

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

№ 1
март 2009

Терапия солидных опухолей

Диагностика и лечение первичного рака печени

Противоопухолевая эффективность панитумумаба

Тема номера:

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Атаковать опухоль

Спасти пациента



**Компания Байер Шеринг Фарма
получила приз «Платиновая Унция»
в номинации «За инновационные разработки,
представленные на российский рынок»**



ЗАО «АО Шеринг» — полномочный представитель компании Bayer Schering Pharma в России
Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. . . (495) 231 12 00

- Отдел оптовых продаж (495) 231 12 10
- Северо-Западный филиал (812) 331 36 00
- Поволжский филиал (843) 267 61 27
- Южный филиал (863) 268 86 47
- Уральский филиал (343) 378 41 26
- Сибирский филиал (383) 222 18 97
- Дальневосточный филиал (4212) 75 56 96

www.bayerscheringpharma.ru



СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Информация о препарате НЕКСАВАР (NEKAVAR)

Регистрационный номер: № ЛСР-000093. Торговое название препарата: Нексавар. Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Состав: 1 таблетка содержит действующее вещество: сорафениб тозилат - 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба оснований) вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия проксикарбонат, гипрометиллоза (5.0%), маннит сахарид, натрия лаурисульфат, гипрометиллоза (15.0%) состав оболочки: гипрометиллоза, карбонат кальция, диоксид титана, оксид железа красный. Описание: Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытие пленочной оболочкой красного цвета, с одной стороны таблетки выделены логотип компании, с другой стороны - цифра 200. Фармакологическая группа: противоопухолевый препарат, ингибитор протеинкиназы. Код АТХ: L01XE05. Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, метастатический рак. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертонии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии с использованием химиотерапии и др. Способ применения и дозы: Рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 раза в сутки), либо в промежуток между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей умеренное количество жира. Таблетки запивают стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может

потребовать временного прекращения или уменьшения дозы сорафениба. При необходимости дозы сорафениба может быть снижена до 400-200 мг один раз в сутки. Побочное действие: Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении Нексавара, распределяются по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (>10%), часто (от >10% до <10%) нечасто (от >1% до <10%), редко (<1%). Со стороны системы кровообращения: очень часто - лейкопения, лимфоцитоз; часто - анемия, нейтропения, тромбоцитопения; нечасто - нарушение свертываемости крови. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - повышение (включая повышение из ротовой полости, гастроинтестинальные, респираторные, дистальноего участка, носовые, ногтевого ложа, гениталий), приливы крови к лицу; часто - повышение артериального давления; нечасто - гипертонический криз, ишемия миокарда или инфаркт миокарда. Со стороны дыхательной системы: часто - одышка; нечасто - пневмония. Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - кожная сыпь, эритема; редко-очень редко - синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона; часто - кожная сыпь, зуд; нечасто - эритематозный дерматит, эритема, сухость кожи, шелушение кожи; нечасто - фотодерматит, эритема, мультиформная эритема. Со стороны системы пищеварения: очень часто - диарея, тошнота; часто - мукозит, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, диспепсия, дисфагия, рвота, анорексия, запор; нечасто - гастроинтестинальный рефлюкс, гастрит, панкреатит, повышение уровня билирубина (включая желтуху). Со стороны нервной системы: часто - головная боль, парестезия, депрессия; нечасто - тремор (в том числе дистальный), головокружение; нечасто - гипестезия. Атрофические реакции: нечасто - кожные трещины и язвочки. Нарушения лабораторных показателей: очень часто - гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы; часто - транзиторное повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ); нечасто - депресси-

ция, гипонатриемия, транзиторное повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение международного нормализованного отношения (МНО), гипотиреозидоз. Прочие: очень часто - астения, повышенная утомляемость; часто - триггеровый синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; нечасто - образование вторичных инфекций. Особые указания: Лечение сорафенибом следует проводить под наблюдением специалиста имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Во время терапии сорафенибом необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты). Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме сорафениба были кожные реакции в области конечностей (пальцы-очаговые эритродерматозы) и сыпь. В большинстве случаев они были I и II степени тяжести и преходящими, планым образом