдении таких больных.

Лечение пациентов с НЭО зависит от многих факторов и предполагает

мультидисциплинарный подход. В частности, для устранения гиперпродукции гормонов и истощающих симптомов заболевания, даже с паллиативной целью, используется хирургический метод. Однако у большинства пациентов на момент установления диагноза имеются проявления метастатической болезни, осложненной симптомокомплексом карциноидного и других синдромов, которые представляют реальную угрозу для жизни больного. Проведение хирургического вмешательства таким больным затруднено, поэтому предпочтение отдается биологической терапии аналогами соматостатина.

Предпосылкой для использования аналогов соматостатина в лечении НЭО стали следующие факты: описание ингибирующего влияния соматостатина на функцию нейроэндокринных и эпителиальных клеток, идентификация его пяти специфических рецепторов (SSTR1 – SSTR5) и обнаружение их экспрессии в большинстве нейроэндокринных опухолей [18]. Новые данные были получены в исследовании PROMID - это плацебо-контролируемое двойное слепое проспективное рандомизированное исследование эффективности октреотида ЛАР в контроле опухолевого роста у пациентов с метастатическими нейроэндокринными опухолями средней кишки [19]. Данное исследование показало, что Сандостатин ЛАР ингибирует рост метастатических высококодифференцированных НЭО ЖКТ. Медиана времени до прогрессирования в группе Сандостатина ЛАР и плацебо составила 14,3 и 6 месяцев соответственно, и через 6 месяцев стабилизация заболевания отмечена у 66,7% пациентов, получавших Сандостатин ЛАР.

Благодаря широкому использованию аналогов соматостатина в клинической практике удалось существенно повлиять на течение болезни и улучшить качество жизни больных. Клиницисты получили возможность купировать либо контролировать проявления карциноидного синдрома, что значительно снизило процент осложнений и нежелательных явлений. Карциноидные кризы в настоящее время практически не встречаются. ☺



РОИЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

Нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению

Д. м. н., проф. В.А. Горбунова, д. м. н. Н.Ф. Орел

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – относительно редкое заболевание (заболеваемость 2-5 на 100 тыс. населения). Тем не менее, за последние 30 лет отмечен рост числа заболеваний НЭО на 720%, по данным регистра США SEER [1]. При этом осведомленность врачей об этой нозологии остается крайне невысокой. В российском канцеррегистре отсутствуют данные по пациентам с НЭО, в связи с чем начато создание собственного регистра для таких больных.

До настоящего времени используется много синонимов НЭО: апудомы, карциноиды и т. д., но по современным представлениям наиболее точным является термин «нейроэндокринные опухоли». Впервые термин «карциноид» предложил Оберндорфер в 1907 году при описании менее агрессивного типа опухоли кишечника по сравнению с аденокарциномой. В настоящее время НЭО подразделяются по месту их возникновения, степени дифференцировки, функциональной активности и индексу пролиферации (Ki67). НЭО ЖКТ и поджелудочной же-

лезы могут продуцировать гормоны, и такие опухоли относятся к функционирующим. Новообразования, которые не выделяют гормоны, относят к нефункционирующим.

Функционирующие НЭО ЖКТ чаще всего проявляются карциноидным синдромом – это сочетание симптомов диареи, бронхоспазмов и приливов. Однако в чистом виде карциноидный синдром встречается только у 10% пациентов. Другие НЭО ЖКТ представляют собой довольно разнородную группу заболеваний, протекающую либо бессимптомно, либо с изменчивыми и часто слабо различимыми симптомами, которые могут маскировать другие клинические состояния: синдром раздраженного кишечника, аллергию, астму, сердечную недостаточность, климакс и т. д. Это часто затрудняет раннюю диагностику опухоли, и больные на протяжении многих лет посещают различных специалистов, не получая соответствующего лечения. Функционирующие НЭО поджелудочной железы выделяют в особую группу в связи с продукцией специфических панкреатических пептидов: инсулиномы, гастриномы, ВИПомы, соматостатиномы, глюкагономы, которые могут сопровождаться соответствующими специфическими синдромами (Золлингера-

Эллисона, Вернера-Моррисона и т. д.). Кроме того, НЭО поджелудочной железы могут являться частью наследственного синдрома МЭН-I (множественная эндокринная неоплазия – синдром Вернера), который имеет аутосомнодоминантный тип наследования [6]. При МЭН-I возникают множественные эндокринные опухоли, поражающие паращитовидные железы, эндокринную часть поджелудочной железы, переднюю долю гипофиза, кору надпочечников и диффузную эндокринную ткань в тимусе и бронхиолах. Нейроэндокринные опухоли 12-перстной кишки и поджелудочной железы занимают при МЭН-I второе место. Широта клинических проявлений при НЭО обуславливает сложность постановки правильного диагноза. По данным Modlin с соавт. [2], рассчитанное время до установления диагноза составляет 5-7 лет. В настоящее время для диагностики НЭО активно используются КТ, МРТ, эндоскопическое УЗИ, ПЭТ, иммуногистохимические и биохимические исследования. Достижением последних лет стали сканирование с In^{111} -октреотатом, основанное на экспрессии соматостатиновых рецепторов, в основном II типа (применяется в России) [3], и ПЭТ с Ga^6 -DOTA-октреотидом (в России отсутствует). Последний метод приобретает все большую



актуальность за рубежом, особенно в случае затрудненной диагностики опухолей без первично выявленного очага.

Основным методом лечения НЭО ЖКТ и поджелудочной железы является хирургическое вмешательство. К сожалению, из-за позднего выявления опухоли это часто оказывается невозможным, так как заболевание диагностируется уже при наличии метастазов. Однако и для этой группы пациентов в некоторых случаях целесообразно хирургическое лечение с целью снижения опухолевого объема (debulking surgery). Метастазы в печени являются главным фактором, определяющим выживаемость пациентов с эндокринными опухолями НЭО ЖКТ и поджелудочной железы. Для лечения этих больных используются химиоэмболизация, радиочастотная термоабляция, в редких случаях – пересадка печени.

При невозможности полного удаления опухоли и метастазов используются лекарственные методы лечения для контроля синдромов, остановки или торможения роста опухоли. Стандартом медикаментозного лечения при функционирующих НЭО являются аналоги соматостатина (Сандостатин ЛАР). Изучаются также возможности препарата при лечении нефункционирующих опухолей. Это связано с тем, что недавно был обнаружен противоопухолевый эффект Сандостатина ЛАР. По данным рандомизированного исследования PROMID, Сандостатин ЛАР в дозе 30 мг в 3 раза увеличивал время до прогрессирования у пациентов с опухолями тонкой и начальных отделов толстой кишки. При этом эффект зафиксирован как у пациентов с карциноидным синдромом, так и без него. В связи с этим можно говорить о более широких показаниях применения Сандостатина ЛАР – не только с целью купирования симптомов, но и для противоопухолевого эффекта – увеличения периода до прогрессирования.

α-интерфероны также могут вызывать биохимический и общий эффекты, но они более токсичны

ЭФ. Онкология, гематология и радиология 2/2010



Схема 1. Алгоритм выбора лечения при метастатических нейроэндокринных опухолях

по сравнению с аналогами соматостатина, их применяют чаще в комбинации с последними.

Эффективность химиотерапии при НЭО ЖКТ и поджелудочной железы неоднозначна и зависит от степени злокачественности, индекса пролиферации (Ki-67), а также локализации опухоли [4]. Стрептозотоцин и дакарбазин традиционно используют в неоперабельных случаях. В России, в частности в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, также активно изучается в качестве альтернативы стрептозотоцину сахаросодержащее нитрозопроизводное Араноза. 22 пациента получили лечение препаратами в следующей комбинации: араноза + кселода/5-фторурацил/доксорубин. Объ-

ективный эффект отмечен у 18,2% пациентов, стабилизация – у 50%. В последнее время при НЭО активно изучаются таргетные препараты с различным механизмом действия, такие как бевацизумаб, сунитиниб, эверолимус. На ASCO 2010 г. были представлены данные, свидетельствующие об эффективности сунитиниба при НЭО поджелудочной железы.

Эффективность эверолимуса при НЭО ЖКТ и поджелудочной железы была продемонстрирована в двух рандомизированных исследованиях – RADIANT-2 и RADIANT-3. Это самые крупные по количеству участвующих пациентов исследования при НЭО. Суммарно в них приняло участие более 800 пациентов.



Рис. 1. Состав мультидисциплинарной команды для лечения НЭО

Медиана выживаемости пациентов

- Медиана выживаемости в 3 раза выше в специализированных центрах по данным SEER
- Результаты идентичны в специализированном центре США

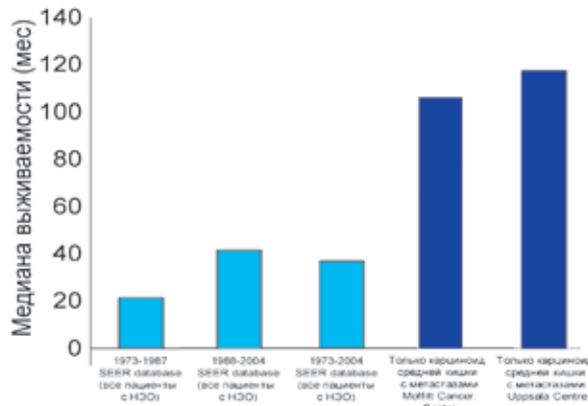


Таблица 1. Результаты применения мультидисциплинарного подхода

В исследовании RADIANT-2 сравнивали комбинацию октреотида ЛАР + эверолимус с октреотидом ЛАР + плацебо у пациентов с распространенными НЭО различных локализаций (ЖКТ, поджелудочная железа, легкие). В группе комбинированного лечения преимущество по безрецидивной выживаемости составило 5 месяцев (16 мес. и 11 мес. соответственно). Полученные различия не достигли запланированной статистической достоверности ($p = 0,026$, $HR = 0,77$) при централизованной оценке результатов, однако, по данным локальных отчетов, результаты оказались достоверными ($p = 0,018$).

В исследовании RADIANT-3 изучали монотерапию эверолимуса по сравнению с плацебо у пациентов с НЭО поджелудочной железы ($n = 410$). В группе лечения эверолимусом зафиксировано достоверное преимущество по безрецидивной выживаемости – 6,4 месяцев ($p < 0,0001$) и снижение риска рецидива на 65% ($HR = 0,35$). Таким образом, эверолимус претендует на статус нового стандарта в лечении пациентов с НЭО различных локализаций. Следует заметить, что помимо высокой активности эверолимуса, исследователи отметили благоприятный профиль переносимости препарата в обоих протоколах.

Недавние клинические исследования продемонстрировали противоопухолевую активность эверолимуса в комбинации с темозоломидом и сунитинибом (Сутентом) – мультитаргетным агентом с анти-VEGF-активностью при панкреатических НЭО. У больных с НЭО ЖКТ изучается также эффективность радионуклидной терапии (^{177}Lu -DOTA – октреотат, ^{90}Y -DOTA-октреотид). В России эти методики, к сожалению, недоступны.

Разнообразие клинического течения заболеваний НЭО и применяемых методов лечения диктует применение мультидисциплинарного подхода: создание специализированных консультативных и лечебных центров, разработку программ по информированию и обучению врачей. Результаты диагностики и лечения пациентов НЭО по-прежнему остаются неудовлетворительными, что может быть обусловлено рядом причин:

- заболеваемость НЭО в мире резко увеличилась за последние годы;
- врачи мало осведомлены о НЭО;
- современные методы диагностики (хромогранин А, 5-ГИУК, скинтиграфия рецепторов соматостатина – Октреоскан) не входят в стандарты диагностики;
- «смазанность» клинической картины приводит к поздней диагностике НЭО;
- отсутствует единая терминология и общепринятая классификация НЭО.

Для решения этих задач в Европе создано общество по лечению НЭО – ENETS, в США – NANETS. Наше представление о врачебном составе мультидисциплинарной команды для лечения НЭО продемонстрировано на рисунке 1. Перспективы улучшения результатов лечения в специализированных центрах, применяющих такой мультидисциплинарный подход, можно продемонстрировать на примере центра по лечению нейроэндокринных опухолей в Швеции (Упсала) (табл. 1).



Рис.1. Города РФ, оснащенные лабораториями



Актуальность проблемы НЭО в России обусловлена рядом факторов:

- Нет данных по истинной заболеваемости НЭО.
- Локальный регистр в РОНЦ создан только в 1992 году (сегодня 339 пациентов с верифицированным диагнозом НЭО), также начато создание российского регистра НЭО.
- Недостаточный уровень диагностических возможностей.
- Маркер хромогранин А определяют в Москве с 2005 г. только в двух лабораториях, в настоящее время эта ситуация улучшилась в результате оснащения ряда лабораторных центров в 16 городах России.
- Отсутствует ПЭТ с C11-5-гидрокси-L-триптофаном (5НТФ), 18F-дигидрооксифенилаланином (DOPA), 68Ga-октреотидом. Радионуклидная диагностика рецепто-

ров соматостатина проводится с меченым индием. Клинические испытания отечественного препарата 111In-октреотида (Октреоскан) проведены в 2008 г., практическое использование начато с III-IV квартала 2009г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и РНЦРР.

- Низкая осведомленность врачей о НЭО.
 - Не выработаны стандарты диагностики и лечения НЭО.
 - Недостаточно многопрофильных центров (всего 4).
- 2 октября 2009 г. было зарегистрировано Медицинское общество по лечению нейроэндокринных опухолей МОЛНЭО, основными целями и задачами которого являются:
- Создание единых подходов к вопросам оценки эпидемиологических данных и регистра НЭО в России.
 - Разработка единой номенклатуры.

- Разработка оптимального диагностического алгоритма.
- Внедрение современных стандартов лечения нейроэндокринных опухолей.
- Изучение новых противоопухолевых препаратов.

С момента создания общества были проведены экспертные советы, NET-туры, конференция, мероприятия по улучшению обучения врачей, оснащены 16 лабораторий в разных городах России (рис. 1).

В 2010 г. европейское и американское общество объединились в альянс. Россия постепенно присоединяется к мировой программе по улучшению диагностики и лечения НЭО.

Таким образом, объединение врачей и внедрение мультидисциплинарного подхода – это реальная возможность улучшения качества диагностики и результатов лечения больных с нейроэндокринными опухолями. ☺

Литература
→ 69 с.

На бескрайних Интернет-просторах

В поисковых системах по запросу «Онкология» можно найти миллионы ссылок. Поэтому в этих обзорах речь пойдет лишь о сайтах, достойных вашего внимания.

И начать следует с Интернет-проекта Российского онкологического общества ONCOLOGY.RU® (<http://www.oncology.ru>), объединяющего сразу четырех мощных порталов: ONCOLOGY.RU, ROSONCOWEB, NEMATOLOGY.RU, HELP-PATIENT.RU.

Состав редакционного совета (сам факт наличия которого уже вызывает уважение) представлен списком достойнейших имен: М.И. Давыдов, директор ГУ РОНЦ им. ак. Н.Н. Блохина, Президент РАМН, д. м. н.; В.И. Чиссов, директор Росмедтехнологий РФ, ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, академик РАМН, д. м. н.; и др. Становится понятно, что это очень серьезный информационный ресурс. ROSONCOWEB. По определению самих организаторов портала, его цель – информационная поддержка специалистов в области клинической и экспериментальной онкологии. На ресурсе размещены не только статьи,

но и уникальные исследования, монографии, диссертационные работы. Здесь можно найти как новейшие, так и фундаментальные труды. Четкость, достоверность и новизна подаваемой информации – отличительная особенность портала.

ONCOLOGY.RU. Портал работает четвертый год. Задумывался он как научный журнал и центр обмена информацией для профессионального сообщества врачей-онкологов, но сегодня несколько тысяч его пользователей представляют уже почти все медицинские отрасли.

В рамках проекта действует Школа морфолога член-корреспондента РАМН, профессора Г.А. Франка и проводится конкурс для патоморфологов.

NEMATOLOGY.RU. На страницах этого научного интернет-издания представлены работы по общей и онкогематологии.

Посещение профессиональных сайтов предполагает обязательную регистрацию, поэтому доступ к серьезной научной информации только для специалистов.

HELP-PATIENT.RU. Несмотря на то, что это самый «молодой» портал проекта, он успел войти в первую десятку поисковых систем Yandex и Google. Впрочем, это и не удивительно, ведь его целевая аудитория – пациенты и их родственники.

Портал выпустил оригинальный проект «Клиника Oncology.ru®». Здесь любой пользователь может получить достоверно научную и подробную информацию о методах лечения конкретного заболевания. К стати, в рамках этого проекта не первый год работает уникальная услуга – всероссийская бесплатная круглосуточная линия по оказанию психологической помощи пациентам.

Полезные материалы вы можете также найти на сайтах:

<http://www.ronc.ru> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

<http://www.mnioi.ru> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росздрава

Наталья Токарева

Такролимус – фармакокинетика и современные аспекты клинического применения

Д. м. н. И.С. Долгополов

Иммунологические реакции отторжения при трансплантации органов и тканей являются одной из серьезнейших проблем, влияющих на качество лечения, жизни, морбидность и выживаемость пациентов. Хотя эти реакции отличаются по вектору направления при трансплантации солидных органов и при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (АГСК), их профилактике и лечению способствует применение сходных схем иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде.

При трансплантации солидных органов (почки, печень, сердце, легкие и т.п.) развивается реакция отторжения органа, обусловленная иммунной системой реципиента. Как правило, в этом случае реакция отторжения носит скорее хронический характер, и толерантность к трансплантируемому органу наступает относительно быстро, что позволяет проводить умеренную иммуносупрессию. Тогда как при трансплантации АГСК, где от донора трансплантируется две системы –

иммунная и кроветворная, реакции направлены на все остальные органы и системы реципиента и их выраженность зависит от степени несовместимости по HLA-антигенам. В случае явной несовместимости острая и хроническая реакция «трансплантат–против–хозяина» возникает в 100% случаев, носит выраженный характер и требует максимальной и длительной иммуносупрессии. Синтез и внедрение в клинику ингибиторов кальцинеурина сделало возможным проведение любого вида трансплантации и достоверно снизило как количество острых и хронических иммунологических реакций, так и количество побочных эффектов, частота которых при ранних схемах с использованием стероидов и азатиоприна была крайне велика [1]. Такролимус – один из относительно новых иммуносупрессоров, открытый в 1984 году японскими исследователями, который показал клиническую эффективность, сравнимую с ранее применяемым циклоспорином А при большинстве типов трансплантаций, но при меньшей почечной и неврологической токсичности. Отсутствие гепато-энтеральной рециркуляции и, соответственно, более предсказуемая кинетика сделали такролимус препаратом выбора при трансплантации печени. Эта статья посвящена некоторым аспектам фармако-

кинетики, описанию механизма действия, побочных эффектов и анализу использования такролимуса в клинической практике.

Механизм действия

Такролимус, относящийся к циклическим макролидам, был выделен из микроорганизмов (*Streptomyces tsukubaensis*) [2]. Несмотря на это, его антимикробная активность незначительна. Этот препарат способен на молекулярном уровне связываться с цитозольным белком FKBP12, который отвечает за внутриклеточную аккумуляцию препарата. Комплекс FKBP12–такролимус специфически и конкурентно связывается с кальцинеурином и ингибирует его, что в свою очередь блокирует фосфорилирование цитоплазматического компонента, необходимого для транскрипции гена интерлейкина-2 (ИЛ-2). В механизме действия такролимуса предполагается также, что он влияет не только на продукцию ИЛ-2, но и подавляет другие «ранние» гены активации Т-клеток, которые контролируют продукцию таких цитокинов, как, например, ИЛ-3, гранулоцитарно-монокитарный колонистимулирующий фактор, TNF-альфа, гамма-интерферон и др., что приводит к кальцийзависимому ингибированию Т-клеточных сигнальных путей трансдукции, предотвращая



таким образом транскрипцию дискретной группы лимфокинных генов [3, 4]. Способность такролимуса ингибировать активность Т лимфоцитов *in vitro* в 100 раз превышает таковую циклоспорина А (ингибирующая концентрация IC50 – 0,1 нмоль/л и 10 нмоль/л соответственно).

Фармакокинетика

Такролимус абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, основным местом абсорбции является верхний отдел ЖКТ. Концентрации (C_{max}) такролимуса в крови достигают пика примерно через 1–3 часа, биодоступность составляет 14–17% у здоровых добровольцев и сильно варьирует у пациентов после трансплантации солидных органов и АГСК – от 4 до 89% (в среднем 25%). У некоторых пациентов препарат непрерывно абсорбируется в течение длительного периода, достигая относительно ровного профиля абсорбции. После перорального применения препарата (0,30 мг/кг/сутки) пациентами с трансплантатом печени у большинства больных равновесные концентрации такролимуса достигались в течение 3 дней. При одновременном применении препарата с пищей снижалась скорость и степень абсорбции такролимуса. Выделение желчи не влияет на абсорбцию такролимуса, таким образом, нет необходимости пересчитывать дозу такролимуса у пациентов с нарушением оттока желчи. Наблюдается сильная корреляция между площадью под фармакокинетической кривой и минимальными уровнями препарата в цельной крови при достижении равновесного состояния, в связи с этим мониторинг минимальных уровней препарата в крови может служить для адекватной оценки системного воздействия препарата.

Распределение

Распределение такролимуса после внутривенного введения препарата человеку имеет двухфазный характер. В плазме крови препарат в значительной степени связывается (75–99%) с белками, в

основном с сывороточным альбумином, α -1-кислым гликопротеином, липопротеином и глобулинами [5]. В системном кровотоке такролимус в значительной степени связывается с эритроцитами, что обусловлено высоким содержанием в них ФКВР. Значительные концентрации такролимуса обнаруживаются в легких, селезенке, сердце, почках, печени, поджелудочной железе и головном мозге. Объем распределения колеблется от 0,85 до 65 л/кг [6]. Такролимус является препаратом с низким уровнем клиренса. У взрослых пациентов с трансплантатом печени и почки значения этого параметра составили 4,1 л/ч и 6,7 л/ч соответственно. У детей с трансплантатом печени значение общего клиренса примерно в 2 раза выше, чем у взрослых больных. Период полувыведения такролимуса продолжителен и изменчив. У взрослых пациентов и детей с трансплантатами печени период полувыведения в среднем составляет 11,7 ч и 12,4 ч соответственно, по сравнению с 15,6 ч у взрослых пациентов с трансплантатом почки.

Метаболизм и экскреция

Такролимус метаболизируется через систему цитохрома P450IIIa4 в печени и, возможно, в тонком кишечнике. Иммуносупрессивной активностью обладает только 1 метаболит из 8. Препарат выводится печенью. Менее 1% введенной дозы обнаруживается в моче [6].

Показания, способы применения и дозировка

Такролимус применяется для предупреждения и лечения реакции отторжения при трансплантации солидных органов, острой и хронической реакции «трансплантат-против-хозяина», а также для лечения атопических дерматитов, экземы и псориаза (в виде крема). Такролимус можно применять как перорально, так и внутривенно.

Пероральную терапию такролимусом у взрослых необходимо начинать с дозировки 0,1–0,2 мг/кг/сутки, разделив эту дозу на 2 при-

ема. Применение препарата следует начать примерно через 12 ч после завершения операции. Если состояние пациента не позволяет принимать препарат внутрь, внутривенную терапию необходимо начать с дозировки 0,01–0,05 мг/кг/сутки, вводя лекарство в виде внутривенной продленной инфузии в течение 24 ч или 2 раза в сутки по 4 ч. У детей начальная доза составляет 0,03–0,06 мг/кг/сутки.

В ходе поддерживающей терапии дозировку такролимуса необходимо корректировать в зависимости от индивидуальных потребностей пациента, с учетом результатов мониторинга уровня препарата в крови больного. Терапевтической концентрацией препарата в крови считается 5–15 нг/мл. При концентрации более 20 нг/мл риск развития нефротоксичности существенно увеличивается.

Побочные эффекты

Такролимус вызывает побочные эффекты, характерные для всех препаратов-ингибиторов кальцинеурина. Наиболее часто (>1/100) возникают нейротоксичность, нефротоксичность, нарушение метаболизма глюкозы и гипертензия [7, 8]. Значительно реже наблюдаются электролитные нарушения (гипомагниемия, гипокалиемия), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и лимфопролиферативные заболевания. В отличие от циклоспорина А такролимус редко вызывает выраженную печеночную токсичность, гирсутизм и гиперплазию десен. Выраженность побочных эффектов существенно зависит от преморбидного фона, комбинированного использования других иммунодепрессантов, наличия соматической патологии и токсичности проведенного лечения. Так, данные по токсичности для пациентов после трансплантации АГСК существенно разнятся от данных после трансплантации солидных органов.

Нефротоксичность ингибиторов кальцинеурина обусловлена тем, что препараты данной группы снижают концентрацию ренина

и альдостерона, увеличивают резистентность почечных сосудов, снижая гломерулярную фильтрацию и почечный кровоток [9]. В сравнительных рандомизированных исследованиях показано, что такролимус обладает достоверно меньшей нефротоксичностью, чем циклоспорин А. Кроме того, гипертензия и гиперлипидемия наблюдались достоверно реже в группе, получавшей такролимус, по сравнению с группой, получавшей циклоспорин А [10].

При использовании такролимуса у больных после трансплантации почки диарея и гипомагнемия наблюдались чаще, чем в группе больных, получавших циклоспорин, однако это не оказало достоверного влияния на исход трансплантации. Несмотря на то что гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура могут возникать при применении как циклоспорина, так и такролимуса, последний может служить альтернативой при необходимости продолжать иммуносупрессию, так как перекрестная реактивность между препаратами не наблюдалась [11]. Использование такролимуса не приводит к увеличению частоты инфекций, лимфопролиферативных заболеваний и сахарного диабета при сравнении с группой пациентов, получавших циклоспорин А.

Взаимодействие с препаратами

В связи с тем что такролимус метаболизируется через систему цитохромов P-450, его кинетика может меняться при одновременном назначении препаратов, использующих те же пути метаболизма. Необходимо отметить, что данные по взаимодействию с большинством препаратов получены на экспериментальных моделях *in vitro* и редко подтверждены в исследованиях на людях [12]. К препаратам, которые с большой долей вероятности могут повышать концентрацию такролимуса в крови, относятся: H₂-гистаминоблокаторы, противогрибковые азолы, блокаторы кальциевых каналов, перораль-

ные контрацептивы. Снижение концентрации препарата возможно при совместном приеме с антацидами, рифампицином, карбамазепинами, барбитуратами [8]. Несмотря на теоретическое предположение о возможности взаимодействия такролимуса и глюкокортикоидов или метотрексата, часто используемых в комбинированном лечении отторжения трансплантата или подавлении реакции «трансплантат-против-хозяина», группа исследователей из Сиэтла не показала достоверной разницы в клиренсе такролимуса при их совместном применении [13, 14]. В другом исследовании результатом совместного назначения флюконазола и такролимуса у пациентов после АГСК явилось клинически незначимое снижение клиренса последнего на 16% [15]. Однако у пациентов после трансплантации солидных органов были отмечены эпизоды острой почечной недостаточности, что может быть объяснено применением большей суточной дозы такролимуса в этой группе [16].

Трансплантация почки

Исследования показали, что эффективность такролимуса для профилактики реакции отторжения после трансплантации почки у взрослых значительно выше, чем циклоспорина А, даже при использовании микроэмulsion последнего [17]. Такие же данные получены при анализе педиатрического контингента в проспективных, рандомизированных исследованиях [10]. Рандомизированное исследование, проведенное в 50 европейских центрах и включающее 560 пациентов после трансплантации почки, показало отсутствие разницы в выживаемости больных (99,3% и 98,5% соответственно) при применении такролимуса и циклоспорина в комбинации с азотиоприном и стероидами. Тем не менее, после проведения биопсии трансплантата была выявлена разница как в частоте развития реакции острого отторжения трансплантата (32,5% против 51,3%, $p < 0,001$), так и в частоте

резистентности к терапии кортикостероидами (0,4% против 21%, $p < 0,001$) в пользу группы, получавшей такролимус [18]. В другом рандомизированном исследовании показана достоверно меньшая частота развития интерстициального фиброза и отторжения почки (10% против 58%, $p = 0,002$) и большая частота переживаемости трансплантата в течение 6 лет (81% против 60%, $p = 0,0496$) в группе, принимающей такролимус, по сравнению с группой, принимающей циклоспорин А (10). Мета-анализ использования такролимуса и циклоспорина А как самостоятельно, так и в комбинациях показал преимущество первого в плане выживаемости трансплантата, сохранения гломерулярной фильтрации почки, а также в плане предотвращения осложнений (гипертензия, нарушение толерантности глюкозы и т.д.).

Трансплантация печени

Отсутствие гепато-энтеральной рециркуляции такролимуса и независимость его от наличия холестаза делают такролимус препаратом выбора при трансплантации печени. При проведении мета-анализа 717 публикаций (3 813 пациентов) в Medline показано, что летальность и риск потери трансплантата в течение первого года существенно ниже у пациентов, получивших такролимус, по сравнению со всеми другими режимами иммуносупрессии (летальность RR 0,85, 95% CI 0,73–0,99; потеря трансплантата: RR 0,73, 95% CI 0,61–0,86). Такролимус снижает риск острого отторжения трансплантата (RR 0,81, 95% CI 0,75–0,88) и резистентность к стероидам (RR 0,54, 95% CI 0,47–0,74). При применении такролимуса отмечена большая заболеваемость *de novo* сахарным диабетом (RR 0,138, 95% CI 1,01–1,86), однако частота возникновения лимфопролиферативных заболеваний и потребность в диализе при развитии почечной недостаточности не отличалась от таковой у пациентов, получавших циклоспорин А. Больше количество реципиентов



печени прекратили прием циклоsporина А в связи с развитием побочных явлений (RR 0,57, 95% CI 0,49–0,66). В исследованиях 94 пациентов, проведенных в США и Франции, было показано, что перевод с циклоспорина А на такролимус позволил избежать отторжения органа у 43 из 47 больных (91,5%). Средний уровень билирубина у них снизился за 6 месяцев с $8,7 \pm 2,1$ мг/дл до $2,1 \pm 0,4$ мг/дл ($p = 0,021$), а средний уровень креатинина снизился с 167 ± 36 мкмоль/л до 119 ± 28 мкмоль/л ($p = 0,006$).

Аллогенная трансплантация ГСК

При аллогенной трансплантации ГСК назначение ингибиторов кальцинеурина для профилактики острой реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) является «золотым стандартом» иммуносупрессивной терапии при трансплантации как от родственного, так и от неродственного донора. Также эти препараты широко используются для терапии хронической РТПХ. При анализе 5 публикаций, включающих исследование 153 пациентов после трансплантации ГСК от родственного донора, частота развития острой РТПХ составила 15–44% (19, 20). Рандомизированные исследования, сравнивающие режимы с использованием такролимуса и циклоспорина А, показали достоверно более низкую частоту возникновения острой РТПХ II–IV степени в группе, получавшей такролимус (13, 21).

В исследовании 329 пациентов с острыми и хроническими лейкозами сравнивалась эффективность профилактики острой РТПХ в группах, получивших такролимус в комбинации с метотрексатом ($n=165$) и циклоспорин А в комбинации с метотрексатом ($n=164$). Частота возникновения острой РТПХ была достоверно ниже в первой группе (31,9% против 44,4%, $p = 0,01$), что позволило в дальнейшем использовать такролимус при неродственных совместимых и частично-совместимых аллогенных трансплантациях ГСК [22]. При анализе трансплантаций от

неродственного донора также отмечается достоверное уменьшение частоты возникновения острой РТПХ II–IV степени в группе такролимуса (56% против 74%, $p < 0,05$), что не оказало влияния на выживаемость в обеих группах [23]. Результаты исследования 3 фазы ($n = 180$ пациентов), проведенные ведущими трансплантационными центрами США, показали, что комбинация такролимус + метотрексат достоверно снижает риск развития острой РТПХ любой степени по сравнению с комбинацией циклоспорин А + метотрексат ($p = 0,005$). Вероятность развития острой РТПХ II–IV степеней была существенно ниже в группе такролимуса (56% против 74%, $p = 0,0002$). Также в группе такролимуса достоверно реже использовались глюкокортикоиды (65% против 81%, $p = 0,019$). Нефрологическая токсичность в первые 100 дней, потребовавшая применения гемодиализа, развивалась у 9 пациентов в группе такролимуса по сравнению с 8 пациентами в группе циклоспорина А. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов в 2 года составила 54% против 50% ($p = 0,46$) и 47% против 42% ($p = 0,58$) в группах такролимуса и циклоспорина А соответственно [24]. В НИИ ДООГ РОНЦ РАМН такролимус применяется с 2006 года в качестве профилактики острой и для лечения хронической РТПХ при проведении гаплоидентичных трансплантаций ГСК на фоне режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью.

Всего проведено 56 трансплантаций у детей с различными типами солидных опухолей, лейкозами, лимфомами и миелопролиферативными синдромами. 8 пациентов получали такролимус в качестве первой линии профилактики острой РТПХ и 4 пациента, в качестве второй линии, при развитии токсичности циклоспорина или для лечения хронической РТПХ. Остальные пациенты, получавшие циклоспорин, составили группу исторического контроля. Нейротоксичность и нефротоксичность > 2 ст. разви-

лась у 0% против 14% и 8% против 20% у получивших такролимус и циклоспорин А соответственно. Не было достоверных различий в частоте развития острой РТПХ выше II ст. (13% против. 22%, $p > 0,05$) [24].

Исследования последнего десятилетия показали, что комбинация метотрексата и такролимуса существенно снижает риск развития острой РТПХ по сравнению с циклоспирином А, не усиливая токсичность, инфекционную заболеваемость и не влияя негативно на безрецидивную выживаемость. Более того, использование такролимуса в комбинации с микофенолат мифетилом позволяет расширить зону его применения после аллогенных трансплантаций у больных хронической РТПХ.

Кинетика такролимуса при лечении хронической РТПХ была более предсказуема и стабильна, чем циклоспорина А, что требовало более редкого определения концентрации препарата в крови. К недостаткам следует отнести трудности подбора терапевтических доз такролимуса у детей с малым весом при отсутствии препарата в форме суспензии на рынке РФ.

Такролимус является иммуносупрессивным препаратом, прочно занявшим свое место в клинике благодаря предсказуемой кинетике, умеренной токсичности и высокой эффективности. В силу меньшей нефротоксичности и отсутствия гепатоэнтеральной рециркуляции такролимус стал препаратом выбора при трансплантации почек и печени по сравнению с другими ингибиторами кальцинеурина. Этот препарат с каждым годом все шире используется как альтернатива циклоспорину, самостоятельно или в комбинации с другими иммуносупрессорами, в программах проведения различных типов аллогенной трансплантации ГСК. Несомненно, что необходимы новые рандомизированные исследования для определения места такролимуса при трансплантации других органов и тканей. ☺



Современные подходы к лечению тромботических осложнений в онкологии

Д. м. н. В.В. Птушкин

Первые печатные работы, в которых указывалось на взаимосвязь между раком и тромбозом, появились в Европе в начале XIX века. Наиболее полно эта проблема была сформулирована в лекции А.Труссо, изданной в 1865 году [1]. В ней автор не только указал на высокую частоту «болезненных местных отеков, связанных с венозным стазом» при пальпируемых опухолях брюшной полости, но и высказал предположение о необходимости поиска такой опухоли в случае возникновения аналогичных клинических проявлений тромбоза. Развитие медицины позволило полностью подтвердить предположения французского врача – в настоящее время скрытый рак выявляется у 10–15% больных с идиопатическим тромбозом [2].

различных неоплазиях. В качестве первопричин запуска прокоагулянтного звена гемостаза могут выступать тканевой фактор (высоко экспрессирован на клетках рака поджелудочной железы, печени, некоторых лейкозов) [3], опухолевая цистеиновая протеиназа (часто продуцируется клетками рака толстой кишки, рака молочной железы, меланомы) [4], муциновые микровезикулы (выделяются клетками рака яичников, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки) [5]. Тромбоциты при опухолях могут активироваться как под воздействием сформировавшегося тромбина, так и при взаимодействии с измененным в процессе контакта с провоспалительными цитокинами (ФНО, интерферон- γ) сосудистым эндотелием [6]. К перечисленным факторам тромбофилии могут добавляться воздействия общего характера, связанные с наличием опухоли в организме – местный сосудистый стаз при прорастании или сдавлении сосудов, обезвоживание, гиподинамия. При лабораторных коагулологических исследованиях пациенты с неоплазиями и без клинических проявлений тромбоза часто имеют повышенный уровень активированных форм факторов VIII и XII, а также маркеров коагуляции (фрагменты протромбина 1+2, тромбин-антитромбин комплекс,

продукты деградации фибрина/фибриногена) и активации тромбоцитов (PF4). Эти изменения чрезвычайно распространены и, по некоторым данным, встречаются у 90% онкологических больных [7].

Прогрессии тромбоза способствует цитостатическая и гормональная терапия, повреждающая как опухолевые клетки с выходом прокоагулянтных субстанций в кровоток, так и эндотелий сосудов. Повреждение эндотелия, характерное для антрациклинов, сопровождается снижением выработки тромбомодулина, простоциклина, тканевого активатора плазминогена и высвобождением субэндотелиальных структур (коллаген, эластин), активирующих тромбоциты и белки свертывания [8, 9]. В значительной мере увеличивают риск тромбоза оперативные вмешательства и постоянные сосудистые катетеры. Все эти состояния сопровождаются тромбозами и тромбоэмболиями, значимо повышающими летальность пациентов в группах наибольшего риска.

В крупном ретроспективном исследовании в США, включившем в анализ 8 млн пациентов, госпитализированных с различными диагнозами, рак являлся наиболее частой причиной тромбозов. Среди видов опухоли первые три места занимали рак яичников,

Что же лежит в основе высокой тромбофилии при опухолевых заболеваниях? Возможно, на этот вопрос нет единого ответа, и конкретные механизмы активации могут меняться при



опухоли ЦНС и рак поджелудочной железы. По некоторым данным, наличие венозной тромботической болезни (тромбозы глубоких вен голени / тромбоз эмболии легочной артерии) у больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода на 60% в сравнении с пациентами сходной распространенности рака, но не имеющими тромботических осложнений [10]. Наличие маркеров активации свертывания в крови онкологических больных является отрицательным фактором прогноза даже в отсутствие тромбоза [11].

Отдельная проблема тромботической болезни – это материальные затраты, связанные с необходимостью госпитализации больных и проведения интенсивной, порой дорогостоящей противотромботической терапии. В одно из европейских исследований были включены данные 529 онкологических больных, у которых развились тромбозы и которые наблюдались в последующем на протяжении нескольких лет. Были подсчитаны затраты, связанные с госпитализацией по поводу тромбозов или их осложнений, включая осложнения антикоагулянтной терапии. Средняя стоимость госпитализации составила 20 065 долл. США. Авторы делают вывод о серьезности медицинских последствий тромботической болезни и высокой стоимости лечения ее осложнений, а также о необходимости разработки более эффективных методов предотвращения и лечения тромбозов/эмболий у пациентов с опухолевыми заболеваниями.

Лечение тромбозов/тромбоэмболий у больных с неоплазиями

Больные с опухолевыми заболеваниями и развившимися тромбозами/тромбоэмболиями имеют крайне высокий риск прогрессирования (развитие дополнительных тромбов и тромбозов/эмболий) или рецидивов этих осложнений на протяжении

6–12 месяцев, поэтому им показана длительная антикоагулянтная терапия.

В соответствии с рекомендациями АССП на первом этапе, как правило, применяют прямые антикоагулянты (гепарины, фондапаринукс) в течение 5–10 дней с переходом на антивитамины К (АВК), перорально.

Нефракционированные гепарины (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) или фондапаринукс назначаются по возможности немедленно после установления диагноза тромбоза. НФГ назначают в виде постоянной инфузии (80 ЕД/кг болюсно и затем 18 ЕД/кг/час) под контролем активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), которое должно быть выше нормы в 1,5–2,5 раза [12]. Низкомолекулярные гепарины не требуют постоянного лабораторного контроля (за исключением подсчета числа тромбоцитов раз в 10 дней, как и для НФГ) и вводятся 1–2 (далтепарин и эноксапарин) или 2 (надропарин) раза в день. Удобство назначения при сопоставимой эффективности и безопасности приводит к постепенному вытеснению нефракционированных гепаринов низкомолекулярными. НФГ могут иметь преимущество у больных с почечной недостаточностью (в связи с почечным клиренсом низкомолекулярных гепаринов), а также в тех случаях, когда высокий риск кровотечений может потребовать немедленной остановки антикоагулянтной терапии. В то же время опасность кумуляции НМГ, по крайней мере в отношении далтепарина, невелика, что показано в исследовании Дукетиса [13] и при соответствующем контроле препарат может быть использован при почечной недостаточности. У 120 пациентов в критическом состоянии с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин при применении далтепарина в дозе 5000 МЕ не получено доказательств биоаккумуляции препарата на основании серийного измерения уровня анти-Ха активности.

Назначение АВК начинают с первого дня применения гепаринов и до достижения уровня гипокоагуляции 2,0–3,0 МНО (международное нормализованное отношение, INR) гепарины отменяют при условии, что они вводились как минимум 5 дней.

Эта методика хорошо зарекомендовала себя у больных, не имеющих опухолей с высоким риском ретромбозов, например, после ортопедических операций на тазобедренном суставе. В то же время больные с неоплазиями представляют собой особую группу с точки зрения эффективности и токсичности стандартных методов лечения и профилактики тромботических осложнений. Общая эффективность профилактики тромботической профилактики у них, как правило, ниже, а частота геморрагических осложнений выше, чем у больных в общей популяции.

Так, в одном из проспективных исследований 842 пациента с тромбоэмболической болезнью в анамнезе (включая 181 онкологического больного) получали стандартную терапию АВК (варфарин) с целью вторичной профилактики тромботических осложнений. В течение 1 года наблюдения частота рецидивов тромбозов/тромбоэмболий была выше в 3,2 раза среди больных с опухолевыми новообразованиями, чем у больных, не имеющих рака (20,7% и 6,8% соответственно). В то же время геморрагические осложнения были значимо более частыми в группе больных с неоплазиями (12,4% против 4,9%) [14]. Повышенная кровоточивость коррелировала с распространенностью опухоли, чаще развивалась в первый месяц терапии, но не могла быть объяснена «перелеченностью». Аналогичные данные были получены и в другом исследовании, в котором было показано, что частота повторных тромбозов соответственно для онкологической и неонкологической групп больных, получавших антикоагулянтную терапию, составляла 27,1% и 9%.

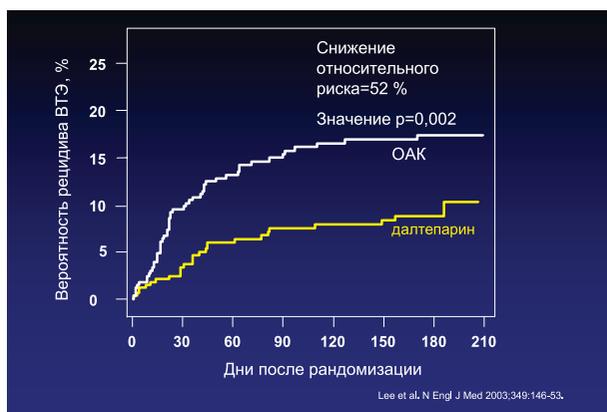


Рис. 1. Эффективность далтепарина в профилактике вторичных тромбозов

При этом частота гемorragических осложнений в тех же группах была 13,3% и 2,1% [15].

Результаты исследований свидетельствуют о меньшей эффективности профилактического назначения непрямых антикоагулянтов (АВК) у онкологических больных в сравнении с аналогичными по степени тромботического риска группами больных без опухоли при большем риске гемorragических осложнений. Кроме того, терапия непрямыми антикоагулянтами может осложняться лекарственными взаимодействиями, а рвота, нарушение питания и опухолевое или метастатическое поражение печени приводит к непредсказуемым колебаниям концентрации этой группы препаратов. Необходимость экстренных оперативных вмешательств повышает риск осложнений в связи с противосвертывающим эффектом, сохраняющимся 2–3 дня после отмены непрямых антикоагулянтов. Проведение химиотерапии, осложняющейся тромбоцитопенией и диктующей необходимость прерывания противосвертывающей терапии, заставляет проводить постоянный лабораторный контроль уровня гипокоагуляции, что не всегда удобно у больных с ограниченным венозным доступом. Некоторым больным приходится делать до 80 определений МНО за период лечения.

Альтернативой непрямым коагулянтам могут стать низкомолекулярные гепарины. Последняя группа препаратов имеет благо-

приятный профиль лекарственного взаимодействия и может эффективно применяться у больных, резистентных к терапии антивитаминами К.

Среди контролируемых исследований, сравнивающих эффективность длительного вторичного профилактического назначения НМГ и АВК, самым крупным является CLOT (Comparison of Low Molecular Weight Heparin Versus Oral Anticoagulant Therapy in Cancer Patients With Venous Thromboembolism) [16]. В этом исследовании больным с опухолевыми заболеваниями и венозной тромботической болезнью (тромбозы глубоких вен голени и/или тромбозы легочной артерии) назначался далтепарин или варфарин. Из включенных 676 больных 338 были рандомизированно определены в группу, получавших далтепарин в дозе 200 МЕ/кг в течение 1 месяца, затем по 150 МЕ/кг в течение 5 месяцев; 338 больных – в группу, получавших далтепарин в дозе 200 МЕ/кг в течение 5–7 дней и АВК перорально под контролем МНО 2,0–3,0 на протяжении 6 месяцев. Группы больных были уравновешены по факторам риска. Сплошные опухоли имели 90% пациентов, распространенный процесс отмечался у 67% больных в обеих группах.

В течение 6 месяцев наблюдения повторные венозные тромбозы и/или тромбозы легочной артерии возникли у 27 из 338 больных в группе далтепарина и у 53 больных из 338 в группе варфарина (HR 0,48 $p = 0,002$). Вероятность развития тромботических осложнений в течение 6 месяцев составила 17% в группе АВК и 9% в группе далтепарина. Риск гемorragических осложнений был сопоставим в обеих группах. Кровотечения имели место у 14% и 19% (большие кровотечения у 6% и 4%) больных в группах НМГ и непрямых антикоагулянтов соответственно. Общая выживаемость в период исследования (6 месяцев) составила 41% для группы далтепарина и 39% для группы антивитаминов К ($p = 0,53$). Авторы продолжали наблюдение за больными

в течение еще полугодия после окончания исследования и отметили, что если смертность тех, кто имел метастазы на момент тромбоза, была сопоставима – 69% и 72% (относительный риск 1,1 95%, конфиденциальный интервал 0,87–1,4, $p = 0,46$), то смертность пациентов без метастазов в эти сроки была почти вдвое ниже в группе далтепарина [17]. Год прожили 36% больных, получавших гепарин, и 20%, получавших альтернативную схему лечения (относительный риск 0,50 95%, конфиденциальный интервал 0,27–0,95, $p = 0,03$).

Таким образом, в исследовании показано преимущество НМГ (далтепарина) при профилактике повторных тромботических осложнений в сравнении с непрямыми антикоагулянтами у больных с опухолевыми заболеваниями без повышения риска гемorragических осложнений (рис. 1).

В другом сходном по схеме исследовании LITE (Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology) 200 онкологических больных с симптомами острого тромбоза проксимальных вен нижних конечностей были рандомизированно разделены 1:1 на группы, применяющие НМГ (тинзапарин) или АВК (варфарин) на протяжении 3 месяцев [18]. В последующем они наблюдались в течение года. За период наблюдения рецидивы тромбозов и тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) были выявлены у 16 из 100 больных (16%), получавших гепарины с переходом на применение АВК в течение 3 месяцев. Во второй группе повторные тромботические осложнения развились у 7 из 100 больных (7%), получавших в течение 3 месяцев низкомолекулярный гепарин тинзапарин в дозе 175 МЕ/кг 1 раз в день. Частота кровотечений была равной (9%) в обеих группах.

Два меньших по объему исследования эффективности НМГ при вторичной профилактике тромбозов у онкологических больных было проведено с эноксапарином. В одном из них эноксапарин (1,5 мг/кг 1 раз в день) или варфарин (МНО 2,0–3,0) назначался в течение 3 месяцев у 146 онкологических больных с тромбозом вен (ТВ) и ТЭЛА [19, 20].

НЕ ДОПУСТИТЕ, ЧТОБЫ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО ВНЕЗАПНО ОБОРВАЛОСЬ

-  ВТЭ – ведущая причина смерти онкологических больных¹
-  НМГ в течение 6 месяцев рекомендованы как оптимальный вариант длительной антикоагулянтной терапии¹
-  Фрагмин® – единственный НМГ, одобренный для длительного лечения ВТЭ у онкологических больных¹

Дайте шанс продолжить


Фрагмин

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Международное непатентованное название: далтепарин натрия. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и подкожного введения. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. Код АТХ: В01АВ04. **Характеристика:** низкомолекулярный гепарин, состоящий из сульфатированных полисахаридных цепочек со средней молекулярной массой 5 000 Дальтон. **Фармакодинамика:** ингибирование активности фактора Ха и тромбина через антитромбин плазмы. Противосвертывающий эффект далтепарина натрия обусловлен в первую очередь ингибированием фактора Ха. **Фармакокинетика:** период полувыведения после в/в введения препарата – 2 часа, после подкожного введения – 3–5 часов. Биодоступность после подкожного введения составляет примерно 90%; фармакокинетические параметры не зависят от дозы. **Показания к применению:** длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями; лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии; профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима); профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью; профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах; нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ). **Противопоказания:** см. инструкцию по медицинскому применению. **Производитель:** ампулы: Пфайзер МФГ, Бельгия Н.В., Бельгия шприцы: Пфайзер МФГ, Бельгия Н.В., Бельгия, произведено Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ, Германия. **Регистрационный номер:** П N 12506/01-050609; П N 14647/02-160109; П N 14647/01-140109.



Представительство корпорации
Пфайзер Эйч.Си.Пи.Корпорейшн (США).
Россия, 109147 Москва, Таганская ул., д. 17–23.
Тел.: (495) 258-5535 Факс: (495) 258-5538

Подробную информацию о препарате смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин

1. G.H. Lyman et al. American society of clinical oncology guidelines: recommendations of venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer, JCO, volume 25, number 34, December 1 2007, p. 5490-5505

Таблица 1. Клинические исследования длительного применения антикоагулянтов для профилактики рецидивирующего тромбоза вен у онкологических больных [22]

Исследование и схема лечения	Число больных, пригодных для оценки основного критерия	Частота событий, выявленных за период лечения, %			p для основного показателя
		Рецидивирующий ТВ	Большое кровотечение	Смерть	
Lee et al., 2003					0,002 ^a
Далтепарин (200 МЕ/кг 5–7 дней) + антагонист витамина К (МНО 2–3, 6 мес.)	336	17	4	41	
Далтепарин (200 МЕ/кг 1 раз в сутки, 1 мес.), затем Далтепарин (~ 150 МЕ/кг 1 раз в сутки, 5 мес.)	336	9	6	39	
Hull et al., 2006					НД ^b
НФГ в/в (АЧТВ, скорректированное по 6 дням) + варфарин (МНО 2–3, 3 мес.)	100	10	7	19	
Тинзапарин (175 МЕ/кг 1 раз в сутки, 3 мес.)	100	6	7	20	
Meyer et al., 2002					0,09 ^c
Эноксапарин (1,5 мг/кг 1 раз в сутки, минимум 4 дня) + варфарин (МНО 2–3, 3 мес.)	71		21,1	22,7	
Эноксапарин (1,5 мг/кг 1 раз в сутки, 3 мес.)	67		10,5	11,3	
Deitcher et al., 2006					НД ^d
Эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в сутки, 5 дней) + варфарин (МНО 2–3, 180 дней)	30	10,0	2,9	8,8	
Эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в сутки, 5 дней), затем эноксапарин (1 мг/кг 1 раз в сутки, 175 дней)	29	6,9	6,5	6,5	
Эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в сутки, 5 дней), затем эноксапарин (1,5 мг/кг 1 раз в сутки, 175 дней)	32	6,3	11,1	19,4	

НД – недостоверно; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.
^aОсновной показатель – суммарная частота объективно подтвержденного рецидивирующего ТВ – оценен к 6 мес. Отношение рисков в группе далтепарина при сравнении с контрольной группой составило 0,48 (95% ДИ 0,30–0,77; $p = 0,002$, лог-ранговый критерий).
^bОсновной показатель, отражающий объективно доказанный рецидивирующий ТВ или смерть, оценивали к 3 и 12 мес. Статистически значимое различие между разными группами к концу 3 мес. применения исследуемых препаратов отсутствовало (различие – 4%; 95% ДИ –12% + 4,1%).
^cОсновным показателем была суммарная частота объективно подтвержденного рецидивирующего ТВ или большого кровотечения. Статистически значимое различие между разными группами отсутствовало; относительный риск составил 2,02 (95% ДИ 0,88 – 4,65).
^dОсновной целью была оценка осуществимости отбора и соблюдения схемы лечения при длительном (180 дней) применении эноксапарина для инъекций. Различий в соблюдении схемы лечения, которая составила во всех группах в среднем 95%, не выявлено.

В группе варфарина у 15 из 71 (21,1%) больного возникло серьезное осложнение в виде массивного кровотечения или рецидива ТВ либо ТЭЛА в течение 3 месяцев терапии, а в группе эноксапарина эти события наблюдались у 7 из 67 (10,5%) больных ($p = 0,09$). В группе варфарина в результате кровотечений наступило 6 смертей, в то время как в группе эноксапарина летальных исходов не было (таб. 1) В другом рандомизированном клиническом исследовании 102 онкологических больных с острыми симптомами тромбоэмболии были разделены на группы АВК (варфарин) или эноксапарина в дозе 1 мг/кг (31 пациент) и 1,5 мг/кг

(36 пациентов) в течение полугода [21]. Статистически значимых различий в частоте тромбозов – 6,9%, 6,3% и 10% для групп соответственно эноксапарина 1 мг/кг, 1,5 мг/кг и варфарина – достигнуто не было. Частота массивных кровотечений была существенно выше в группе эноксапарина 1,5 мг/кг (11,1%) в сравнении с его меньшей дозой (6,9%) и варфарином (2,9%). Эти данные находятся в некотором противоречии с результатами первого исследования, что ставит вопрос в отношении выбора эффективной и безопасной дозы препарата для вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных. Напротив, только

данные, полученные в исследовании CLOT с далтепарином и LITE с тинзапарином на значительном объеме наблюдений, показали значимое преимущество НМГ в сравнении АВК при вторичной профилактике тромбозов у онкологических больных при сопоставимой безопасности. Это позволило Управлению по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) рекомендовать далтепарин натрия для продолжительного лечения тромбозов/ТЭЛА с клиническими проявлениями, чтобы снизить риск рецидива у онкологических больных [23].



В настоящее время ASCO (Американское общество клинической онкологии) рекомендует низкомолекулярные гепарины как препараты, имеющие преимущество при длительной вторичной профилактике тромбозов у онкологических больных [24] (таб. 2).

При невозможности использовать НМГ по экономическим или иным причинам, целесообразно применять АВК. Длительность вторичной профилактики должна составлять 6 месяцев и при некоторых обстоятельствах (сохранение опухоли и необходимость дальнейшего лечения повышающего риск тромбоза) она может быть увеличена.

В качестве контроля эффективности НМГ каких-либо лабораторных тестов не применяется. Для исключения гепарин-индуцированной тромбоцитопении, развивающейся у 0,5–1% больных, получающих НМГ, на первом этапе терапии контролируют содержание тромбоцитов крови раз в 10 дней. При необходимости проведения химиотерапии гепарины не отменяют и дозу не модифицируют при содержании тромбоцитов более 100x10⁹/л. При снижении содержания тромбоцитов менее 50x10⁹/л далтепарин отменяют полностью, а при содержании тромбоцитов крови в диапазоне от 50 до 100x10⁹/л дозу модифицируют в зависимости от веса больного. Если вес больного менее 100 кг, то ее снижают на 2500 МЕ, если более 100 кг – на 3000 МЕ в сутки.

Новые препараты для длительной антикоагулянтной терапии у онкологических больных

Среди новых препаратов, которые имеют потенциал применения у онкологических больных с тромбозами, следует отметить ривароксабан и дабигатран. Ривароксабан – ингибитор фактора Ха для перорального применения, показавший некоторое преимущество перед НМГ (эноксапарин) при профилактике послеоперационных тромбозов после больших ортопедических операций [25]. Назначение ривароксабана 10 мг перорально однократно или эноксапарина 30 мг двукратно в сутки на протяжении 10 дней сопровождалось развитием тромбозов в 6,9% и 10,1% случаев соответственно (p = 0,0118). Пока нет данных об эффективности препарата при длительной вторичной тромбопрофилактике, однако удобство назначения (1 таблетка в день) и отсутствие необходимости постоянного инвазивного контроля антикоагулянтного эффекта позволяет рассматривать препарат как перспективный для данного показания. Второй новый препарат – дабигатран – прямой ингибитор тромбина также для перорального применения, применялся для вторичной профилактики тромбозов в крупном контролируемом исследовании [26]. Недавно опубликованные данные свидетельствуют о равной эффективности дабигатрана и варфарина у больных с тромбозами – повторные тромбозы развились соответственно в 2,4% и 2,1% случаев

при сопоставимой частоте массивных кровотечений (1,6% и 1,9%).

Лишь 5% больных в обеих группах имели рак, и вопрос о роли дабигатрана при вторичной профилактике тромбозов в онкологии остается открытым.

Тромбозы являются одной из ведущих причин смерти пациентов с опухолевыми заболеваниями, и существует необходимость использовать максимально эффективные методы лечения этого осложнения. Длительное применение антивитаминов К не позволяет гарантировать высокой эффективности и технически затруднено у онкологических больных из-за гастроинтестинальных проблем (тошнота, рвота) и трудностей сосудистого доступа для регулярного лабораторного контроля антикоагулянтного эффекта. Низкомолекулярные гепарины (далтепарин, тинзапарин) показали значимое преимущество над АВК, снизив риск повторных тромбозов и тромбоземболий в два раза без увеличения риска геморрагических осложнений. Эти препараты не требуют постоянного лабораторного контроля и могут назначаться амбулаторно. Американское общество клинических онкологов рекомендует использовать низкомолекулярные гепарины у онкологических больных с тромбозами. В РФ далтепарин зарегистрирован для длительного применения в лечебных дозировках у онкологических больных. ☺

Литература
→ 71 с.

Таблица 2. Рекомендации ASCO по применению низкомолекулярных гепаринов для профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных.

Профилактика тромбозов и тромбоземболий у госпитализированных онкологических больных хирургического или терапевтического профиля	Нефракционный гепарин	5 000 ЕД каждые 8 ч
	Далтепарин	5 000 МЕ/сут.
	Эноксапарин	40 мг/сут.
	Фондапаринукс	2,5 мг/сут.
	Далтепарин	100 МЕ/кг каждые 12 ч 200 МЕ/кг/сут.
Лечение ТВ и ТЭЛА стартовое	Эноксапарин	1 мг/кг каждые 12 ч 1,5 мг/кг/сут.
	Гепарин	80 ЕД/кг в/в струйно, затем 18 ЕД/кг/ч
	Фондапаринукс	< 50 кг – 5 мг/сут. 50-100 кг – 7,5 мг/сут. >100 кг – 10 мг/сут.
	Тинзапарин	175 МЕ/кг/сут.
	Лечение ТВ и ТЭЛА длительное	Далтепарин
Варфарин		5–10 мг/сут., внутрь, коррекция дозы до значения МНО 2–3

Актуальные аспекты применения карбоплатина в современной химиотерапии солидных опухолей

К. м. н. А.Ю. Мащелуева, М.Е. Абрамов

В настоящее время в современной онкологии используется широкий спектр противоопухолевых препаратов. Одним из наиболее важных и часто применяемых является карбоплатин.

История открытия и развития препаратов платины начинается в 1969 году, когда американский химик Розенберг, работая с опущенными в жидкость платиновыми электродами, увидел, что находящиеся в жидкости микроорганизмы перестали делиться. Анализ жидкости показал содержание в ней платиновой соли – давно известного химического соединения платины. Так появилась идея создания противоопухолевых препаратов на основе платины. Это направление особенно активно развивалось последние 20 лет, когда появились различные производные платины: цисплатин, циклоплатам, карбоплатин, оксалиплатин. Все эти препараты в настоящее время широко применяются в составе химиотерапии различных нозологических форм рака.

Препараты платины имеют общий механизм действия, основанный на образовании ковалентных связей с ДНК клеток, преимущественно с атомом азота в седьмом положении гуанина

и аденина. Одна молекула карбоплатина соединяется с двумя нуклеотидами, образуя шивку, обычно в пределах одной цепи ДНК (90%), реже – между цепями (5%). Это приводит к нарушению синтеза и функций ДНК. Цитотоксичность карбоплатина также обусловлена связыванием с белками ядра и цитоплазмы. Действие препарата не зависит от периода клеточного цикла [1]. Из наиболее часто встречающихся побочных эффектов карбоплатина можно отметить следующие. Со стороны органов желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота, боль в животе; со стороны сердечно-сосудистой системы и органов гемопозза – миелосупрессия (наиболее часто отмечается тромбоцитопения, реже – лейкопения, нейтропения, анемия); со стороны органов дыхания – одышка, бронхоспазм, кашель; со стороны органов мочеполовой системы – нарушение функции почек, со стороны кожных покровов в редких случаях возможно развитие алопеции и аллергической реакции в виде зуда и крапивницы; встречаются нарушения обмена веществ (гипомагниемия, гипокальциемия, изменение концентрации натрия, гипокалиемия, повышение активности щелочной фосфатазы, уровня АсАТ, креатинина, общего билирубина, снижение клиренса креатинина).

Со стороны нервной системы и органов чувств – периферическая полинейропатия, астения, судорожный синдром. Однако нужно отметить, что по сравнению с цисплатином нейротоксичность карбоплатина выражена в гораздо меньшей степени и встречается в 1–6% случаев. До недавнего времени стандартом химиотерапии рака яичников являлась комбинация цисплатина и циклофосфана, но по результатам дальнейших исследований было установлено, что комбинация таксанов и цисплатина превосходит первую по таким показателям, как увеличение частоты объективного эффекта (с 64% до 77%), медиана времени до прогрессирования опухоли (13 и 18 мес.) и общая выживаемость (24 и 38 мес. соответственно) [2]. Следующим этапом была замена цисплатина на карбоплатин ввиду выраженной нефро- и нейротоксичности, а также эметогенности первого. При сравнительном анализе было показано, что применение карбоплатина в сочетании с таксанами не ухудшало результаты лечения, но при этом наблюдалось снижение частоты и интенсивности токсических побочных эффектов [3, 4]. Равная эффективность карбоплатина и цисплатина при лечении эпителиальных опухолей яичников была под-



тверждена в нескольких рандомизированных исследованиях, таких как Alberts (342 больных), Ten Bokkel (339 больных), Edmondson (103 больных). В настоящее время «золотым стандартом» лекарственного лечения рака яичников считается применение таксола и карбоплатина. Расчет дозы карбоплатина с использованием формулы Калверта (AUC 5-7) позволяет проводить лечение с минимальной токсичностью и наибольшей эффективностью [5, 6]. Тем не менее поиски новых возможностей улучшения результатов терапии рака яичников продолжают. В исследовании GOG 182 изучалось влияние на результаты химиотерапии первой линии третьего препарата, добавленного в комбинацию паклитаксела и карбоплатина. Всего в исследование были включены 4312 больных эпителиальным раком яичников III–IV стадий после выполнения циторедуктивной операции (табл. 1). К такому же выводу пришли итальянские исследователи, которые в рандомизированном исследовании сравнили эффективность и токсичность комбинации карбоплатина и паклитаксела с комбинацией топотекан, карбоплатин и паклитаксел. Добавление топотекана не привело к удлинению периода времени до прогрессирования опухоли, но увеличило гематологическую токсичность терапии [8]. В Греции было проведено исследование, в котором добавляли доксорубин к комбинации цисплатина и паклитаксела. Контрольная группа получала паклитаксел и карбоплатин. Медиана продолжительности жизни составила 44 и 37 месяцев соответственно, разница статистически недостоверна. Что касается токсичности, то наблюдалось увеличение степени и длительности нейтропений. Был сделан вывод о том, что тройная комбинация не приводит к существенному улучшению результатов терапии больных опухолями яичника по сравнению со стандартной [9].

Таблица 1. Исследование GOG 182. Режимы химиотерапии

Группа 1 (контрольная) Паклитаксел 175 мг/м ² 3 часа каждые 3 недели x 8 курсов
Группа 2 Карбоплатин AUC x 5 1 день Паклитаксел 175 мг/м ² 3 часа 1 день Гемцитабин 800 мг/м ² 1 и 8 дни каждые 3 недели x 8 курсов
Группа 3 Карбоплатин AUC x 5 Паклитаксел 175 мг/м ² 3 часа Доксил 30 мг/м ² каждые 3 недели x 8 курсов
Группа 4 Карбоплатин AUC x 5 3 дня Топотекан 1,5 мг/м ² 1–3 дни каждые 3 недели x 4 курса затем Карбоплатин AUC x 6 Паклитаксел 175 мг/м ² 3 часа каждые 3 недели x 4 курса
Группа 5 Карбоплатин AUC x 6 8 дней Гемцитабин 1000 мг/м ² 1 и 8 дни каждые 3 недели x 4 курса затем Карбоплатин AUC x 6 Паклитаксел 175 мг/м ² 3 часа каждые 3 недели x 4 курса

Следующим шагом в направлении улучшения результатов химиотерапии рака яичников явились попытки добавления к стандарту «карбоплатин + паклитаксел» бевацизумаба – антитела к VEGF, ингибирующего ангиогенез сосудов опухоли. Так, в исследовании Cannistra et al. бевацизумаб в дозе 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели назначался больным с прогрессированием после лечения топотеканом и липосомальным доксорубицином. В исследование было включено 44 пациентки, из которых у 7 (16%) отмечен объективный эффект от назначения препарата. У 5 (11%) больных отмечена острая перфорация кишечника, еще у 4 (9%) – артериальная тромбоэмболия [10]. Эти данные свидетельствуют об эффективности такой тройной комбинации, однако описанные серьезные побочные эффекты существенно ограничивают возможность добавления бевацизумаба к терапии больных, ранее не получавших лечения. Таким образом, окончательно установлена ведущая роль комбинации карбоплатина и таксанов в терапии первой линии рака яичников. Несомненно, применение препаратов платины, в том числе Карбоплатина-Эбеве, остается принципиально важным при лечении рака яичников. Что касается более широкого использования карбоплатина, то можно рассмотреть его применение в лечении других видов онкопатологий. В частности, хорошие результаты получены при изучении комбинаций карбоплатина с другими препаратами в терапии немелкоклеточного рака легкого.

Комбинация производных платины и таксанов в настоящее время признана стандартом терапии первой линии немелкоклеточного рака легкого. Как правило, в комбинации с таксанами применяется цисплатин. Однако при проведении анализа результатов лечения 1489 больных, получавших химиотерапию с включением цисплатина, и 1479 больных, получавших карбоплатин, был сделан вывод, что больным диссеминированным НМРЛ, возможно назначение как цисплатина, так и карбоплатина. Частота объективного эффекта была достоверно выше в группе цисплатина – 30% и 24% соответственно. Одновременно с этим более высокая непосредственная эффективность цисплатина не привела к увеличению продолжительности жизни по сравнению с карбоплатином. При назначении цисплатина у больных чаще наблюдалась тошнота, рвота и признаки нефротоксичности, в то время как при назначении карбоплатина основным проявлением токсичности была только тромбоцитопения. Таким образом, можно сделать вывод о том, что включение в схему терапии диссеминированного НМРЛ карбоплатина не ухудшает отдаленные результаты, но обладает лучшей переносимостью, не оказывая отрицательного влияния на качество жизни пациентов [11, 12]. В другом исследовании, проведенном Eleni M. Karapanagiotou et al., обсуждалась комбинация карбоплатина и пеметрекседа в адъювантном лечении резектабельных больных со стадией IV,

Таблица 2. Предварительные результаты исследования GOG 182

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Время до прогрессирования	16,1 мес.	16,4 мес.	16,4 мес.	15,3 мес.	14,4 мес.
Продолжительность жизни	40 мес.	40,4 мес.	40,8 мес.	39,1 мес.	40,2 мес.
Нейтропения 4 ст.	59%	74%	69%	57%	56%
Тромбоцитопения 3–4 ст.	22%	61%	38%	36%	58%

II и IIIA немелкоклеточного рака легкого после хирургического лечения. Был выбран следующий режим терапии: карбоплатин AUC-5 + пеметрексед, дни 1 и 14-й с общей длительностью цикла 28 дней. Время до прогрессирования опухоли при такой схеме лечения составило 26 месяцев, с умеренной, вполне управляемой токсичностью. На основании этого был сделан вывод, что комбинация карбоплатина и пеметрекседа не уступает по эффективности другим режимам терапии, но имеет меньшую токсичность, что является предпосылкой для более широкого внедрения ее в практику [13]. Нельзя не отметить важность и актуальность обсуждения вопроса применения карбоплатина в терапии рака молочной железы. В ряде исследований было показано, что комбинация карбоплатина с трастузумабом и паклитакселом в первой линии HER2-положительного диссеминированного рака молочной железы имеет большую эффективность по сравнению с комбинацией трастузумаба и паклитаксела. При сравнении двух заданных режимов частота объективных ответов составила 53% в группе «трастузумаб + паклитаксел» и 62% – в группе «трастузумаб + паклитаксел + карбоплатин» соответственно [14].

Отдельного внимания заслуживает современная практика лечения тройного негативного рака молочной железы (ER, PR, HER2-отрицательный). Для таких пациентов единственным возможным вариантом лечения остается химиотерапия. К настоящему времени в литературе накоплены данные о том, что тройной негативный рак молочной железы имеет высокую чувствительность к платиновым агентам. Так, на ASCO 2007 были

доложены результаты применения комбинации «таксаны + карбоплатин» у больных с исходно имевшимися метастазами, а также рецидивами тройного негативного рака молочной железы. 57% больных имели частичный эффект терапии. Среднее время до прогрессирования опухоли составило 16 недель (диапазон от 4 до 28 недель). Эти данные свидетельствовали об эффективности карбоплатин-содержащих режимов химиотерапии в лечении тройного негативного рака молочной железы [15].

Хорошие результаты дал также еженедельный режим неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы с включением Карбоплатина-Эбеве при невозможности применения антрациклинов [16].

Интересные результаты были получены в ходе пилотного исследования по применению карбоплатина в комбинации с навельбином и интерлейкином-2 (IL-2). Известно, что меланома является опухолью, характеризующейся низкой чувствительностью к химиотерапии, а распространенная метастатическая болезнь имеет плохой прогноз. Существуют данные об эффективности препаратов платины и винкаалкалоидов в лечении диссеминированной меланомы. Предполагалось, что интерлейкин-2 увеличивает чувствительность опухоли к химиотерапии. В исследование были включены 22 пациента, 11 из них имели диссеминированную меланому кожи, 6 – меланому радужной оболочки глаза и 3 – метастазы меланомы без выявленного первичного очага. В результате лечения карбоплатином, винорельбином и интерлейкином-2 1 пациент имел частичный эффект, 9 пациентов – стабилиза-

цию болезни в среднем 6 месяцев (диапазон от 3 до 8,6 мес.). Среднее время до прогрессирования у всех пациентов было равно 1,8 мес. (диапазон 0,7–8,6 мес.), а медиана выживаемости составила 7,2 мес. (диапазон от 1,4 до 42 мес.). Токсичность терапии была умеренной, вполне управляемой и проявлялась в основном миелосупрессией. Был сделан вывод, что применение карбоплатин в сочетании с винорельбином и интерлейкином-2 может применяться в качестве химиотерапии второй линии у пациентов с прогрессированием опухоли после лечения дакарбазином [17].

Эффективность применения карбоплатина в монотерапии семиномы стадии IIА/В была также показана в исследовании Krege et al. В него было включено 108 больных с указанными стадиями заболевания. Все пациенты ранее не получали лечения по поводу семиномы. Лечение проводилось карбоплатином в дозе AUC 7 мг/мл мин каждые 4 недели в течение 3 циклов при стадии IIА (n = 51) или 4 циклов при стадии IIВ (n = 57). Пациенты, у которых размер остаточной опухоли после лечения составил более 3 см, по плану должны были подвергнуться хирургическому лечению. В результате были зарегистрированы: полный эффект у 88 пациентов (81%), частичная регрессия – у 17 (16%), у двух пациентов (2%) наблюдалась стабилизация болезни у одного (1%) – прогрессирование опухоли. В подавляющем большинстве случаев у пациентов была отмечена гематологическая токсичность III–IV степени, развитие тошноты и рвоты наблюдалось лишь в 10% случаев. Несмотря на то что прогрессирование заболевания было отмечено у 13% больных (все больные имели частичный

САНДОЗ ОНКОЛОГИЯ

Группа компаний «Новартис»

Компания Sandoz предлагает онкологические препараты EBEWE - европейские дженерики, качество и безопасность которых обеспечивается группой компаний Novartis.

- Европейское производство
- Удобные и экономичные флаконы
- Широкий ассортимент готовых к применению цитостатиков для химиотерапии

 **SANDOZ**

123317 г. Москва,
Пресненская набережная, д. 8,
строение 1, комплекс «Город столиц»,
8 этаж, ЗАО «Сандоз»

Рег. номера:
П N015197/01
ЛСР-009900/08
П N015975/01



эффект при проведении терапии карбоплатином, в последующем рецидив был отмечен в забрюшинных лимфатических узлах; период наблюдения в среднем – 28 мес), применение карбоплатина было признано достаточно эффективным и безопасным [18]. Хорошее соотношение эффективности и уровня токсичности карбоплатина в сочетании с гемцитабином было продемонстрировано в многоцентровом исследовании II фазы, в которое было включено 50 больных с местнораспространенным или метастатическим раком поджелудочной железы. Режим лечения заключался во введении гемцитабина 800 мг/м² в 1 и 8-й дни и карбоплатина AUC-4 в 8-й день каждого трехнедельного цикла. В среднем больные получили 6 циклов лечения. Из 35 пациентов, у которых был получен ответ на лечение, 8 (17%) имели частичный эффект, у 15 (32%) и 12 (25%) наблюдались стабилизация и прогрессирование соответственно. При этом медиана времени до прогрессирования опухоли составила

4,4 месяца, медиана общей выживаемости – 7,4 месяца, однолетняя выживаемость – 28%. Токсичность режима терапии была незначительной и предсказуемой (8% анемии, 6% нейтропении и 13% тромбоцитопении). Однако необходимо отметить, что клинический эффект был заметно выражен уже после 2 циклов лечения и проявлялся в снижении интенсивности болевого синдрома (что позволило снизить дозу болеутоляющих препаратов), а также в увеличении массы тела. Учитывая изложенные данные, можно сделать вывод о целесообразности и эффективности применения карбоплатина, в том числе и Карбоплатина-Эбеве в комбинации с гемцитабином для лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы. При этом следует подчеркнуть – описанный режим лечения имеет приемлемый профиль токсичности, что принципиально важно для дальнейшего использования его в практике [19]. Высокую эффективность и

хорошую переносимость также демонстрирует карбоплатин в сочетании с паклитакселом в лечении больных раком пищевода [20], в той же комбинации – при лечении карциносаркомы матки [21], в сочетании с ралтитрекседом – в терапии метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи [22].

В онкоофтальмологической практике карбоплатин хорошо зарекомендовал себя в лечении ретинобластомы [23].

В заключение можно сказать, что опыт применения карбоплатина (как зарубежный, так и отечественный) достаточно велик, описанные исследования являются лишь некоторыми примерами успешных клинических испытаний. В дополнение отметим, что карбоплатин, в том числе и Карбоплатин-Эбеве как представитель «семейства» препаратов платины, в настоящее время широко и успешно применяется для лечения различных онкопатологий. Исследования по включению карбоплатина в состав новых терапевтических комбинаций продолжаются. ☺

Литература
→ 67 с.

С точностью до 90 %

По статистике, ежегодно в мире от рака простаты умирают 250 тысяч человек. Сегодня единственным тестом на определение этой формы рака является измерение уровня одного белка – простатического специфического антигена (ПСА), который вырабатывается иммунной системой в присутствии раковых клеток. Впрочем, уровень ПСА может увеличиться и по другим причинам, например, при доброкачественных опухолях этой железы. Исследователи из компании Oxford Gene Technology и ее дочерней фирмы Sense Proteomic Limited, представляя свой новый тест, уверены, что их разработка поможет существенно сократить количество дорогих и часто неоправданных биопсий и повысить шансы пациента на выживание.

Для борьбы с раковыми клетками иммунная система производит биомаркеры (следы белков и других биологических веществ), курсирующие в токе крови и стимулирующие производство аутоантител. Новый диагностический тест рака предстательной железы состоит из 15 таких биомаркеров.

«Аутоантитела могут возникнуть за много лет до появления каких-либо клинических симптомов. Поэтому использование этой технологии для массового обследования включает в себе большой потенциал», – говорит Джон Энсон, вице-президент Sense Proteomic.

Ученые разработали панель из более чем 900 белков и опробовали ее в предварительном эксперименте. Взяв образцы крови у 73 человек с раком простаты и 60 здоровых мужчин и пациентов с доброкачественными образованиями простаты, они

протестировали их по своей технологии. Новый тест не подвел исследователей, показав 90% точность!

«Тест на рак простаты отделяет людей с агрессивной формой заболевания от тех, у кого болезнь отсутствует или проходит в вялотекущей форме», – говорит Энсон. Следующим шагом, говорят ученые, станет тестирование 1 700 образцов крови на наличие протеинов для определения аутоантител к белкам.

Вероятность того, что тест выявит агрессивный рак простаты на ранних стадиях, увеличивая шансы пациента на выживание, по мнению ученых, высока. Немаловажно и то, что тест с использованием микропанели может определить мужчин с безболезненными или менее агрессивными формами рака простаты, избавив многих пациентов от биопсий на ПСА.

Источник: www.eurolab.ua



Перспективы нанотехнологий

Нанотехнологии – самый модный тренд в сегодняшней науке. Любая поисковая система в Интернете с удовольствием выдаст вам несколько миллионов ссылок по этой теме. Трудно не согласиться: применение нанобъектов в биологии и медицине чрезвычайно интересно – ведь химические молекулы, которыми привычно манипулировали в данных областях, как правило, «не дотягивают» до нанометра. Зато биомолекулы – ДНК, РНК, почти все вирусы, рибосомы, репликативные комплексы, занимающиеся «копированием» ДНК как раз входят в этот диапазон. Поэтому без нанотехнологий и наноинструментов не обойтись ни в понимании фундаментальных процессов в живых организмах, ни при вмешательстве в них.

К примеру, добиться, чтобы молекула лекарственного средства попадала точно в цель – одна из центральных задач фармакологии. Хорошо известно, что сотни новых биологически активных молекул, созданных химиками-фармацевтами, оказываются совершенно непригодными в терапии именно из-за того, что «бьют» по здоровым тканям и органам (побочные эффекты). Зато нанотехнологи предлагают обеспечивать доставку молекул-лекарств строго к цели.

Так, сотрудники медицинского факультета Вашингтонского университета, чтобы прицельно доставить токсин фузагинин (токсичный для «непричастных» к развитию опухоли клеток), «прикрепили» его к наночастицам. Их адресную доставку обеспечивает белок, который специфически связывается с клетками-мишенями. Это позволяет снизить дозировку токсина в тысячу раз (!), значительно сняв побочные эффекты.

А в Институте биологии гена РАН работают над другой технологией. Речь идет о создании специальных полимерных оболочек, которые позволят доставить

лекарство не просто в нужную клетку, а в ту ее часть, где оно будет действовать наиболее эффективно (и безопасно для здоровых клеток и тканей). По словам руководителя лаборатории молекулярной генетики внутриклеточного транспорта профессора А. Соболева, транспортеры, разрабатываемые для лекарств, почти универсальны, это своего рода платформы. Они могут доставлять разные лекарства и тем самым лечить разные, в том числе онкологические заболевания.

Есть в запасе у нанотехнологов и принципиально иные инновации – создание не транспорта для лекарства, а молекул-убийц. Компания Nanospectra Biosciences (США) испытывает наночастицы AuroShell, разработанные в Райсовском университете в Хьюстоне. Эти частицы вводятся в опухоль и облучаются инфракрасным светом определенной области спектра. Злокачественная ткань, начиненная такими частицами, сильно нагревается и погибает.

Новые технологии заставили даже солидные научные журналы всерьез обсуждать практические детали концепций, что еще вчера были достоянием писателей-фантастов: спроектированный одноразовый наноробот Chromallosyte, перемещающийся в токе крови человека, способен не только находить больную клетку, но и заменять в ней «неправильные» или поврежденные хромосомы на доставленный здоровый комплект.

Или проект компании Zyvex Corp – механический фагоцит, патрулирующий и уничтожающий патогенные микробы. Искусственный киллер будет работать в десятки раз быстрее живых клеток иммунной системы. А это значит, что и курс лечения займет часы, а не недели, как при традиционной антибиотикотерапии.

Помимо терапии, перспективным направлением является использование наночастиц в

диагностике. Квантовые точки (quantum dots, qdots) – полупроводниковые кристаллы размером в несколько нанометров – обладают уникальными флуоресцентными свойствами. При освещении образца ткани (или больного места на теле) лазером определенной длины волны интересующий врача объект ярко светится.

Безусловно, техническая возможность осуществления таких нанопроектов еще не означает, что в ближайшие годы эти технологии станут достоянием медицины, хотя перспективы будущей нанореволюции завораживают и притягивают все новых и новых исследователей.

Остается лишь напомнить, что у каждой медали, как известно, две стороны. Взять хотя бы токсичность наночастиц. Дело в том, что некоторые нанобъекты, созданные из химически инертных материалов (углерод, диоксид титана), вместе с наноразмером приобретают и токсичность. Ученые из Космического центра Джонсона в США установили, что наночастицы углерода куда более токсичны, нежели кварцевая пыль – «классический» аэрозольный фактор риска.

Химически инертный диоксид титана как совершенно безвредный компонент уже много лет добавляют в зубные пасты, кремы для отбеливания и пр. Ученые из Чжэцзянского технологического университета в Ханчжоу усомнились в безопасности наночастиц этого вещества – оказалось, что они проникают и накапливаются в различных органах: в селезенке, печени, почках, легких. Диоксид титана способен вызвать тромбоз легочных капилляров, а при высоких дозах – некроз клеток печени (во всяком случае, у испытуемых мышей).

Так или иначе, а ученым еще долго придется выбирать между pro и contro.

Источники: www.cbio.ru,
www.nanonewsnet.ru и др. ☺

Лечение рецидивирующей и резистентной множественной миеломы бортезомибсодержащими программами в широкой клинической практике

Д. м. н., проф. А.К. Голенков, к. м. н. Т.А. Митина,
к. м. н. Т.Д. Луцкая, Е.В. Трифонова, Е.В. Катаева

Эффективность монотерапии бортезомибом и комбинаций противоопухолевых препаратов на его основе при множественной миеломе (ММ) хорошо известна из результатов опубликованных многоцентровых клинических исследований [1,2]. Оценивая эти результаты, следует подчеркнуть их эталонное значение для широкой клинической практики и возможность использования в сравнительных анализах клинических данных.

Вто же время оценка эффективности терапии в реальной клинической практике имеет свои особенности и связана с формированием неселективных групп больных с разной предлеченностью, тяжестью клинических проявлений болезни и различной плотностью программ противоопухолевой химиотерапии [3, 4].

Клиническая практика создает дружную, более трудную клиническую среду для новых противоопухолевых препаратов и программ их применения по сравнению с эталонными клиническими исследованиями. Учитывая это, возникает интерес к подобным исследованиям, позволяющим более точно определить терапевтиче-

ский ресурс предпринятого лечения. Настоящая работа представляет собой большое одноцентровое клиническое исследование, которое базируется на организационных принципах реальной клинической практики. В исследование включен 101 больной ММ, средний возраст 54 года (34–77), 48 мужчин, 53 женщины, у которых была диагностирована резистентность или прогрессия заболевания после 2 и более линий предшествующего лечения М-2, VMCP, VAD, MP. Использовали неселективный принцип формирования групп больных без ограничений по клиническому статусу, тяжести полисистемных проявлений болезни, длительности предыдущей терапии. Резистентность устанавливали после проведения не менее 3 курсов первой линии химиотерапии. Прогрессирование фиксировали согласно общепринятым критериям после неэффективного предварительного лечения. Больных, включенных в исследование, рандомизировали на четыре группы, которым проводили лечение бортезомибом (велкейдом-V) по следующим программам:

V1 – V-велкейд по 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11 дни, цикл 21 день;

V2 – V-велкейд по 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11 дни, М-мелфалан 20 мг внутрь во 2-й день, цикл 28 дней;

V3 – V-велкейд по 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11 дни, М-мелфалан 9 мг/м² внутрь 4 дня, Р-преднизолон 60 мг/м² внутрь 4 дня, цикл 42 дня;

V4 – V-велкейд по 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11 дни, М-мелфалан 9 мг/м² внутрь 4 дня, Р-преднизолон 60 мг/м² внутрь 4 дня, С-циклофосфан 250 мг/м² в/в струйно с 1 по 7 дни, цикл 60 дней. Проводили 6,5 индукционных циклов лечения в среднем. Эффективность лечения оценивали по критериям Blade [5]. Иммунохимические исследования выявили обычное распределение ММ по типам парапротеина: G – 60,7%, А – 23,8%, ВJ – 13%, М – 1,15%, D – 1,15%. Отношение к/л легких цепей P_{lg} составляло 1,7. В процессе лечения выделяли периоды индукции и поддерживающего лечения. Отдаленные результаты терапии включали анализ времени без прогрессии и общую выживаемость. При оценке результатов лечения учитывали количество больных с осложненным течением в каждой группе, а также индекс плотности индукционного периода, отражающий количество курсов лечения к фактическому периоду времени их проведения (мес.).

Анализ монотерапии бортезомибом (V1) у 27 больных с резистентной и рецидивирующей ММ (таблица № 1) показал, что объективный ответ на терапию был получен у 70,3% больных, включая полный ответ (ПО) у 18,5%, близкий к полному ответ (БПО) у 14,8%, частичный ответ (ЧО) у 37%. Следует отметить, что данный результат был получен при меньшей плотности индукционного периода (0,7), чем рекомендовано в исследовании APEX (1,3) [6, 7]. Характеризуя эту группу больных, следует также



Таблица № 1. Эффективность монотерапии бортезомибом у 27 больных с резистентной и рецидивирующей ММ (V1)

Кол-во наблюдений	Возраст	Предлеженность		Осложненное течение	Индукция		Ответ (Blade)			Поддерживающее лечение		
		Кол-во курсов	Время (мес.)		Кол-во курсов	Время (мес.)	по	бпо	чо	мо но	Кол-во курсов	Время (мес.)
27	56 (34-72)	8 (3-27)	19,2 (4-69)	10/27 37%	6,5 (4-8)	9,1 (5-11)	5 18,5%	4 14,8%	10 37%	8 29,6%	4 (3-8)	14,5 (8-20)
		Индекс 0,41			Индекс 0,7		70,3%				Индекс 0,27	

• осложненное течение ММ: внутриспинальный опухолевый рост – 2, ХПН+ОПН – 4 (гемодиализ – 2), видимые опухоли – 3, амилоидоз – 1

Таблица № 2. Эффективность лечения 22 больных рецидивирующей и резистентной ММ бортезомибом в сочетании с мелфаланом (V2)

Кол-во наблюдений	Возраст	Предлеженность		Осложненное течение	Индукция		Ответ (Blade)			Поддерживающее лечение		
		Кол-во курсов	Время (мес.)		Кол-во курсов	Время (мес.)	по	бпо	чо	мо но	Кол-во курсов	Время (мес.)
22	56,1 (39-73)	9,6 (3-26)	27,6 (4-77)	10/22 45%	6,4 (5-9)	11,8 (7-20)	2 9%	3 13,6%	10 45,4%	7 31,8%	3,3 (2-7)	10,0 (5-16)
		Индекс 0,35			Индекс 0,54		68%				Индекс 0,33	

• осложненное течение ММ: нижний парапарез – 2, внутриспинальный опухолевый рост – 1, перелом бедра – 1, пересадка т.б. суставов – 1, киста п/ж – 1, ХПН – 3, гиперкальцемическая прекома – 1

Таблица № 3. Эффективность лечения 20 больных рецидивирующей и резистентной ММ бортезомибом в сочетании с мелфаланом и преднизолоном (V3)

Кол-во наблюдений	Возраст	Предлеженность		Осложненное течение	Индукция		Ответ (Blade)			Поддерживающее лечение		
		Кол-во курсов	Время (мес.)		Кол-во курсов	Время (мес.)	по	чо	но	Кол-во курсов	Время (мес.)	
20	63,6 (51-76)	8,7 (3-16)	52,7 (4-116)	15/20 75%	7,2 (4-9)	12 (7-18)	2 10%	16 80%	2 10%	3,3 (2-7)	10,0 (5-16)	
		Индекс 0,16			Индекс 0,6		18 (90%)				Индекс 0,24	

• осложненное течение ММ: плазмоклеточный лейкоз – 2, анемия – 3, видимые опухоли – 3, ХПН – 6 (гемодиализ – 2), гиперкальцемическая прекома – 1

отметить достаточно высокий индекс предлежности (0,41), что указывает на оптимальную интенсивность предшествующего лечения.

Осложненное течение болезни в этой группе было диагностировано у 37% больных: внутриспинальный опухолевый рост у 2 пациентов, ХПН и ОПН у 4, причем двое из них находились на системном гемодиализе, наличие видимых опухолей было у 3 больных, амилоидоз у 1 больного.

Миелотоксических осложнений 3 и 4 степени не было отмечено, полинейропатия (ПНП) 3 степени была зафиксирована у 2 пациентов (7,4%), 4 степень полинейропатии не наблюдалась. Поддерживающее лечение проводили по той же программе, но с более длительными межкурсовыми интервалами.

Лечение 22 больных с рецидивирующей и резистентной ММ по программе V2 (VM) сопровождалось хорошим

противоопухолевым ответом. Было получено 9% ПО, 13% БПО и 45,4% ЧО. Следует отметить, что у больных этой группы был длительный период предшествующего лечения с достаточно высокой плотностью (0,35). Важным для характеристики этой программы является высокий процент больных с осложненным течением заболевания. Как видно из таблицы № 2, 45% больных имели осложненное течение, вызывающее значительное снижение подвижности и токсические проявления. У двоих пациентов из этой группы был нижний парапарез, перелом бедра у 1 больного, ХПН у 3, гиперкальцемическая прекома у 1, пересадка тазобедренных суставов у 1 больного, внутриспинальный опухолевый рост у 1 пациента, киста поджелудочной железы – у 1. В связи с этим плотность индукционного периода была значительно ниже рекомендованной (1,0) [8] и составила

0,54. Следует отметить, что в процессе проведения этой программы не было отмечено миелотоксических осложнений 3 и 4 степени и ПНП 3–4 степени. Поддерживающее лечение проводили по той же программе с более длительными межкурсовыми интервалами. Трехкомпонентная комбинация препаратов V3 (VMP) была применена у 20 больных ММ (таблица № 3).

Осложнения в течение болезни имели 75% больных этой группы: ХПН – 6 человек, причем двое находились на системном гемодиализе, плазмоклеточный лейкоз был у 2, выраженная анемия наблюдалась у 3 больных, 1 пациент находился в состоянии гиперкальцемической прекомы, видимые опухоли наблюдались у 3 больных. Также в этой группе пациентов имелся длительный период предшествующего лечения. Среднее количество индукционных циклов V3 составляло

7,2, проводились они в среднем в течение 12 месяцев. Плотность индукции составляла 0,6, что значительно ниже, чем в результатах опубликованных многоцентровых клинических исследований [9–11]. Следует отметить высокую терапевтическую эффективность этой программы. Сумма ПО и ЧО составляла 90%, что сопоставимо с данными литературы. Поддерживающее лечение проводили по той же программе с более длительными межкурсовыми промежутками (индекс плотности 0,24). Не было установлено миелотоксичности 3 и 4 степени и ПНП 3–4 степени.

Программа V4 (VMCP) была представлена четырехкомпонентной комбинацией препаратов с целью усиления избирательной противоопухолевой активности комбинации в целом. Подобное сочетание препаратов нам не удалось встретить в анализируемых опубликованных источниках. Данная программа была реализована 32 больным ММ (таблица № 4). Высокий индекс плотности предшествующего лечения (0,36) свидетельствует об оптимальной противоопухолевой химиотерапии в этом периоде. Среди больных этой группы у 50% отмечено осложненное течение болезни: психическое расстройство наблюдалось у одного больного, патологический перелом бедра у 1, плазмоклеточный лейкоз у 2 больных, пересадка тазобедренного сустава у 3, видимые опухоли имелись у 6 больных, ХПН, требующая заместительной

почечной терапии, – у 3 пациентов. Индукционный период составлял в среднем 10,8 месяцев. В течение этого времени было реализовано 6,8 циклов лечения. Плотность лечения составила 0,62 и практически соответствовала рекомендованной для данной программы. Объективный ответ (ПО+БПО+ЧО) был отмечен у 63,2% больных, что практически не отличается от других программ, за исключением V3. Однако сумма ПО+БПО была выше, чем в других группах больных (43,6%), что свидетельствует о высокой противоопухолевой избирательности этой комбинации. Поддерживающее лечение проводили по этой программе с более низкой плотностью (0,34). Не было отмечено миелотоксических проявлений 3 и 4 степени и ПНП 3–4 степени.

Учитывая, что бортезомиб был ключевым препаратом во всех изученных программах лечения рецидивирующей и резистентной ММ, представлялось возможным дать оценку результатов лечения по общей группе больных (таблица № 5).

Как видно из таблицы № 5, время предлеченности всей группы (101 больной) составляло 22,1 мес., за которое проведено в среднем 8,2 курса ПХТ. У 50,4% больных отмечено осложненное течение болезни. Время индукции бортезомибсодержащими программами составляло 10,9 мес. в среднем, за которое проведено 6,5 курса лечения (индекс 0,6). Оценивая этот показатель, следует отметить, что

он был ниже, чем в опубликованных клинических исследованиях. Тем не менее, объективный ответ был зафиксирован у 71,1% больных, причем доля ПО и БПО составляла 29,6%. Важно отметить, что прогрессия заболевания за 6 месяцев лечения была у 7,95%, за 20 месяцев – у 20,75% больных.

При оценке общей выживаемости в зависимости от применяемых программ лечения (рис. 1) на программе V1 Ме выживаемости была 63 месяца, на программе V2 – 107 месяцев, на программах V3 и V4 Ме не достигнута. При этом не было статистически достоверных различий между этими показателями. При анализе выживаемости в общей группе больных (101 человек) Ме составляла 103 месяца (рис. 2). Эти данные были вычислены от момента диагноза ММ с учетом результатов предшествующего лечения. Таким образом, проведенное исследование позволило оценить эффективность изучаемых программ лечения ММ. Сравнивая между собой программы V1 и V2, можно говорить об их клинической идентичности. Объективный ответ (ПО+БПО+ЧО) был у 70,3% и 68% соответственно. При этом важно подчеркнуть, что плотность индукционного периода лечения была ниже, чем в опубликованных аналогичных программах, и составляла 0,7 против 1,3 и 0,54 против 1,0 соответственно. Обладая высокой эффективностью, эти программы характеризовались низкой токсичностью.

Таблица № 4. Эффективность лечения 32 больных резистентной и рецидивирующей ММ бортезомибом в комбинации с мелфаланом, циклофосфаном и преднизолоном (V4)

Кол-во наблюдений	Возраст	Предлеченность		Осложненное течение	Индукция		Ответ (Blade)				Поддерживающее лечение	
		Кол-во курсов	Время (мес.)		Кол-во курсов	Время (мес.)	по	бпо	чо	мо но	Кол-во курсов	Время (мес.)
32	52,3 (42-77)	7,2 (3-21)	19,8 (5-76)	16/32 50%	6,8 (5-9)	10,8 (8-18)	7 21,8%	7 21,8%	6	12 37,5%	2,1 (2-4)	6,2 (3-11)
		Индекс 0,36			Индекс 0,62		62,3% / 43,6%				Индекс 0,34	

• осложненное течение ММ: плазмоклеточный лейкоз – 2, пересадка т.б. суставов – 3, ХПН – 3 (гемодиализ – 3), патологический перелом бедра – 1, психическое расстройство – 1, видимые опухоли – 6.

Таблица № 5. Эффективность лечения бортезомибом в программах моно- и полихимиотерапии у 101 больного с рецидивирующей и резистентной ММ

Кол-во наблюдений	Возраст	Предлеченность		Осложненное течение	Индукция		Ответ (Blade)				Поддерживающее лечение		% больных без рецидива	
		Кол-во курсов	Время (мес.)		Кол-во курсов	Время (мес.)	по	бпо	чо	мо но	Кол-во курсов	Время (мес.)	6 мес.	12 мес.
101	54,2 (34-77)	8,2 (3-27)	22,1 (4-116)	51/101 50,4%	6,5 (4-9)	10,9 (5-20)	16 15,8%	14 13,8%	42 41,5%	29 28,7%	3,1 (2-8)	10,2 (3-20)	92,1% (93/101)	79,3% (80/101)
		Индекс 0,37			Индекс 0,6		71,1%				Индекс 0,3			

ВЕЛКЕЙД® в комбинации с мелфаланом и преднизолоном одобрен для лечения пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.

ВЕЛКЕЙД® также предназначен для лечения пациентов с множественной миеломой, получивших не менее 1 курса терапии.



ВЕЛКЕЙД® расширяет возможности в терапии впервые выявленной множественной миеломы.

Велкейд® увеличивает выживаемость, обеспечивая быстрый и более длительный ответ при соблюдении полного курса терапии*.

Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.
РУ № ЛС-000654 от 20.10.2006

По всем вопросам, связанным с применением препарата, обращаться по адресу:
121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2, тел. 8 (495) 755-83-57, факс 8 (495) 755-83-58;
бесплатный номер для России 8-800-700-88-10 www.janssencilag.ru

*Richardson P.G. et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. Blood, 15 November 2007, Vol. 110, No. 10, pp.3357-3560

ВЕЛКЕЙД®
(бортезомиб)

УНИКАЛЬНАЯ НАУКА – УНИКАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

ООО «Джонсон & Джонсон»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17/2
тел 8 (495) 755-83-57, факс 8 (495) 755-83-58

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**

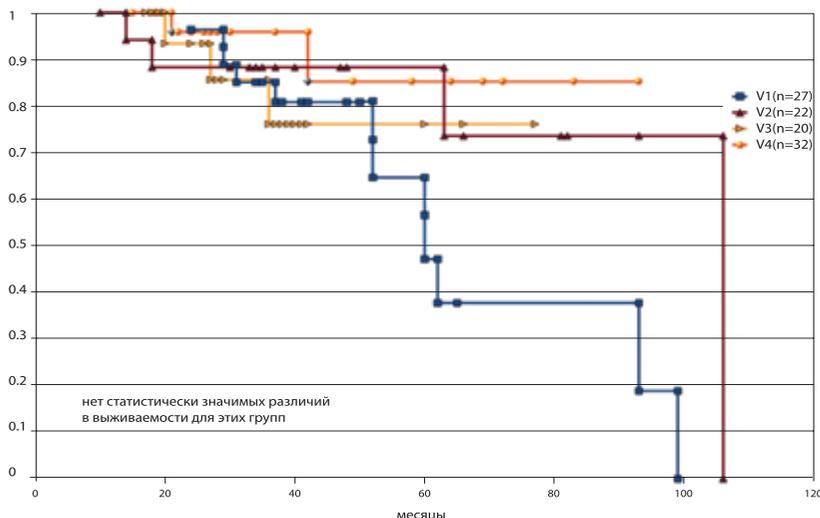


Рис. 1. Общая выживаемость больных с резистентной и рецидивирующей ММ на программах V1, V2, V3 и V4

Так, не было зарегистрировано миелотоксичности 3 и 4 степени, ПНП 3 степени зафиксирована у 2 больных, а ПНП 4 степени не отмечено.

Трехкомпонентная комбинация препаратов V3 обладала значительно большей клинической эффективностью. Объективные ответы (ПО+ЧО) были получены у 90% больных, что соответствовало данным опубликованных исследований [11]. Однако полных ответов было получено меньше (10% против 30%). При этом следует отметить, что плотность индукционного лечения этой программы ниже и составляла 0,6 против 1,3. Четырехкомпонентная комбинация препаратов V4 практически не отличалась по объективным ответам

от программ V1 и V2 и уступала программе V3, однако обладала значительным преимуществом перед V1, V2 и V3 по качеству объективного ответа. Количество ПО и БПО было наиболее высоким (43,6%), причем количество ПО составляло 21,6%. Программа V4 является оригинальной, не имеющей аналогов в ранее опубликованных источниках. Плотность индукционного периода лечения V4 (0,63) являлась оптимальной и сопровождалась хорошим противоопухолевым ответом и невысокой токсичностью. Оценивая результаты всех программ лечения, следует отметить их высокую результативность при меньшей плотности (интенсивности) индукционного периода.

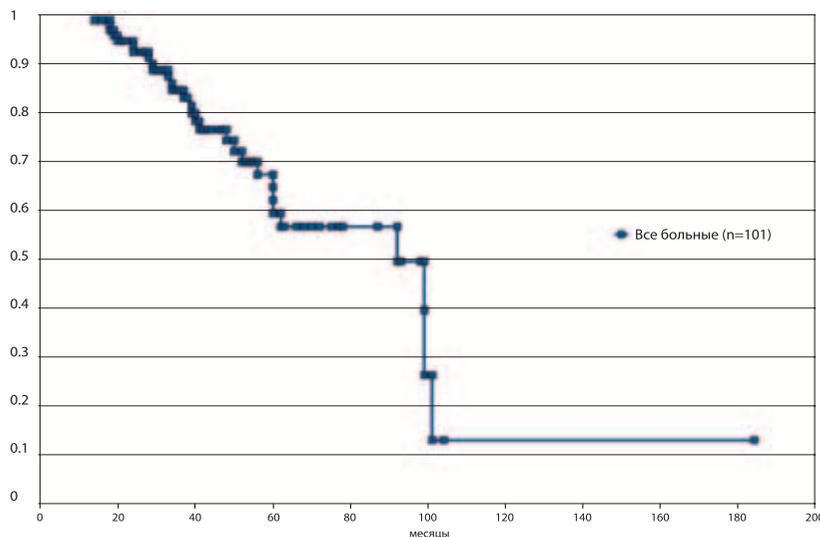


Рис. 2. Общая выживаемость больных с резистентной и рецидивирующей ММ на великодозосодержащих программах

Проведенное исследование показало, что бортезомиб в программах моно- и полихимиотерапии при резистентной и рецидивирующей множественной миеломе обладает высокой непосредственной и отдаленной результативностью. Полученные данные следует соотносить с достаточно трудными клиническими ситуациями, в которых было реализовано лечение. Это определялось основной идеей работы, воспроизводившей в рамках большого одноцентрового исследования условия реальной клинической практики.

Результаты

В группе из 27 больных, получивших монотерапию бортезомибом (V1) объективный ответ на терапию был получен у 70,3%, включая полный ответ (ПО) у 18,5%, близкий к полному ответ (БПО) – у 14,8%, частичный ответ (ЧО) – у 37%.

При использовании комбинации мелфалана с бортезомибом-VМ (V2) у 22 пациентов было получено 9% ПО, 13% БПО и 45,4% ЧО.

Трехкомпонентная комбинация препаратов V3 (VMP) была применена у 20 больных ММ. В этой группе сумма ПО и ЧО составляла 90%.

Применение четырехкомпонентной схемы VMCP (V4) у 32 человек дало объективный ответ (ПО+БПО+ЧО) у 63,2% больных, что практически не отличается от других программ, за исключением V3. Однако сумма ПО+БПО была выше, чем в других группах больных (43,6%). Следует подчеркнуть, что при применении всех вышеуказанных программ лечения не было отмечено клинически значимой миелотоксичности и полинейропатии 3 и 4 степени. Общая выживаемость у пациентов, получивших бортезомибосодержащие программы лечения, от момента диагноза составила 103 месяца (Me).

Заключение

Проведенное исследование показало, что бортезомиб в программах моно- и полихимиотерапии при резистентной и рецидивирующей множественной миеломе в реальной клинической практике обладает высокой непосредственной и отдаленной результативностью и невысокой токсичностью. ☺



Графен, лазер и... рак

Графен вызвал неподдельный интерес у исследователей сразу после того, как был открыт в 2004 г. К 2007 г. ему было посвящено 800 публикаций. Стоит ли говорить, что после присуждения Нобелевской премии по физике («за новаторские эксперименты» с графеном – двумерной формой углерода) графен стал самым популярным «героем» сообщений о научных инновациях.

Графен – самый тонкий материал, известный человечеству, толщиной всего в один атом углерода (несколько ангстрем – $1\text{Å}=10^{-10}\text{ м}$)! Сенсационная популярность графена среди ученых вполне понятна: он обладает совершенно необычными оптическими, электрическими, механическими и термическими свойствами. Исследователи не сомневаются, что уже в ближайшем будущем он заменит такие материалы, как кремний, германий и арсенид галлия.

Но новый наноматериал интересен не только физикам. Графен может занять особую нишу в медицине. При введении в кровеносную систему мышей больных раком, графен избирательно накапливается в опухолях и, учитывая его высокую поглощающую способность на инфракрасных частотах, может быть уничтожен вместе с раковыми клетками лазером.

Собственно, сама идея сжигать опухоли, начиненные наночастицами, лазером, не нова. Вот только не было подходящего материала (углеродные нанотрубки не поддавались целенаправленному введению в опухоль, «оседали» и в других тканях, подвергая их лазерной опасности).

Графен, будучи «родственником» углеродных нанотрубок, представляет собой плоские хлопья. Покрытый оболочкой из полиэтиленгликоля («голый» графен нестабилен в живом организме), он отлично аккумулируется опухолью, практически не задерживаясь в здоровых тканях.

Эксперимент состоял из несколь-



ких стадий. Сначала исследователи, пометив графен флуоресцентной краской, выясняли, как он ведет себя внутри организма. Оказалось, что через 6 часов после введения графена в вену подопытной мыши его уровень падает почти до нуля. Интересно была и динамика распределения графена по телу мышей с раковыми опухолями: через 24 часа графен скапливался в районе опухоли, почти не затрагивая остальные ткани. Лишь в почках уровень графена оставался сравнительно высоким (предположительно, настолько малым, что выводятся из организма с мочой).

На следующем этапе исследователи сделали инъекции графена 17 из 33 мышей с раковыми опухолями (ученые работали с одной опытной группой «графен + облучение» и тремя контрольными: «только графен», «только облучение» и «ни того, ни другого»). Через сутки десять инъецированных и десять неинъецированных мышей были облучены лазером с длиной волны 808 нм. Опухоли опытных мышей буквально сгорели – температура на поверхности тела в месте облу-

чения подскочила на 50° (в контрольной группе – всего на 2°). На следующий день опухоль у этих мышей исчезла, оставив после себя только характерный черный шрам, который заметно уменьшился спустя неделю после облучения. Исследование, продолжавшееся 40 дней, показывало, что у испытуемых мышей первой группы признаков возвращения опухоли обнаружено не было. В контрольных группах мышей средняя продолжительность жизни составила 16 дней. За 40 дней исследования ни у одной из опытных мышей (все остались живы) не наблюдалось симптомов болезней; после окончания эксперимента ученые исследовали срезы их внутренних органов и не обнаружили никаких признаков повреждений.

Конечно, это было только пилотное исследование. Группы испытуемых были слишком маленькими, а время эксперимента – коротким. Более того, опухоли у мышей были искусственными, трансплантированными. Не факт, что точно так поведет себя графен в естественных новообразованиях.

Источник: elementy.ru 



ГУ МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
ООО НПО
«Текстильпрогресс»
Инженерной академии,
Москва

Направленное подведение радиосенсибилизатора метронидазола с помощью салфеток «Колетекс» при лучевой терапии больных раком кожи

К. м. н. П.Ю. Поляков, к. м. н. О.А. Быченков, д. т. н., проф. Н.Д. Олтаржевская

Проблема повышения эффективности лучевой терапии, являющейся одним из ведущих методов лечения онкологических больных, не теряет своей актуальности и в настоящее время. Помимо чисто технического решения этой насущной проблемы за счет усовершенствования радиотерапевтической техники, в настоящее время большое внимание уделяется вопросам управления тканевой радиочувствительностью, т. е. расширению радиотерапевтического интервала за счет усиления радиочувствительности опухоли при максимальной сохранности нормальных тканей, окружающих опухоль.

Благодаря достижениям современной клинической радиобиологии в последнее время наметились 3 основных перспективных направления повышения эффективности лучевой терапии:

- использование нетрадиционных режимов фракционирования дозы;

- применение различных радиомодификаторов, в первую очередь радиосенсибилизаторов гипоксических клеток, а также радиопротекторов;

- комбинированное использование лучевой и химиотерапии.

Однако широкому внедрению в клиническую практику этих достижений препятствует ряд нерешенных проблем, связанных с разработкой новых способов подведения уже известных радиомодификаторов, повышающих их эффективность и снижающих побочное токсическое действие; разработкой оптимальных схем фракционирования дозы, способствующих усилению радиосенсибилизирующего действия; поиском новых перспективных радиомодификаторов; поиском эффективных сочетаний лучевой и химиотерапии; поиском достоверных и доступных в клинике критериев проспективного прогнозирования эффективности лучевого лечения.

По всем этим направлениям в радиологическом отделении МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского ведутся научные исследования. В настоящей статье представлены результаты разработки и применения нового способа радиомодификации на основе местного направленного подведения химических препаратов к опухоли и нормальным тканям, включенным в зону облучения.

В рамках Всесоюзной межведомственной программы «Модификатор» (1985 г.) было показано, что одним из реальных способов повышения эффективности лучевой терапии злокачественных опухолей является использование метронидазола (МЗ) – радиосенсибилизатора гипоксических клеток опухоли, не уступающего по эффективности ГБО: коэффициент повышения эффективности лучевой терапии для ГБО и МЗ составляет соответственно 1,87 и 1,77 [1].

Широкому применению МЗ в клинической практике препятствует его плохая растворимость и как следствие недостаточная для оказания высокого радиосенсибилизирующего эффекта концентрация препарата в опухоли, а также высокое побочное токсическое действие при пероральном способе введения.

Эти обстоятельства побудили нас к необходимости усовершенствования способов подведения уже известных радиомодификаторов (радиосенсибилизаторов и радиопротекторов), повышающих их эффективность и снижающих побочное токсическое действие. В этой связи наиболее перспективным представляется использование местных методов их направленного подведения к опухоли или окружающим ее нормальным тканям, попадающим в облучаемый объем.



Цель исследования

Повышение эффективности лучевой терапии на основе разработки и внедрения в практику нового способа радиомодификации за счет направленного подведения МЗ в качестве радиосенсибилизатора.

Материал и методы

С целью повышения концентрации МЗ в опухоли и преодоления его токсического эффекта нами разработана новая методика радиосенсибилизации за счет местного подведения препарата к опухоли в виде аппликатора.

В основу положен разработанный в ООО НПО «Текстиль-прогресс» способ получения текстильных материалов с заданными лечебными свойствами. Он позволяет наносить на текстильные материалы практически любые лекарственные препараты, в том числе такие малорастворимые, как МЗ, в концентрациях, недостижимых другими методами. МОНИКИ совместно с ООО НПО «Текстильпрогресс» разработаны и получены текстильные аппликаторы, содержащие МЗ в высокой концентрации – до 20 мкг/см². Под названием салфеток «Колетекс-М» эти изделия разрешены к клиническому применению Минздравом соцразвития РФ и выпускается серийно. Особенностью новой лекарственной формы является пролонгированный дозированный выход препарата в ткани в течение 1–3 суток.

Исследование концентрации МЗ показало (рис. 1), что через 1 сутки после наложения аппликатора она составляла в опухоли в среднем 688 мкг/г, что почти втрое превышает таковую при оральном способе введения (243 мкг/г) и не уступает прямому внутриопухолевому введению (559 мкг/г), существенным недостатком которого является быстрый выход препарата из тканей. При этом в сыворотке крови определялись только следы препарата, что позволило полностью избежать побочного токсического действия. Через 3 суток средняя концентрация МЗ в опухоли составляла 274 мкг/г, что дает основание рассчитывать на выраженный радиосенсибилизирующий эффект (по радиобиологическим предпосылкам для его достижения концентрация МЗ должна быть не ниже 100–150 мкг/г [1, 2].

Изучение радиосенсибилизирующего эффекта при аппликационном применении МЗ проведено на модели злокачественных новообразований кожи (ЗНК).

В исследовании включено 465 больных с базальноклеточным (БКР) и плоскоклеточным раком (ПКР) кожи Т2–3N0M0 в возрасте от 37 до 83 лет.

Морфологически БК рак кожи выявлен у 361 (77,6%), ПК – у 104 (22,4%) больных.

У 75,9% больных БК раком кожи первичная опухоль соответствовала символу Т2, у 24,1% – Т3. У всех больных ПК раком кожи первичная опухоль расценивалась как Т3.

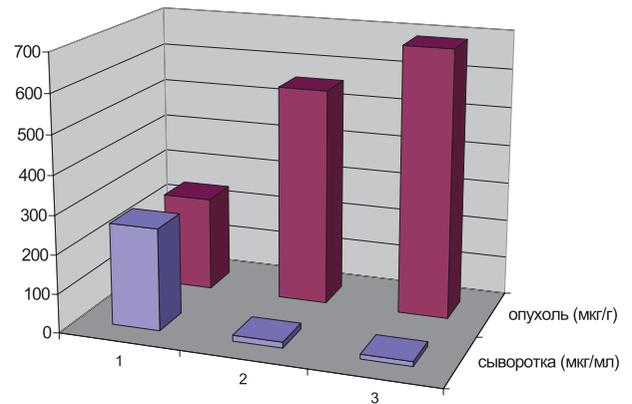


Рис. 1. Концентрация метронидазола в опухоли и сыворотке крови в зависимости от способа введения. 1 – пероральный; 2 – внутриопухолевый; 3 – аппликационный

Как при БКР, так и при ПКР преобладала клинически наиболее неблагоприятная инфильтративно-язвенная форма роста опухоли – 86,7% и 76,3%.

Известно, что радиосенсибилизирующий эффект хорошо изученных в клинике сенсибилизаторов гипоксических клеток, таких как МЗ, реализуется только при применении небольшого числа укрупненных фракций. Поэтому в нашем исследовании были разработаны и применены новые нетрадиционные схемы фракционирования дозы, а именно, динамическое фракционирование, характеризующееся сочетанным использованием укрупненных и сниженных фракций.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения

Морфология опухоли	Распространенность опухоли	Метод лечения	Число больных	Метод лечения	Число больных
БК рак	Т2 (2–4 см)	БРТ + МЗ (1 подгруппа)	97 (44,9%)	БРТ	59 (40,7%)
БК рак	Т2 (4–5 см)	Сочетанная ЛТ + МЗ (2 подгруппа)	76 (35,2%)	Сочетанная ЛТ	42 (28,9%)
БК рак	Т3	ДГТ + МЗ (2 группа)	43 (19,9%)	ДГТ	44 (30,4%)
Всего:			216 (100%)		145 (100%)
ПК рак	Т3	ДГТ + МЗ (3 группа)	57 (100%)	ДГТ	47 (100%)
ИТОГО:	465 100%		273 62,9%		192 37,1%

При лучевой терапии (ЛТ) в сочетании с МЗ и применялись дистанционная гамматерапия (ДГТ), близкофокусная рентгенотерапия (БРТ) и сочетанная лучевая терапия с использованием нетрадиционных режимов фракционирования в суммарных очаговых дозах, изоэффективных 72–73 Гр.

При БРТ в сочетании с МЗ проводили первые 6 укрупненных фракций по 5 гр., при ДГТ – 3 укрупненные фракции по 4 Гр в начале каждой половины расщепленного курса (всего 6 фракций);

при ДГТ в качестве первого этапа сочетанной лучевой терапии – 3 укрупненные фракции по 4 Гр.

Салфетку с МЗ накладывали на поверхность опухоли с захватом 1,5–2 см нормальной кожи за 1 сутки до начала лучевого лечения. В соответствии с задачами исследования все 465 больных ЗНК были разделены на 3 группы, при этом, учитывая известную зависимость эффекта радиосенсибилизации гипоксических клеток от размера опухоли, мы разделили больных БКР кожи Т2 на подгруппы, в одну из которых вошли

пациенты с наибольшим размером опухоли – от 2 до 4 см, а в другую – от 4 до 5 см.

273 больным лучевое лечение проводилось с применением аппликаций с метронидазолом, 192 больным контрольной группы – без него (таблица 1).

Эффективность использования МЗ в качестве радиосенсибилизатора при лучевой терапии рака кожи оценивалась по непосредственным результатам лечения, количеству рецидивов и переносимости лечения, степени выраженности лучевых реакций.

Таблица 2. Характеристика местных лучевых реакций кожи в зависимости от метода и условий облучения (близкофокусная рентгенотерапия)

Условия облучения	Число больных	Выраженность лучевой реакции	
		Сухой эпидермит	Влажный эпидермит
БРТ + МЗ	97	67 (69,1±4,7%)	30 (30,9±4,7%)
БРТ	59	35 (59,3±6,4%)	24 (40,7±6,4%)
Всего:	156 (100%)	102 (65,4±3,8%)	54 (34,6±3,8%)

Таблица 3. Характеристика местных лучевых реакций кожи в зависимости от метода и условий облучения (сочетанная лучевая и дистанционная гамма-терапия)

Условия облучения	Число больных	Выраженность лучевой реакции			
		I половина курса		II половина курса	
		Эритема	Сухой эпидермит	Эритема	Сухой эпидермит
Сочетанная ЛТ + МЗ	76	76 (100%)	51 (67,1%)	25 (32,9%)	25 (32,9%)
Сочетанная ЛТ	42	42 (100%)	–	27 (64,3%)	15 (35,7%)
ДГТ + МЗ	100	100 (100%)	–	74 (74,0%)	26 (26%)
ДГТ	91	91 (100%)	–	64 (70,3%)	27 (29,7%)
Всего:	309 (100%)	309 (100%)	–	216 (69,9%)	93 (31,1%)

Таблица 4. Непосредственные результаты лечения рака кожи в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения

Морфология опухоли	Распространенность опухоли	Метод лечения, число больных	Непосредственная излеченность	Метод лечения, число больных	Непосредственная излеченность
БК рак	T2 (2–4 см)	БРТ + МЗ 97	94,8 ± 2,2% 92	БРТ 59	89,8 ± 3,9%* 53
БК рак	T2 (4–5 см)	Сочетанная ЛТ + МЗ 76	88,2 ± 3,7%* 67	Сочет. ЛТ 42	73,2 ± 6,9%* 30
БК рак	T3	ДГТ + МЗ 43	88,4 ± 4,8%* 38	ДГТ 44	70,5 ± 6,8%* 31
Всего:	216		91,2 ± 1,9%* 197	145	78,6 ± 3,4%* 114
ПК рак	T3	ДГТ + МЗ 57	85,9 ± 4,6%* 49	ДГТ 47	66,0 ± 6,9%* 31
Всего:	273		90,1 ± 1,9%* 246	192	75,5 ± 3,1%* 145
Итого:	465 (100%)		391		84,1% ± 1,7

* – различие статистически достоверно



Полученные результаты и их обсуждение

Все три примененных методики лучевой терапии ЗНК в сочетании с МЗ удовлетворительно переносились больными, при этом не отмечено усиления частоты и степени выраженности местных лучевых реакций (таблицы 2, 3) и проявления побочного токсического действия МЗ.

При близкофокусной рентгенотерапии БК рака кожи в сочетании с МЗ намечается тенденция к уменьшению степени выраженности лучевых реакций за счет уменьшения числа больных с влажным эпидермитом, что можно объяснить еще и противовоспалительным действием этого препарата, но это различие недостоверно ($p > 0,1$).

Непосредственные результаты лечения представлены в таблице 4. Результаты лучевого лечения БКР кожи Т2–Т3 в сочетании с МЗ выявили явную зависимость его радиомодифицирующего эффекта от размеров опухоли. При БРТ больных с БКР кожи Т2 с размером опухоли менее 4 см получены одинаково высокие непосредственные результаты независимо от применения МЗ: $94,8 \pm 2,2\%$ и $89,8 \pm 3,9\%$. При сочетанной лучевой терапии БКР кожи Т2 с размером опухоли от 4 до 5 см за счет использования МЗ удалось статистически достоверно повы-

сить показатель непосредственной излеченности с $73,2 \pm 6,9\%$ в контрольной группе до $88,2 \pm 3,7\%$ ($p < 0,05$). За счет применения МЗ при ДГТ БКР кожи Т3 показатель непосредственной излеченности достоверно повысился по сравнению с контрольной группой с $70,5 \pm 6,8\%$ до $88,4 \pm 4,8\%$ ($p < 0,05$).

Полученные нами данные подтверждают общепринятое мнение, что при БКР кожи существует определенный порог в размере опухоли в диапазоне 3–4 см, после которого результаты лучевого лечения существенно ухудшаются. Очевидно, это связано с увеличением фракции гипоксических клеток по мере увеличения размеров опухоли. За счет использования МЗ эту разницу в результатах лечения удалось нивелировать.

Радиосенсибилизирующий эффект МЗ проявился и при ДГТ ПКР кожи Т3: непосредственная излеченность достигнута у $85,9 \pm 4,6\%$ больных, что достоверно выше по сравнению с пациентами контрольной группы, при лечении которых радиомодификаторы не использовались – $66,0 \pm 6,9\%$ ($p < 0,05$).

В целом при лучевом лечении рака кожи Т2–3 за счет использования МЗ результаты лечения оказались достоверно выше по сравнению с контрольной группой: этот показатель соответственно составил $90,1 \pm 1,9\%$ и $75,5 \pm 3,1\%$ ($p < 0,005$).

Наблюдения за больными велись не менее 3 лет.

Хотя частота рецидивов после лучевого лечения БКР и ПКР кожи с применением МЗ была на 5–11% меньше по сравнению с облучением без радиомодификаторов, достоверного различия по этому критерию не выявлено (таблица 5).

При лучевом лечении рака кожи Т2 частота рецидивов составила $10,7 \pm 2\%$, а Т3 – $16,1 \pm 2,6\%$. Сводные литературные данные свидетельствуют, что число рецидивов лучевого лечения рака кожи для Т2 составляет от $8 \pm 1\%$ до $24 \pm 1\%$, а для Т3 – от 27 ± 2 до $58 \pm 4\%$ (3). Полученные нами результаты для Т2 согласуются с данными литературы, а для Т3 – превосходят их.

Приступая к исследованию, мы отдавали себе отчет в том, что лучевое воздействие даже в сочетании с радиосенсибилизаторами не меняет сути метода лучевой терапии, остающегося средством локального противоопухолевого воздействия неэтиопатогенетического характера. Поэтому мы были вправе ожидать от присоединения к лучевой терапии радиосенсибилизаторов большей повреждаемости опухолевых клеток. Это должно было привести к существенному улучшению непосредственных результатов лечения, которые рассматривались

Таблица 5. Частота рецидивов рака кожи в зависимости от морфологии, распространенности опухоли и метода лечения при сроках наблюдения 3 года

Морфология опухоли	Распространенность опухоли	Метод лечения, число больных	Частота рецидивов	Метод лечения, число больных	Частота рецидивов	Частота рецидивов, всего
БК рак	T2 (2–4 см)	БРТ + МЗ 92	$8,7 \pm 2,9$ 8	БРТ 53	$15,1 \pm 4,9$ 8	
БК рак	T2 (4–5 см)	Сочет. ЛТ + МЗ 67	$9 \pm 3,5$ 6	Сочетанная ЛТ 30	$13,2 \pm 6,2$ 4	
БК рак	T3	ДГТ + МЗ 38	$13,2 \pm 5,5$ 5	ДГТ 31	$16,1 \pm 6,6$ 5	
Всего:	197		$9,6 \pm 2,1$ 19	114	$14,9 \pm 3,3$ 17	$11,6 \pm 1,8$ 36
ПК рак	T3	ДГТ + МЗ 49	$14,3 \pm 5$ 7	ДГТ 31	$25,8 \pm 7,8$ 8	
Всего:	246		$10,6 \pm 2\%$ 26	145	$17,2 \pm 3,1$ 25	
Итого:	391 (100%)		51		$13,1 \pm 1,7$	



нами в качестве одного из основных критериев оценки эффективности применения радиосенсибилизаторов. По этому критерию нам удалось подтвердить преимущество использования лучевой терапии в сочетании с радиосенсибилизаторами при лечении местнораспространенных форм рака кожи. По-видимому, радиосенсибилизаторы гипоксических клеток, достоверно повышая результаты непосредственной излеченности опухолей, в дальнейшем не оказывают существенного влияния на процессы

их рецидивирования. Аналогичные данные были получены нами ранее при использовании ГБО и МЗ при лучевом лечении рака орофарингеальной зоны [4].

Заключение

Лучевая терапия больных раком кожи Т2–3 с аппликационным применением радиосенсибилизатора метронидазола при помощи салфеток «Колетекс» обладает высокой лечебной и социально-экономической эффективностью и может рассматриваться как метод выбора при лечении этого контингента больных.

Выводы

1. Применение МЗ в виде аппликаций при самостоятельной лучевой терапии рака кожи Т2–3 по сравнению с лечением без радиомодификаторов достоверно повышает показатель непосредственной излеченности с 70,5–73,2% до 88,4% и не сопровождается побочными токсическими эффектами и усилением степени выраженности местных лучевых реакций.

2. Степень радиосенсибилизирующего эффекта МЗ зависит от объема опухолевого поражения и возрастает по мере его увеличения. ☀

Литература
→ 67 с.

Микромир против рака

Начало эры вирусотерапии приходится на конец XX века, когда независимо друг от друга две группы ученых сообщили об уничтожении с помощью вирусов (аденовирус) раковых клеток человека. Открытие онколитических свойств (распознавание и разрушение раковых клеток) у некоторых вирусов не только произвело фурор, но и стимулировало работы в этом направлении.

За 15 лет специалисты определили отдельные вирусы-кандидаты, соответствующие им типы опухолей, описали схемы взаимодействия «вирус – раковая клетка»... Более того, по данным журнала *Molecular Therapy*, три компании заявили о том, что разработанные ими препараты на основе онколитических вирусов проходят II фазу клинических испытаний. Но интерес к этой области у ученых не ослабевает. К примеру, британские исследователи заинтересовались онколитическими свойствами вируса герпеса. После операционного удаления опухоли у 15 из 17 пациентов – участников эксперимента не было обнаружено следов метастазов, а более чем через 2 года полностью здоровыми остались 14 человек. Таковы результаты испытания нового метода лечения рака, о которых сообщил Royal Marsden Hospital, крупнейший лондонский онкологический центр. Исследователи применили в своей работе препарат из генетически модифицированного

вируса герпеса (параллельно с химио- и радиотерапией).

По мнению ученых, вирус, запрограммированный инфицировать лишь злокачественные клетки, оказывает тройное действие: поражает раковые клетки изнутри, активизирует иммунную систему, как прививка, и продуцирует белки, «притягивающие» иммунные антитела.

Руководитель проекта доктор Кевин Харрингтон отметил, что результат был бы еще выше при своевременной постановке диагноза и лечении на ранних стадиях. Понятно, новый метод нуждается в более длительных испытаниях и в непосредственном сравнении с обычными способами лечения. Однако специалисты настроены оптимистически. «Это небольшое исследование доказывает потенциал использования генетически модифицированных вирусов против рака», – подчеркнула старший научный сотрудник британской организации по борьбе с раковыми заболеваниями Cancer Research UK доктор Элисон Росс.

А исследователи из Италии и США пошли еще дальше, предложив создавать терапевтические вакцины. Причем объектом их пристального внимания стали не вирусы, а бактерии сальмонеллы, которые помогают иммунной системе замечать раковые клетки.

Как известно, на ранних стадиях рака иммунноциты клетки идентифици-

руют раковые клетки как «неправильные» и разрушают их. В основе этого механизма задействован белок коннексин-43, который формирует коммуникационные каналы между различными типами клеток. По ним белки раковых клеток попадают в клетки иммунной системы, которые, распознав их как чужеродные, запускают механизм уничтожения. Но по мере роста опухоли синтез коннексина-43 в раковых клетках подавляется, и раковые клетки избегают обнаружения иммунной системой.

Ученые во главе с доктором Марией Рециньо (*European Institute of Oncology in Milan*) показали как на выделенных клетках меланомы мышей и человека, так и на живых лабораторных животных, имевших аналогичный тип раковых опухолей, что прямая инъекция сальмонелл в раковую ткань запускает обратный процесс – активацию синтеза коннексина-43. Исследователи отмечают, что такой иммунный ответ поражает и распространяющиеся по организму раковые клетки, позволяя избежать метастазирования рака.

Исследования эффективности и безопасности этого метода для лечения рака у людей начнутся в мае 2011 года. Его авторам предстоит также показать, насколько он применим при лечении других типов раковых заболеваний.

Наталья Токарева

Эффективно!

Салфетки «Колетекс» и гели «Колегель»

Профилактика и лечение местных лучевых поражений



Химиолучевое лечение



Гели «Колегель»

- с 5-фторурацилом
- с метронидазолом
- с димексидом
- с деринатом
- с деринатом и лидокаином
- с прополисом
- с диоксидином и лидокаином

Салфетки «Колетекс»

- с 5-фторурацилом
- с метронидазолом

Новообразования кожи,
слизистой,
молочной железы

Проктология
Гинекология
Орофаренгиальная зона

Предотвращение
Лечение лучевых реакций
Облучение без перерывов

Снижение токсического эффекта
Повышение эффективности лечения
Простота применения



ГУ МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
ООО НПО
«Текстильпрогресс»,
Инженерной академии,
Москва

Аппликационное применение прополиса с помощью салфеток «Колетекс» для профилактики и лечения местных лучевых реакций

К. м. н. П.Ю. Поляков, к. м. н. О.А. Быченков,
д. т. н., проф. Н.Д. Олтаржевская, к. т. н. М.А.Коровина

По мере совершенствования методик и улучшения результатов лучевой терапии онкологических больных все большее внимание уделяется профилактике и лечению местных лучевых реакций и повреждений нормальных тканей.

Местные лучевые реакции со стороны слизистых оболочек и кожи протекают весьма болезненно даже при современных методах лучевой терапии, зачастую требуют нежелательных вынужденных перерывов в лучевом и комбинированном лечении, нередко значительно ухудшают качество жизни больных.

В последнее время все более широкое применение находит перспективный метод химиолучевого лечения злокачественных опухолей различной локализации, особенно – опухолей головы и шеи. Однако практически все исследователи одновременно с усилением противоопухолевого воздействия отмечают возрастание частоты местных лучевых реакций и усиление их интенсивности. Так, по сведениям М.Ю. Бяхова [1], обладающего опытом комплекс-

ного лечения 1246 пациентов с местно-распространенным раком орофарингеальной зоны, при одновременном использовании 5-фторурацила, цисплатина и ионизирующего излучения местные лучевые реакции в виде катарального и очагового пленчатого эпителиита на слизистой щек, мягком небе, в области опухолевой язвы в 83,9% наблюдаются уже на суммарной очаговой дозе 6–8 гр.

Практически у всех пациентов при суммарной очаговой дозе 18–20 гр развивались сливной пленчатый эпителиит и хейлит с выраженным болевым синдромом.

Из-за развития вышеописанных осложнений при суммарной дозе 14–18 гр, в 37,6% случаях пришлось прервать терапию. Впоследствии автором была разработана методика последовательного использования двух терапевтических противоопухолевых агентов. Для профилактики и лечения местных лучевых реакций традиционно применяется достаточно большой арсенал лекарственных средств и способов, уменьшающих воспалительные явления и отек тканей, улучшающих регенерацию клеток в зоне лучевого воздействия или повышающих общую резистентность организма. Вместе с тем, зачастую практические врачи сталкиваются с проблемой недостаточной эффективности применяемых препаратов, индивидуальной непереносимо-

сти или с наличием побочных эффектов при их применении. Поэтому активно ведется поиск новых средств и способов для коррекции лучевых реакций.

Куликов Е.П. и соавт. [2] сообщают об успешном применении мазевых препаратов фитоэкид-стероидов при лечении местных лучевых реакций у больных злокачественными опухолями кожи, головы и шеи, молочной железы, желудочно-кишечного тракта.

По сведениям И.В. Бондарь и соавт. [3], использование в качестве радиопротектора аквакомплекса глицеро-росольвата титана «Тизоль» при подведении высоких доз ионизирующего излучения (52–53 гр по изозффекту) при опухолях орбит у детей достоверно снижает степень выраженности лучевых реакций.

Некоторые авторы сообщают, что применение низкоинтенсивной лазерной терапии способствует снижению частоты и степени выраженности ранних лучевых реакций со стороны нормальных органов и тканей при воздействии на них ионизирующим излучением [4, 5, 6].

В.С. Аниськина, А.П. Федоров, Н.В. Кривонос [7] для профилактики местных лучевых реакций лучевого и химиолучевого лечения местно-распространенного рака орофарингеальной зоны применяли комплексную терапию, включающую метронидазол, полиоксидоний, полоскание



полости рта антисептическими растворами, обработку кожи метилурациловой, актовегиновой и левомиколовой мазями. Это позволило полностью избежать язвено-эрозивных эпителиитов и снизить показатель местных лучевых реакций слабой и умеренной степени выраженности по сравнению с контрольной группой с 18% до 5%.

По мнению М.Ю. Бяхова и соавт. [8], высокоэффективным способом профилактики и лечения местных лучевых реакций является комплексное применение имудона и раствора димексида в сочетании с ретинолацетатом и токоферолацетатом, что позволило значительно уменьшить степень осложнений и отодвинуть сроки их появления при химиолучевом лечении местно-распространенного рака орофарингеальной зоны.

Таким образом, при лечении местных лучевых реакций и повреждений используется, как правило, комплексный подход, включающий методы общего и местного воздействия. Среди последних наиболее часто применяются такие препараты, как метилурацил, димексид и прополис [9, 10].

Общая фармакологическая и биологическая активность прополиса обусловлена всем спектром и комплексом химических соединений, входящих в него (смолы, 40 видов флавоноидов, ароматические вещества, эфиры ароматических и фенольной кислот, ароматические кислоты и альдегиды и т. д.) Прополис обладает противовоспалительными, антибактериальными, регенерирующими, анестетическими, антиоксидантными, противоопухолевыми свойствами.

Противовоспалительные и антибактериальные свойства прополиса обусловлены присутствием многочисленных флавоноидов и терпеноидов (галагин, теноцембрин, ниродан и т. д.) и высокой концентрации ароматических соединений. Ароматические кислоты (кофейная, коричная, бензойная) проявляют выраженное грамположительное и грамотрицательное действие.

Прополис действует на стафилококки, стрептококки, он бактерицидноактивен в отношении оральных патогенов, дыхательных и кожных анаэробных инфекций.

Вероятно, прополис, проявляя иммуномодулирующее свойства, наряду с цитокинами оказывает стимулирующее действие на макрофаги, запуская сразу несколько бактерицидных механизмов. Один связан с образованием супероксиддисмутазы, приводящей к образованию токсичных для бактерий гидроксильных радикалов, пероксида водорода и синглетного молекулярного кислорода; другой – с образованием токсичного оксида азота NO. В результате взаимодействия оксида азота с метаболитами кислорода образуются еще более токсичные для бактерий пероксинитриты.

Кроме того, прополис сам обладает цитотоксическим действием и может разрушать бактериальные клеточные стенки, что приводит к уничтожению бактерий путем фагоцитоза [11, 12].

Регенерирующее действие проявляется в восстановлении слизистых оболочек разных органов. Прополис ускоряет регенерацию и эпителизацию. Заживление ран и язв связывают с фенольными кислотами, обладающими вяжущим действием. Аминокислоты пролин и аргинин участвуют в обновлении эпидермиса: пролин способствует синтезу коллагена и эластина, аргинин стимулирует их появление и восстановление [13].

Анестетические свойства связывают с действием летучих веществ, содержащихся в маслах. Действие является местным, не затрагивает механизмов центральной нервной системы. Препарат является нетоксичным и достаточно сильнодействующим [10].

Антиоксидантная активность прополиса зависит от концентрации входящих в его состав растительных фенолов. Они играют роль ловушек свобод-

ных радикалов кислорода при малой концентрации прополиса и могут оказывать прооксидантный эффект при его высокой концентрации.

Благодаря антиоксидантной активности прополис препятствует некоторым окислительным процессам внутри клеток, проявляя уникальные противоопухолевые свойства. Ускорение процессов рассасывания уплотнений связывается со способностью прополиса повышать проницаемость кожи и усиливать кровообращение [14, 15].

Противоопухолевая активность носит неспецифический характер. В ряде работ показано, что флавоноиды, в частности кверцетин, фенилэтиловый эфир кофейной кислоты и дитерпеноид клеродан обладают антиканцерогенным действием [16, 17, 18].

Малая эффективность традиционных мер терапии местных лучевых реакций объясняется наличием значительных нарушений микроциркуляции в поврежденных тканях [11], что ограничивает доступ к ним лекарственных препаратов (ЛП). Кроме того, многие ЛП, применяемые для профилактики и лечения местных лучевых реакций, обладают низкой растворимостью в воде, что снижает клинический эффект. К таким лекарствам относятся и применяемые в указанных целях препараты прополиса.

В этой связи наиболее перспективным представляется использование местных методов подведения ЛП к области опухоли и окружающих ее нормальных тканей, что позволяет не только создавать высокую концентрацию лекарственных веществ избирательно в зоне лучевого воздействия, но и обеспечивать пролонгированный дозированный выход препарата в подлежащие ткани.

В качестве лекарственного препарата нами выбран прополис, часто входящий в схемы комплексного лечения лучевых реакций и осложнений.

Материал и методы

Совместно с НПО «Текстиль-прогресс» нами разработан и апробирован в клинике новый способ местного подведения прополиса, основанный на использовании салфеток «Колетекс», представляющих собой специальный атравматический бипористый сорбент из текстильного материала с распределенной в нем композицией из биополимер-аполисахарида и ЛП. Свойства биополимера позволяют наносить на текстильную основу практически любые ЛП, в том числе и такие малорастворимые, как прополис, в высоких концентрациях, недостижимых другими методами. Особенностью нового изделия является пролонгированный дозированный выход препарата, в данном случае прополиса, в ткани в течение 1–3 суток, при этом создается высокая заданная концентрация прополиса избирательно в зоне патологического процесса. Содержание прополиса на поверхности салфетки составляет 4 мг/см². Регистрационное удостоверение № ФСР – 2010/08188 от 07.07.2010 г.

Салфетки «Колетекс – СП-1» с прополисом обладают атравматическими и сорбционными свойствами, способствуют активации процессов регенерации и эпителизации тканей. Разработанный аппликационный способ лечения и профилактики местных лучевых реакций с использованием салфеток «Колетекс – СП-1» применен нами при лучевой терапии злокачественных опухолей различной локализации, в т. ч. рака кожи и орофарингеальной зоны. Под наблюдением находилось 363 больных раком кожи, языка, слизистой оболочки полости рта III–IV стадии, которым проводилась дистанционная гамматерапия (ДГТ) в режиме классического фракционирования дозы – 2 гр пять раз в неделю до суммарной очаговой дозы 56–60 гр. У 178 пациентов для профилактики и лечения местных лучевых реакций кожи и слизистых оболочек применялись аппликации салфеток «Колетекс – СП-1». 185 больным контрольной группы лучевое лечение проводилось без применения прополиса. 106 пациентам для профилактики местных лучевых реакций использовали аппликации сал-

феток «Колетекс – СП-1» с прополисом, контрольную группу составили 112 больных, которым лучевое лечение проводилось без применения прополиса. Распределение больных в зависимости от локализации и стадии опухоли представлено в таблице 1. У всех больных морфологически был выявлен плоскоклеточный рак, ороговевающая форма которого составила 89,9%. По полу, возрасту и распространенности опухолевого процесса группы между собой сравнимы. Применение салфеток с прополисом начинали после подведения к опухоли очаговой дозы 16–20 гр, т. е. перед началом развития лучевых реакций со стороны кожи и слизистых оболочек в виде эритемы кожи или эпителиита. Эффективность профилактики оценивалась по дозному уровню с начала проявлений лучевых реакций и степени их выраженности по завершении курса лучевой терапии, переносимости лечения. Для лечения местных лучевых реакций аппликации салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом использовали у 72 пациентов. Контрольной группой служили 73 аналогичных больных, у которых лечение лучевых реакций проводилось традиционными методами (облепиховое масло, метилурациловая мазь, полоскание полости рта растворами антисептиков). Распределение больных в зависимости от локализации и стадии опухоли представлено в таблице 2. Применение салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом начинали непосредственно по завершении курса лучевой терапии по радикальной программе в СОД 56–60 гр. После стандартного туалета остаточной опухоли (если таковая имеется), измененных кожных и слизистых крошков салфетка накладывается на них с таким расчетом, чтобы она превышала границы поля облучения на 1,5–2 см (если позволяют технические условия).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от локализации и стадии опухоли

Методика ДГТ	Локализация опухоли	Число больных	Стадия опухоли	
			III	IV
Без прополиса	Кожа	45	45	–
	Язык и полость рта	67	56	11
Всего:		112	101	11
С прополисом	Кожа	41	41	–
	Язык и полость рта	65	45	20
Всего:		106	86	20
Итого:		218	187	31

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от локализации и стадии опухоли

Методика ДГТ	Локализация опухоли	Число больных	Стадия опухоли	
			III	IV
Без прополиса	Кожа	31	31	–
	Язык и полость рта	42	34	8
Всего:		73	65	8
С прополисом	Кожа	33	33	–
	Язык и полость рта	39	28	11
Всего:		72	61	11
Итого:		145	126	19



При наложении на кожу салфетку предварительно увлажняют физиологическим раствором или кипяченой водой и фиксируют марлевым или трубчатым бинтом. В последующем салфетку снаружи смачивают каждые 3–6 часов. При наложении салфетки на слизистые оболочки ее смачивание происходит за счет физиологической секреции. Смену салфеток производят через 1–3 суток в зависимости от характера течения лучевой реакции, при этом предпочтительна более редкая смена салфеток для создания более щадящих условий для заживления. Применение салфеток «Колетекс» с прополисом продолжается вплоть до полного стихания лучевых реакций (в среднем 2–3 недели). Следует отметить, что весь этот этап лечения можно проводить в амбулаторных условиях. Эффективность применения салфеток «Колетекс», содержащих прополис, для лечения лучевых реакций со стороны кожи и слизистых оболочек оценивали по длительности стихания лучевых реакций и переносимости лечения.

Полученные результаты и их обсуждение

Профилактика местных лучевых реакций с аппликационным использованием салфеток «Колетекс» с прополисом. Результаты исследования показали, что начальные явления лучевой реакции в виде эритемы со стороны кожи при проведении лучевой терапии без использования салфеток с прополисом отмечались после подведения среднего уровня дозы 30 + 2,4 гр, а в виде сухого эпидермита – 50 + 5 гр. Использование салфеток «Колетекс – СП–1» с прополисом позволило отсрочить наступление местных лучевых реакций со стороны кожи, эти показатели составили соответственно 35 + 2,4 гр и 55 + 5 гр. Без использования салфеток «Колетекс – СП–1» с прополисом средний дозовый уровень начала проявления лучевых реакций слизистых оболочек в виде островкового эпи-

телиита составил 24,4 + 2,5 гр, а сливного – 35,2 + 3,6 гр. При использовании салфеток с прополисом эти реакции развивались позже, средний дозовый уровень их наступления составил соответственно 28,2 + 1,8 гр и 39,3 + 2,5 гр.

Таким образом, использование салфеток «Колетекс – СП–1» с прополисом позволило отсрочить наступление местных лучевых реакций со стороны кожи и слизистых оболочек в среднем на 4–5 гр. Сведения о степени выраженности местных лучевых реакций кожи представлены в таблице 3.

Анализ таблицы показывает, что за счет использования салфеток «Колетекс – СП–1» с прополисом изменилась структура местных лучевых реакций кожи в сторону снижения степени их выраженности: число больных с более легкой реакцией в виде эритемы увеличилась с 29,5 + 4,3% до 42,4 + 4,8%, а число больных с выраженной реакцией в виде влажного эпидермита снизилось с 34,8 + 4,5% до 22,6 + 4,1% (различие статистически достоверно, $p < 0,05$, $p < 0,05$).

Данные о степени выраженности местных лучевых реакций слизистых оболочек представлены в таблице 4, которая показывает аналогичную закономерность.

При использовании салфеток «Колетекс – СП–1» с прополисом число больных с островковым эпителиитом возросло с 38,8 + 5,9% до 55,4 + 6,1%, а число больных с более выраженной лучевой реакцией в виде сливного эпителиита уменьшилось с 61,2 + 5,9% до 44,6 + 6,1% (различие статистически достоверно, $p < 0,05$ и $p < 0,05$).

Лечение удовлетворительно переносилось больными, лишь у 3 больных из 106 (2,8%) имела место локальная аллергическая реакция со стороны кожи, которая купировалась самостоятельно после удаления салфетки.

Таким образом, применение салфеток «Колетекс – СП–1» с прополисом способствует профилактике местных лучевых реакций со стороны кожи и слизистых оболочек, т. к. оно обеспечивает более позднее их развитие и достоверно снижает степень их выраженности.

Лечение местных лучевых реакций с аппликационным использованием салфеток «Колетекс» с прополисом.

Анализ длительности стихания местных лучевых реакций после завершения курса дистанционной гамматерапии в СОД 56–60 гр. показал, что купирование сухого эпидермита и островкового эпителиита происходит примерно в одни и те же сроки, также не выявлено существенного различия в сроках купирования влажного эпидермита и сливного эпителиита.

Таблица 3. Степень выраженности местных лучевых реакций кожи по завершении курса лучевой терапии в зависимости от методики лечения

Методика ДГТ	Число больных	Эритема	Сухой эпидермит	Влажный эпидермит
Без прополиса	112	33/122* 29,5±4,3%	40/112 35,7±4,5%	39/112* 34,8±4,5%
С прополисом	106	45/106* 42,4±4,8%	37/106 34,9±4,6%	24/106* 22,6±4,1%

• здесь и далее – различие статистически достоверно

Таблица 4. Степень выраженности местных лучевых реакций слизистых оболочек по завершении курса лучевой терапии в зависимости от методики лечения

Методика ДГТ	Число больных	Островковый эпителиит	Сливной эпителиит
Без прополиса	67	26/67* 38,8±5,9%	41/67* 61,2±5,9%
С прополисом	65	36/65* 55,4±6,1%	29/65* 44,6±6,1%



Без использования салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом длительность стихания сухого эпидермита и островкового эпителиита составляла в среднем 17,2 + 3,4 дня, а влажного эпидермита и сливного эпителиита 31,3 + 3,8 дня.

Применение салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом способствовало более быстрому купированию лучевых реакций, при этом средняя длительность стихания сухого эпидермита и островкового эпителиита уменьшилась до 12,3 + 2,4 дней, а при влажном эпидермите и сливном эпителиите – до 25,2 + 2,8 дня. Различия по сравнению с контрольной группой статистически достоверно ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

Лечение в целом удовлетворительно переносилось больными, что позволило у подавляющего большинства пациентов провести его в амбулаторных условиях. О раз-

витии местной реакции, расцененной нами как аллергическая, сообщало двое больных (2,8%).

Следовательно, использование салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом способствует лечению местных лучевых реакций кожи и слизистых оболочек, т. к. при этом на 5–6 дней сокращается средняя длительность их течения.

Заключение

Результаты проведенного исследования доказывают высокую медикосоциальную эффективность использования салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом для профилактики и лечения местных лучевых реакций кожи и слизистых оболочек.

Выводы

1. Аппликационное использование салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом для профилактики местных лучевых реакций обеспе-

чивает более позднее их развитие и достоверное снижение степени их выраженности.

2. При лечении местных лучевых реакций с аппликационным применением салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом сокращается средняя длительность их купирования, что существенно улучшает качество жизни больных.

3. Лечение с помощью салфеток «Колетекс – СП-1» с прополисом хорошо переносится больными, побочные явления встречаются редко, они ограничены развитием аллергических реакций в случае индивидуальной непереносимости прополиса.

4. Предлагаемая методика аппликационного применения прополиса отличается высокой экономической эффективностью, поскольку стоимость одной салфетки составляет всего 25 руб., а лечение лучевых реакций можно проводить в амбулаторных условиях. ☺

Литература
→ 69 с.

Инь и ян онкогенеза

Специалистам давно известно, что развитию злокачественных опухолей противостоит естественная система противораковой защиты организма. Знают ученые «в лицо» и ее основного участника – ген p53. Но до недавнего времени они не понимали, что же заставляет его активироваться и действовать.

Ответ был найден исследователями из Медицинского центра дьяконицы Бет Израэль (Beth Israel Deaconess Medical Center), базовой клиники медицинского факультета Гарварда (Harvard Medical School) в Бостоне. Оказывается, при появлении повреждений в клеточной ДНК белок p53 (продукт активности гена p53) начинает тормозить механизм клеточного деления, давая таким образом время для исправления дефектов. Если же повреждения не поддаются ремонту, белок p53 дает команду на уничтожение клетки (апоптоз).

Биологи выяснили, что в организме человека у белка p53 есть естественный антипод – белок MDM2 (продукт онкогена MDM2). «Они, как инь и

янь, несут противоположные начала, и судьба клетки зависит от баланса между ними, – объясняет Вэй Вэнь, руководитель исследования. – Когда в клетке повреждается ДНК, MDM2 устраняется и позволяет p53 остановить клеточное деление на время ремонта. Когда MDM2 вновь появляется, он блокирует p53, и нормальный жизненный цикл клетки продолжается».

Ученым из Гарварда важно было понять: что заставляет белок MDM2 уступать место своему заклятому парнику – p53. Оказывается, MDM2 деградирует под действием двух ферментов. Сначала кезеинкиназа I (СК1), активирующаяся при повреждении ДНК, фосфорилирует белок MDM2 (присоединение фосфатных групп к молекуле белка либо придает ему активность, либо тормозит), подавляя его функциональную активность. Причем, как показывают исследования, активность белка снижается не одновременно, а постепенно, по мере присоединения новых фосфатных групп. «Это похоже не на выключатель, а на реостат – плавный регулятор

мощности до полной остановки», – говорит Вэй Вэнь.

Уже фосфорилированный MDM2 становится доступным для другого фермента – β-TRCP1. Этот фермент «ставит» на MDM2 небольшую молекулу белка убиквитина, которая, присоединяясь к аминокетам белка, подавляет его.

Окончательным же уничтожением MDM2 занимается протеасома 26S – белковый комплекс-разрушитель.

Узнав всех действующих лиц этого процесса и выяснив их роли, остается только найти пути воздействия на них. К примеру, зная, что более половины раковых опухолей имеют недостаточное для эффективной работы количество белка p53, можно подавить активность его конкурента – белка MDM2. А достигается это через кезеинкиназу I.

Более того, выяснив при генетическом анализе, что какие-либо мутации ослабляют работу СК1 или β-TRCP1, специалисты получают в распоряжение новые биомаркеры рака.

Источник: infox.ru

А.Ю. Мащелуева, М.Е. Абрамов

Актуальные аспекты применения Карбоплатина в современной химиотерапии солидных опухолей

1. *Chu E., V. DeVita T. Jr.* Chemotherapy drug manual. Jones and Bartlett Publishers. 2007.
2. *McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* 1996. № 334. P. 1-6.
3. *Ozols R.F., Bundy B.N., Fowler J. et al.* Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Trial (GOG 158). In: Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting. 1999. Atlanta, Georgia. Abstract 1373.
4. *Lokich J., Anderson N.* Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: An analysis of the literature // *Ann. Onc.* 1998. Vol. 9. P. 13-21.
5. *Alberts D.S., Green S., Hannigan E.V., et al.* // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10. P. 716-720.
6. *Swenerton K., Jeffrey J., Stuart G. et al* // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10. P. 718-722.
7. *Bookman M.A.* GOG0182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 256. Abstract 5002.
8. *Scarfone G., Scambia G., Raspagliesi F. et al.* A multicenter, randomized, phase III study comparing paclitaxel/carboplatin (PC) versus topotecan/paclitaxel/carboplatin (TPC) in patients with stage III (residual tumor > 1 cm after primary surgery) and IV ovarian cancer (OC) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 256. Abstract 5003.
9. *Aravantinos G., Fountzilas G., Kalofonos H.P.* Carboplatin and paclitaxel versus cisplatin, paclitaxel and doxorubicin for frontline chemotherapy of advanced ovarian carcinoma (AOC): A Hellenic Cooperative Oncology Group Study // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 274. Abstract 5074.
10. *Cannistra S.A., Matulonis U., Penson R. et al.* Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 257. Abstract 5006.
11. *Ardizzoni A., Tiseo M., Boni L. et al.* CISCA (cisplatin vs. carboplatin) meta-analysis: an individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 366. Abstract 7011.
12. *Treat J.A., Gonin R., Socinski M.A., Edelman M.J. et al.* A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer // *Ann. Onc.* 2010. Vol. 21. P. 540-547.
13. *Karapanagiotou E.M., Boura P.G. et al.* Carboplatin-Pemetrexed Adjuvant Chemotherapy in Resected Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Phase II Study // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29. P. 4297-4301.
14. *Perez E.A.* Carboplatin in Combination Therapy for Metastatic Breast Cancer // *Oncologist.* 2004. Vol. 9. P. 518-527.
15. *Chia J.W., Ang P., See H., Wong Z., Soh L., Yap Y., Wong N.* Triple-negative metastatic/recurrent breast cancer: Treatment with paclitaxel/carboplatin combination chemotherapy // *ASCO Meeting Abstracts.* 2007. Vol. 25. P. 1086.
16. *Chen X. S., Nie X.Q., Chen C.M., Wu J.Y., Wu J., Lu J.S., Shao Z.M., Shen Z.Z., Shen K.W.* Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // *Ann. Onc.* 2010. Vol. 21. P. 961-967.
17. *Vuoristo M.S., Vihinen P., Skytta T., Tyynela K., Kellokumpu-Lehtinen P.* Carboplatin and Vinorelbine Combined with Subcutaneous Interleukin-2 in Metastatic Melanoma with Poor Prognosis // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29. P. 1755-1759.
18. *Krege S., Boergermann C., Baschek R., Hinke A., Pottek T., Kliesch S., Dieckmann K.-P., Albers P., Knutzen B., Weinknecht S., Schmoll H.-J., Beyer J., Ruebben H.* Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) // *Ann. Onc.* 2006. Vol. 17. P. 276-280.
19. *Xiros N., Papacostas P., Economopoulos T., Samelis G., Efstathiou E., Kastritis E., Kalofonos H., Onyenadum A., Skarlos D., Bamias A., Gogas H., Bafaloukos D., Samantas E., Kosmidis P.* Carboplatin plus gemcitabine in patients with inoperable or metastatic pancreatic cancer: a phase II multicenter study by the Hellenic Cooperative Oncology Group // *Ann. Onc.* 2005. Vol. 16. P. 773-779.
20. *El-Rayes B.F., Shields A., Zalupski M., Heilbrun L.K., Jain V., Terry D., Ferris A., Philip P.A.* A phase II study of carboplatin and paclitaxel in esophageal cancer // *Ann. Onc.* 2004. Vol. 15. P. 960-965.
21. *Matthew A. Powell, Virginia L. Filiaci, Rose P.G., Mannel R.S., Hanjani P., DeGeest K., Miller B.E., Susumu N., Ueland F.R.* Phase II Evaluation of Paclitaxel and Carboplatin in the Treatment of Carcinosarcoma of the Uterus: A Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 2727-2731.
22. *Galetta D., Giotta F. et al.* Carboplatin in Combination with Raltitrexed in Recurrent and Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Multicentre Phase II Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale (G.O.I.M.) // *Anticancer Res.* 2005. Vol. 25. P. 4445-4449.
23. *Leng T., Cebulla C.M., Scheffler A.C., Murray T.G.* Focal periocular carboplatin chemotherapy avoids systemic chemotherapy for unilateral, progressive retinoblastoma // *Retina.* 2010. Vol. 30(4 Suppl). P. 66-8.

П.Ю. Поляков, О.А. Быченков, Н.Д. Олтаржевская

Направленное подведение радиосенсибилизатора метронидазола с помощью салфеток «Колетекс» при лучевой терапии больных раком кожи

1. Дарьялова С.Л., Поляков П.Ю., Киселева Е.С. и др. Метронидазол при лучевом лечении злокачественных новообразований // *Мед. радиология.* 1986. № 7. С. 6-13.
2. *Adams G.E., Dische S., Fowler J.F. et al.* Hypoxic cell sensitizers in radiotherapy // *Lancet.* 1976. № 1. С. 186-188.
3. Скоропад Ю.Д. Частота рецидивов рака кожи после лучевой терапии // *Мед. радиология.* 1980. № 8. С. 75-78.
4. Поляков П.Ю. Сравнительное изучение радиомодифицирующего эффекта гипербарической оксигенации, метронидазола и их сочетания при лучевом лечении больных раком языка, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1984. 246 с.

А.К. Голенков, Т.А. Митина, Т.Д. Луцкая, Е.В. Трифонова, Е.В. Катаева

Лечение рецидивирующей и резистентной множественной миеломы бортезомибсодержащими программами в широкой клинической практике¹.

1. Michallet M., Sobh M., Le Q.H., Barraco F. et al. Long-Term follow-up of multiple myeloma patients treated by velcade Clinical Lymphoma and Myeloma // IMW Abstr. Book. 2009. P. 7-8.
2. Yong K., Percival F., Anger M. Basu et al. Outcomes in relapsed multiple myeloma in the United Kingdom Clinical Lymphoma and Myeloma // IMW Abstr. Book. 2009. P. 31.
3. Percy L.A., Rabin N., Cheesman S., Mohamedbhai S. et al. Bortezomib in real patients: a single-Centre experience Clinical Lymphoma and Myeloma // IMW Abstr. Book. 2009. P. 33.
4. Michael J.R., Belch A., Prince M. et al. Preliminary safety and efficacy results from an international phase III study for expanded access to bortezomib in 624 patients with relapsed and refractory multiple myeloma // Blood. 2006. Vol. 108. № 11, P. 1007.
5. Blade J., Samson D., Reece D., Apperley J. et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplant: myeloma subcommittee of the EBMT // Br. J. Haematology. 1998. Vol. 102. P. 1115-23.
6. Niesniky R., Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Relationship between quality of response to bortezomib and clinical benefit in multiple myeloma in the APEX and Summit studies // Blood. 2006. Vol. 108 № 11. P. 1007a.
7. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib to demonstrate superior efficacy compared with high-dose dexametasone in relapsed multiple myeloma: updated results of the APEX trial // Blood. 2005. № 715a. P. 106.
8. Popat R., Oakervee H.E., Foot N. et al. A phase I/II study of bortezomib and low dose intravenous melphalan (BM) for relapsed multiple myeloma // Hematologica. 2009. Vol. 94 № 2. P. 156.
9. Palumbo A., Bringhen S., Rossi D., Ria R. et al. Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) versus bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) in elderly new diagnosed myeloma patients: A prospective, randomized, phase III study // Hematologica. 2009. Vol. 94. № 2.
10. Tothova E., Kafkova A., Stecova N., Svorova E. et al. Combination of international staging system and cytogenetics can predict poor prognosis in multiple myeloma after HD-chemotherapy and autologous stem cell transplantation // Hematologica. 2009. Vol. 94. № 2. P. 386.
11. Lao Z.T., Wee W.C.N., Lee Y.S., Su S.Su et al. The impact of frontline treatment on survival outcomes in multiple myeloma: the SGH experience // Hematologica. 2009. Vol. 94. № 2. P. 386.

И.С. Долгополов

Такролимус – фармакокинетика и современные аспекты клинического применения

1. Kahan B.D. Forty years of publication of transplantation proceedings - the second decade: the cyclosporine revolution // Transplant. Proc. 2009. Vol. 41. № 5. P. 1423-37.
2. Kino T., Hatanaka H., Hashimoto M. et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physicochemical and biological characteristics // J. Antibiot (Tokyo). 1987. № 40. P. 1249-55.
3. Mouzaki A., Rungger D. Properties of transcription factors regulating interleukin-2 gene transcription through the NFAT binding site in untreated or drug-treated naive and memory Thelper cells // Blood. 1994. Vol. 84. P. 2612-21.
4. Bishop D.K., Li W. Cyclosporin A and FK506 mediate differential effects on T-cell activation in vivo // J. Immunol. 1992. № 148. P. 1049-54.
5. Nagase K., Iwasaki K., Nozaki K. et al. Distribution and protein binding of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone, in human blood and its uptake by erythrocytes // J. Pharm. Pharmacol. 1994. Vol. 46. P. 113-117.
6. Venkataramanan R., Swaminathan A., Prasad T. et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus // Clin. Pharmacokinet. 1995. Vol. 29. P. 404-430.
7. McCauley J. The nephrotoxicity of FK506 as compared with cyclosporine // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1993. Vol. 2. P. 662-669.
8. Jacobson P., Uberti J., Davis W. Ratanatharathorn Tacrolimus: a new agent for the prevention of graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation // Bone Marrow Transplantation. 1998. Vol. 22. P. 217-225.
9. Moutabarrak A., Ishibashi M., Fukunaga M. et al. FK506 mechanism of nephrotoxicity: stimulatory effect on endothelin secretion by cultured kidney cells and tubular cell toxicity in vitro // Transplant. Proc. 1991. Vol. 23. P. 3133-36.
10. Jameela A.K., Trompeter R.S. What is the calcineurine inhibitor of choice for pediatric renal transplantation? // Pediatr. Transplantation. 2004. Vol. 8. P. 437-444.
11. Kaufman D.B., Kaplan B., Kanwar Y.S. et al. The successful use of tacrolimus (FK506) in a pancreas/kidney transplant recipient with recurrent cyclosporine-associated hemolytic uremic syndrome // Transplantation. 1995. Vol. 59. P. 1737-39.
12. Christians U., Schmidt G., Bader A. et al. Identification of drugs inhibiting the in vitro metabolism of tacrolimus by human liver microsomes // Br. J. Clin. Pharmacol. 1996. Vol. 41. P. 187-190.
13. Nash R.A., Etzioni R., Storb R. et al. Tacrolimus (FK506) alone or in combination with methotrexate or methylprednisolone for the prevention of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from HLA-matched siblings: a singlecenter study // Blood. 1995. Vol. 85. P. 3746-53.
14. Wingard J.R., Nash R.A., Ratanatharathorn V. et al. Lack of interaction between tacrolimus (FK506) and methotrexate in bone marrow transplant recipients // Bone Marrow Transplant. 1997. Vol. 20. P. 49-52.
15. Osowski C.L., Dix S.P., Lin L.S. et al. Evaluation of the drug interaction between intravenous high-dose fluconazole and cyclosporine or tacrolimus in bone marrow transplant patients // Transplantation. 1996. Vol. 61. P. 1268-72.
16. Manez R., Martin M., Raman D. et al. Fluconazole therapy in transplant recipients receiving FK506 // Transplantation. 1994. Vol. 57. P. 1521-23.
17. Mayer A.D., Dmitrewski J., Squifflet J.P. et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a Report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group // Transplantation. 1997. Vol. 64. P. 436-443.
18. Knoll G.A., Bell R.C. Tacrolimus versus cyclosporine for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis for randomized trial // BMJ. 1999. Vol. 318. P. 1104-07.
19. Uberti J.P., Silver S.M., Adams P.W. et al. Tacrolimus and methotrexate for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies // Bone Marrow Transplant. 1997. Vol. 19. P. 1233-38.



Литература

И.С. Долгополов

Такролимус – фармакокинетика и современные аспекты клинического применения

20. Przepiorka D., Ippoliti C., Khouri I. et al. Allogeneic transplantation for advanced leukemia: improved short-term outcome with blood stem cell grafts and tacrolimus // *Transplantation*. 1996. Vol. 62. P. 1806–1810.
21. Hiraoka A.F. Results of a phase III study on prophylactic use of FK506 for acute GVHD compared with cyclosporin in allogeneic bone marrow transplantation // *Blood*. 1997. Vol. 90. P. 561.
22. Ratanatharathorn V., Nash R.A., Devine S.M. et al. Phase III study comparing tacrolimus (Prograf, FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation (BMT) // *Blood*. 1996. Vol. 88. P. 459a (Abstr. 1826).
23. Nash R.A., Pineiro L.A., Storb R. et al. FK506 in combination with methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors // *Blood*. 1996. Vol. 88. P. 3634–41.
24. Nash R.A., Antin J.H., Karanes C., Fay J.W. et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors // *Blood*. 2000. Vol. 96 № 6. P. 2062–68.
25. Subbotina N., Dolgoplov I., Pimenov R. et al. Non-T-cell depleted haploidentical HSCT after RIC in pediatric malignancies // *Cellular Therapy and Transplantation*. 2009. Vol. 1. № 5. P. 118.

В.А. Горбунова, Н.Ф. Орел

Нейроэндокринные опухоли: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению

1. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C. et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 36. P. 6012-3.
2. Modlin I.M., Moss S.F., Chang D.C. et al. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *J. Natl. Cancer Inst.* 2008. Vol. 100. № 18. P. 1282-1289.
3. Oberg K. Carcinoid Tumors – Current Considerations in a Century of Advances in Neuroendocrine Tumor. In: *Biology and Treatment*. I. Modlin, K. Oberg. 2007. 40-53 p.
4. Plöckinger U., Wiedemann B. // *Biotherapy. Best Practice, Research Clinical Endocrinology, Metabolism*. 2007. Vol. 21. № 1. P. 145-162.
5. Modlin I., Oberg K., Cang D. et al. The Current Status of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. In: *Biology and Treatment*. I. Modlin, K. Oberg. 2007.
6. Agarwal S., Ozawa A., Mateo C. et al. Multiple Endocrine Neoplasias. In: *Biology and Treatment*. I. Modlin, K. Oberg. 2007.
7. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Collect Oberg K., Akerström G., Rindi G., Jelic S., and ESMO Guidelines Working Group *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* // *ESMO*. Vol. 21. Suppl 5. P. 223-7.

П.Ю. Поляков, О.А. Быченков, Н.Д. Олтаржевская, М.А.Коровина

Аппликационное применение прополиса с помощью салфеток «Колетекс» для профилактики и лечения местных лучевых реакций

1. Бяхов М.Ю. Варианты комбинированного и комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Автореферат. Москва, 2000.
2. Применение фитоэндокридных препаратов при лечении местных лучевых реакций / Е.П. Куликов, В.Н. Дармограй, И.Б. Судаков и др. // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов*. Ростов-на-Дону, 1999. С. 93–94.
3. Применение фитоэндокридных препаратов при лечении местных лучевых реакций / Е.П. Куликов, В.Н. Дармограй, И.Б. Судаков и др. // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов*. Ростов-на-Дону, 1999. С. 93–94.
4. Асахин С.М., Золотков А.Г., Вальков М.Ю. Использование низкоэнергетических лазеров в онкологическом диспансере // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов*. Ростов-на-Дону, 1999. С. 178–179.
5. Овсянников В.А., Петров И.Б., Жаринов Г.М. и др. Предварительные результаты использования ИК-лазеров для профилактики местных лучевых осложнений. Тезисы докладов объединенной конференции Медицинская физика–97. Новые технологии в радиационной онкологии. Обнинск, 1997. С. 63.
6. Профилактика и лечение лучевых повреждений с помощью низкоэнергетического гелий-неонового лазера / Л.Г. Мальшева, Г.М. Жаринов, Е.А. Залмовер и др. // *Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов*. Ростов-на-Дону, 1999. С. 218–219.
7. Аниськина В.С., Федоров А.П., Кривонос Н.В. Профилактика местных и системных осложнений химиолучевого и лучевого лечения рака орофарингеальной области // *Сибирский онкологический журнал*. 2006. Приложение № 1. С. 11.
8. Бяхов М.Ю., Гарбузов М.И., Павлюк Д.Ю. Местные лучевые реакции со стороны слизистой оболочки полости рта и их коррекция при химиолучевом лечении опухолей головы и шеи. / *Сборник научных работ Юбилейной онкологической конференции 50 лет МГОД*. М., 1996. С. 290–292.
9. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения / *АМН СССР*. М.: Медицина, 1985.
10. Френкель М. М. И пчелы лечат. М.: Медицина, 1988.
11. Бардычев М.С., Кацалап С.Н. Местные лучевые повреждения: особенности патогенеза, диагностика и лечение // *Вопросы онкологии*. 1995. Т. 41. № 2. С. 99.
12. Marcucci M.C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity // *Apidologie*. 1995. Vol. 26. P. 83–99.

Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак, А.Д. Гахраманов
Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

1. Arnold C. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract // Praxis. 2007. Vol. 96. № 1-2. P. 19-28.
2. Dadan J., Wojskowicz P., Wojskowicz A. Neuroendocrine tumors of the pancreas // Wiad. Lek. 2008. Vol. 61. № 1-3. P. 43-7.
3. Modlin I.M., Kidd M. et al. Current status of gastrointestinal carcinoids // Gastroenterology. 2005. № 128. P. 1717-1751.
4. Heitz P.U., Komminoth P., Perrin A. et al. In: DeLellis D.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al, eds. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours. Pancreatic endocrine tumors: Introduction. Lyon, France: IARC Press, 2004. P. 177-182.
5. Zikusoka M.N., Kidd M., Eick G. et al. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // Cancer. 2005. № 104. P. 2292-2309.
6. Halfdanarson T.R., Rabe K.G., Rubin J. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Incidence, prognosis and recent trend toward improved survival // Ann. Oncol. 2008. № 9. P. 1727-1733.
7. Grama D., Skogseid B., Wilander E. et al. Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical presentation and surgical treatment // World J. Surg. 1992. № 16. P. 611-618; discussion 618-619.
8. Klöppel G., Heitz P.U. Pancreatic endocrine tumors // Pathol. Res. Pract. 1988. № 183. P. 155-168.
9. Falconi M., Plockinger U., Kwekkeboom D.J. et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma // Neuroendocrinology. 2006. № 84. P. 196-211.
10. O'Toole D., Salazar R., Falconi M. et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors // Neuroendocrinology. 2006. № 84. P. 189-195.
11. Akerström G., Hessman O., Hellman P. et al. Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005. № 19. P. 819-830.
12. Jensen R.T., Niederle B., Mitry E. et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic) // Neuroendocrinology. 2006. № 84. P. 173-182.
13. Toumpanakis C.G., Caplin M.E. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // Amer. J. Gastroenterol. 2008. № 103. P. 729-732.
14. Akerström G., Hessman O., Skogseid B. Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas in MEN 1 // Langenbecks. Arch. Surg. 2002. № 386. P. 558-569.
15. Heitz P.U., Komminoth P., Perrin A. et al. Pancreatic endocrine tumors: Introduction. In: DeLellis D.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al., eds. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press, 2004. P. 177-182.
16. Rindi G., Klöppel G., Alhman H. et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system // Virchows. Arch. 2006. № 449. P. 395-401.
17. Fendrich V., Langer P., Celik I. et al. An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors // Ann. Surg. 2006. № 244. P. 845-851; discussion 852-853.
18. Herder W.W., Niederle B., Scoazec J.Y. et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: Insulinoma // Neuroendocrinology. 2006. № 84. P. 183-188.
19. Nilsson O., Van Cutsem E., Delle Fave G. et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic) // Neuroendocrinology. 2006. № 84. P. 212-215.
20. Fernández-Cruz L., Blanco L., Cosa R. et al. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? // World J. Surg. 2008. № 32. P. 904-917.
21. Rougier P., Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors // Digestion. 2000. № 62 (suppl. 1). P. 73-78.
22. Roy P.K., Venzon D.J., Shojamanesh H. et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients // Medicine (Baltimore). 2000. № 79. P. 379-411.
23. Howard T.J., Stabile B.E., Zinner M.J. et al. Anatomic distribution of pancreatic endocrine tumors // Amer. J. Surg. 1990. № 159. P. 258-264.
24. Pascher A., Klupp J., Neuhaus P. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005. № 19. P. 637-648.
25. Bartsch D.K., Fendrich V., Langer P. et al. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // Ann. Surg. 2005. № 242. P. 757-764; discussion 764-766.
26. Imamura M., Komoto I., Doi R. et al. New pancreas-preserving total duodenectomy technique // World J. Surg. 2005. № 29. P. 203-207.
27. Norton J.A., Sugarbaker P.H., Doppman J.L. et al. Aggressive resection of metastatic disease in selected patients with malignant gastrinoma // Ann. Surg. 1986. № 203. P. 352-359.
28. Sarmiento J.M., Que F.G. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors // Surg. Oncol. Clin. N. Amer. 2003. № 12. P. 231-242.
29. Arnold R., Rinke A., Schmidt C. et al. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: Chemotherapy // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005. № 19. P. 649-656.
30. Lowney J.K., Frisella M.M., Lairmore T.C. et al. Pancreatic islet cell tumor metastasis in multiple endocrine neoplasia type 1: Correlation with primary tumor size // Surgery. 1998. № 124. P. 1043-1048; discussion 1048-1049.
31. Khodjibekova M., Szyszko T., Singh A. et al. Treatment of primary and secondary liver tumours with selective internal radiation therapy // J. Exp. Clin. Cancer Res. 2007. № 26. P. 561-570.
32. Oyen W.J., Bodei L., Giammarile F. et al. Targeted therapy in nuclear medicine—current status and future prospects // Ann. Oncol. 2007. № 18. P. 1782-1792.
33. Kulke M.H., Lenz H.J., Meropol N.J. et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors // J. Clin. Oncol. 2008. № 26. P. 3403-3410.

Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак, А.Д. Гахраманов
Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

34. Adler J.T., Hottinger D.G., Kunnimalaiyaan M. et al. Histone deacetylase inhibitors upregulate Notch-1 and inhibit growth in pheochromocytoma cells // *Surgery*. 2008. № 144. P. 956–961; discussion 961–962.
35. Yao J.C., Phan A.T., Chang D.Z. et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: Results of a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2008. № 26. P. 4311–4318.
36. Dakin G.F., Inabnet W.B. 2004 Laparoscopic enucleation of a pancreatic insulinoma // *Surg. Endosc.* 2004. Vol. 18. № 11. P. 1680.
37. Ning L., Greenblatt D.Y., Kunnimalaiyaan M. et al. Suberoyl bis-hydroxamic acid activates Notch-1 signaling and induces apoptosis in medullary thyroid carcinoma cells // *The Oncologist*. 2008. № 13. P. 98–104.
38. Moertel C.G., Kvols L.K., O'Connell M.J. et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms // *Cancer*. 1991. № 68. P. 227–232.
39. Florian E., Hans D., Saeger C. et al. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas // *The Oncologist*. 2009. № 14. P. 456–467.
40. Creutzfeldt W., Bartsch H.H., Jacobaschke U. et al. Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon-alpha and octreotide // *Acta. Oncol.* 1991. № 30. P. 529–535.

В.В. Птушкин

Современные подходы к лечению тромботических осложнений в онкологии

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens // *Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. Baillière. Paris. 1865. P. 654–712.
2. Prandoni P., Lensing A.W., Buller H.R. et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. P. 1128–33.
3. Kakkar A.K., DeRuvo H., Chinswangwatanakul V. et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor // *Lancet*. 1995. Vol. 346. № 8981. P. 1004–5.
4. Kakkar A.K., Chinswangwatanakul V., Tebbutt S. et al. A characterization of the coagulant and fibrinolytic profile of human pancreatic carcinoma cells // *Haemostasis*. 1998. Vol. 28. P. 1–6.
5. Pineo G.F., Brain M.C., Gallus A.S., Hirsh J., Hatton M.W., Regoeczi E. Tumors, mucus production, and hypercoagulability // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1974. Vol. 230. P. 262–270.
6. Ffrancis J.L. Haemostasis and cancer // *Med. Lab. Sci.* 1989. Vol. 46. P. 331–346.
7. Bick R.L. Cancer-associated thrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 109–111.
8. Haddad T.C., Greeno E.W. Chemotherapy-induced thrombosis // *Thrombosis Research*. 2006. Vol. 118. Issue 5. P. 555–568.
9. Decensi A., Maisonneuve P., Rtmensz N. et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 650–656.
10. Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H. et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1846–50.
11. Beer J.H., Haerberli A., Vogt A., Woodtli K., Henkel E., Furrer T. et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients // *Thromb Haemost.* 2002. Vol. 88. P. 745–749.
12. Raskob G., Comerota A., Kearon C. et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease // *Chest*. 2008. Vol. 133. P. 445–554.
13. Douketis J. et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. P. 1805–12.
14. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // *Blood*. 2002. Vol. 100. P. 3484–88.
15. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M. et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 3078–83.
16. Lee A.Y.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 146–153.
17. Lee A.Y.Y., Rickles F.R., Julian J.A. et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 2123–29.
18. Hull R., Pineo G.F., Mah A. et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119. № 12. P. 1062–72.
19. Department of Health and Human Services. Lovenox [www.fda.gov/cder/ogd/rld/20164s36.pdf].
20. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A randomized controlled study // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. P. 1729–35.
21. Deitcher S.R., Kessler C.M., Merli G. et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: Enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2006. Vol. 12. P. 389–396.
22. Lee A. // *Journal of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27. P. 4895–4901.
23. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020287s049lbl.pdf]
24. Lyman G.H. et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and treatment in patients with cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25. № 34. P. 5490–5505.
25. Turpie A.G.G., Lassen M.R., Davidson B.L. et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial // *Lancet*. 2009. Vol. 16. № 373. 9676. P. 1673–80.
26. Schulman S., Kearon C., Kakkar A. et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2342–52.

А.А. Маркович, Н.Ф. Орел

Клинические проявления нейроэндокринных опухолей, карциноидный синдром

1. *Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B.* The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours // *Endocrinol Rev.* 2004. Vol. 25. P. 458-511.
2. *Jensen R.T.* Gastrointestinal endocrine tumours. *Gastrinoma* // *Bailliere's Clin. Gastroenterol.* 1996. Vol. 10. P. 603-643.
3. *Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А.* Нейроэндокринные опухоли. М.: Гэотар-Медиа, 2010. С. 111, 121, 138-139.
4. *Soga J., Yakuwa Y.* Vipoma/diarrheogenic // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 1998. Vol. 17. P. 389-400.
5. *Chastain M.A.* The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives // *Amer. J. Med. Sci.* 2001. Vol. 321. P. 306-320.
6. *Soga J., Yakuwa Y.* Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. Syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases (as compared to other pancreatic endocrinomas) // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 18. P. 13-22.
7. *Lesurtel M., Soll C., Graf R., Clavien P.A.* Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives // *Cell. Moll. Life Sci.* 2008. Vol. 65. P. 940-952.
8. *Barnes N.M., Sharp T.A.* Review of central 5-HT receptors and their function // *Neuropharmacology.* 1999. Vol. 38. P. 1083-1152.
9. *Пальцев М.А., Кветной И.М.* Руководство по нейроиммуноэндокринологии // М.: Медицина, 2008. С. 79.
10. *Caplin M.E., Buscombe J.R., Hilson A.J.* et al. Carcinoid tumour // *Lancet.* 1998. Vol. 352. P. 799-805.
11. *Kulke M.H., Mayer R.J.* Carcinoid tumours // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 858-868.
12. *Woodart P.K., Feldman J.M., Paine S.S., Baker M.E.* Midgut carcinoid tumors: CT findings and biochemical profiles // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1995. Vol. 19. P. 400-405.
13. *Modlin I.M., Lye K.d., Kidd M.A.* 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors // *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 934-959.
14. *Pellikka P.A., Tajik A.J., Khandheria B.K.* et al. Carcinoid heart disease: clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients // *Circulation.* 1993. Vol. 87. P. 1188-1196.
15. *Jian B.* et al. Serotonin mechanisms in heart valve disease: serotonin-induced upregulation of transforming growth factor beta1 via G-protein signal transduction in aortic valve interstitial cells // *Amer. J. Pathol.* 2002. Vol. 161. P. 2111-2121.
16. *Moller J.E.* et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 1005-1015.
17. *Oberg K.* Neuroendocrine gastrointestinal tumours—a condensed overview of diagnosis and treatment // *Ann. Oncol.* 1999. Vol. 10 (Suppl 2). P. S3-S8.
18. *Reubi J., Wasser B., Schaer J.* et al. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands // *Eur. J. Nucl. Med.* 2001. Vol. 28. P. 836-846.
19. *Rinke A., Arnold C.* Placebo-Controlled Double-Blind, Prospective Randomized study of effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine MIDGUT tumors // *J. Clinical Oncology.* 2009. № 22. P. 8510.

Л.Е. Гуревич, Н.А. Корсакова

Морфологические факторы прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

1. *Ganberg D., Oberg K.* // *Update on cancer treatment.* 2006. №1. P. 75-74.
2. *Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H.* World Health Organization: International Histological Classification of Tumors: Histological Typing of Endocrine Tumors. Berlin: Springer, 2000.
3. *Rindi G., Kloppel G., Althman H.* et al. // *Virch. Arch.* 2006. Vol. 449. P. 395-401.
4. *Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V.* et al. // *Surg Path.* 2010. Vol. 34. № 3. P. 300-313.
5. *Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Калинин А.П.* и соавт. // *Анн. хирургии.* 2007. № 3. С. 41-46.
6. *Гуревич Л.Е.* // *Практическая онкология.* 2005. Т. 6. № 4. С. 193-201.
7. *Deshapande V., Selig M.K., Nielsen G.P.* et al. // *Amer. J. Surg. Pathol.* 2003. Vol. 27. № 4. P. 461-468.
8. *Gonzales-Gonzales A., Recio-Cordova J.* // *J. Pancreas (Online).* 2006. Vol. 7. № 2. P. 226-229.
9. *Sata N., Kimura W., Kanazawa T., Muto T.* // *Surg. Today.* 1995. № 25. P. 640-42.
10. *Halfdanson T.R., Rubin J., Farnell M.B.* // *Endocrine-Related Cancer.* 2008. № 15. P. 409-427.
11. *Гуревич Л.Е.* В кн.: Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека. Под ред. Райхлина Н.Т., С.В. Петрова. Казань, 2004. С. 76-92.
12. *Gurevich L., Kazantseva I., Isakov V.* et al. // *Cancer.* 2003. Vol. 98. № 9. P. 1967-76.
13. *Ellison E.Ch., Sparks J.* // *Amer. J. Surg.* 2003. Vol. 186. P. 245-248.
14. *Arnold R.* // *Best Pract. & Res. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 19. № 4. P. 491-505.
15. *Kloppel G., Anlauf M.* // *Best Pract. & Res. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 19. № 4. P. 507-17.
16. *Chu Q.D., Hill H.C., Douglass H.O.* et al. // *Annals Surgical Oncology.* 2002. Vol. 9. № 9. P. 855-862.
17. *Couvelard A., Deschamps L., Ravaud P.* et al. // *Modern Pathol.* 2009. Vol. 22. P. 273-281.
18. *Matthias D.H., Martin C. C., Kelly A.H.* et al. // *Modern Pathol.* 2009. Vol. 22. P. 933-939.
19. *Modlin I.M., Lay K.D., Kidd M.* // *Surg. Oncol.* 2003. Vol. 12. P. 153-172.
20. *Massironi S., Sciola V., Spampatti M.P.* et al. // *World J. Gastroenterology.* 2009. Vol. 15. № 18. P. 2177-2183.
21. *Cunningham J.L., Grimelius L., Sundin A.* et al. // *Acta Oncologica.* 2007. P. 1-10.
22. *Chaudhry A., Oberg K., Wilander E.* // *Tumour Biol.* 1992. Vol. 13. P. 27-35.
23. *Deschamps L., Couvelard A.* // *Arch. Pathol. Lab Med.* 2010. Vol. 134. P. 871-875.
24. *Егоров А.В., Кондрашин С.А., Фоминых Е.В.* и соавт. // *Анн. хирург. гепатол.* 2010. Т. 14. № 4. С. 1-7.
25. *Couvelard A., Deschamps L., Ravaud P.* et al. // *Modern Pathol.* 2009. V. 22. P. 273-281.
26. *Padberg B., Schroder S., Capella C.* et al. // *Virch. Arch.* 1995. Vol. 426. P. 541-48.

Мощное кандидацидное действие против всех основных видов *Candida*, включая *non-albicans* штаммы¹⁻⁵



МИКАМИН[®]
микафунгин

Микамин[®] (микафунгин): Краткая информация о препарате

Форма выпуска: Лисофилizat для приготовления раствора для инфузий 50 мг и 100 мг во флаконе из бесцветного стекла.

Показания к применению: 1) взрослые, в т.ч. пожилые и подростки > 16 лет: лечение инвазивного кандидоза; лечение кандидоза пищевода у пациентов, которым требуется внутривенное применение противогрибковых препаратов; профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кровetворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/мкл) в течение 10 дней и более. 2) дети (в т.ч. новорожденные) и подростки < 16 лет: лечение инвазивного кандидоза; профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кровetворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/мкл) в течение 10 дней и более.

Противопоказания к применению: гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция).

Способ применения и дозы: Режим дозирования представлен в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Режим дозирования Микамина у взрослых, в т.ч. пожилых и подростков ≥ 16 лет:

Показание	Масса тела > 40 кг	Масса тела < 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/день*	2 мг/кг/день*
Лечение кандидоза пищевода	150 мг/день	3 мг/кг/день
Профилактика кандидоза	50 мг/день	1 мг/кг/день

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов весом > 40 кг или до 4 мг/кг/день для пациентов весом < 40 кг.

Таблица 2. Режим дозирования Микамина у детей и подростков < 16 лет:

Показание	Масса тела > 40 кг	Масса тела < 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/день*	2 мг/кг/день*
Профилактика кандидоза	50 мг/день	1 мг/кг/день

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов весом > 40 кг или до 4 мг/кг/день для пациентов весом < 40 кг.

Режим дозирования у отдельных категорий пациентов: При легком и умеренном нарушении функции печени коррекции режима дозирования препарата не требуется. В настоящее время нет данных о применении Микамина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому использовать его у данной категории пациентов не рекомендуется. При почечной недостаточности режим дозирования не меняется.

Побочное действие: Нежелательные реакции со стороны разных органов и систем (включая систему крови, иммунную систему, расстройства метаболизма и питания, психические расстройства, нервную систему, сердечно-сосудистую систему, дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт, печень и желчевыводящие пути, кожу и подкожную клетчатку, почки и мочевыводящие пути, общие расстройства и реакции в месте введения, показатели лабораторных исследований) приведены в инструкции по медицинскому применению препарата Микамин. У детей частота некоторых нежелательных реакций была

выше, чем у взрослых. У детей до 1 года в два раза чаще, чем у детей старшего возраста, выявляли увеличение АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Микафунгин обладает низким потенциалом взаимодействий с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием фермента CYP3A. Микафунгин нельзя смешивать или вводить пациентам одновременно с другими фармацевтическими продуктами, за исключением 0,9% раствора хлорида натрия и 5% раствора декстрозы. При одновременном применении микафунгина с такими препаратами, как мофетил, циклоспорин, такролимус, преднизолон, сиролимус, нифедипин, флуконазол, ритонавир, рифампицин, итраконазол, вориконазол и амфотерицин В, коррекции режима дозирования микафунгина не требуется. При использовании микафунгина АУС итраконазола, сиролимуса и нифедипина незначительно увеличивалась – на 22%, 21% и 18% – соответственно.

Пациентам, получающим сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинации с Микамином, необходим мониторинг с целью выявления токсического действия сиролимуса, нифедипина или итраконазола и, при необходимости, снижения дозы указанных препаратов.

Беременность и лактация: Клинического опыта применения у беременных нет. Известно, проникает ли микафунгин в грудное молоко.

Подробная информация о препарате: Содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Микамин, одобренной Росздравнадзором 10 ноября 2009 г.

Регистрационный номер: ЛСР-009005/09

Литература:

1. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Микамин (Mycamine). 2. Espinel-Ingroff A. Rev Iberoam Micol 2003; 20: 121-136. 3. Tawara S, et al. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44: 57-62. 4. Kuse ER, et al. Lancet 2007; 369: 1519-1527. 5. Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 883-893

Первый и единственный зарегистрированный таблетированный стимулятор продукции тромбоцитов



РЕВОЛЕЙД
(элтромбопаг)

Револейд показан для терапии пациентов с хронической ИТП, у которых отмечается недостаточный ответ на терапию кортикостероидами или иммуноглобулинами или спленэктомии

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РЕВОЛЕЙД/REVOLADE

Регистрационный номер: ЛСР-010032/09 от 09.12.2009

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой 25 и 50 мг, по 28 таблеток в упаковке. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Препарат Револейд показан для лечения тромбоцитопении у пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой, у которых отмечался недостаточный ответ на кортикостероиды, иммуноглобулины или спленэктомии. Препарат Револейд назначается этим пациентам с целью уменьшения риска кровотечений. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Режим дозирования: Револейд назначается индивидуально на основании количества тромбоцитов. Для поддержания необходимого с клинической точки зрения количества тромбоцитов используют минимально эффективную дозу препарата. Рекомендуются начальная доза препарата Револейд составляет 50 мг 1 раз в сутки, предпочтительнее в одно и то же время. Если по истечении 2-3 недель от начала терапии количество тромбоцитов остаётся ниже желаемого с клинической точки зрения, дозу можно увеличить до максимальной — 75 мг 1 раз в сутки. Коррекция дозы: шаг коррекции дозы в сторону снижения или повышения должен

составлять 25 мг. У некоторых пациентов может потребоваться комбинация различных дозировок в различные дни. После любой коррекции дозы препарата Револейд количество тромбоцитов следует контролировать, по меньшей мере, еженедельно на протяжении 2-3 недель. При уровне тромбоцитов 200-400 тыс/мкл рекомендуется снизить дозу препарата Револейд. Если количество тромбоцитов превысило 400 тыс/мкл, лечение препаратом Револейд следует приостановить. При уменьшении количества тромбоцитов менее 150 тыс/мкл следует возобновить лечение в редуцированной дозе. Препарат Револейд следует принимать, по меньшей мере, за 4 часа до или через 4 часа после приёма антацидов, молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих поливалентные катионы (алюминий, кальций, железо, магний, селен, цинк). Револейд можно принимать с пищей, содержащей не более 50 мг кальция, либо, что предпочтительнее, не содержащей кальция. **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ** Выходцы из Восточной Азии (в том числе китайцы, японцы, жители Тайваня и корейцы): рекомендуется назначать препарат в сниженной начальной дозе — 25 мг 1 раз в сутки. Допускается использовать стандартные критерии и рекомендации для дальнейшей коррекции дозы. Револейд стоит применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, печени, так же

у пациентов с факторами риска тромбообразования (например, дефицит V фактора Лейдена, антитромбина III, антифосфолипидный синдром). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Большинство нежелательных реакций, связанных с Револейдом, в клинических исследованиях имели легкую или умеренную выраженность, раннее начало, и в редких случаях служили причиной для изменения лечения. Инфекции: фарингит, инфекции мочевыводящих путей. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, сухость во рту, диарея. Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение уровня печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ). Со стороны кожи: сыпь, алопеция. Со стороны опорно-двигательного аппарата: боль в спине, боль в грудной клетке, миалгия.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед, Великобритания. Glaxo Operations UK Limited United Kingdom Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG120DJ, United Kingdom Для получения более подробной информации прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению препарата РЕВОЛЕЙД®. По вопросам обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия, 121614 Москва, ул. Крылатская, 17, корп.3, эт. 5 Бизнес-Парк «Крылатские холмы». Тел/факс: +7 495 777 89 00/01



gsk
GlaxoSmithKline
Oncology

Дополнительную информацию о препарате можно получить в представительстве компании GlaxoSmithKline: 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, Бизнес-центр «Крылатские Холмы», корп. 3, 5 эт.
Тел: (495) 777-89-00; Факс: (495) 777-89-01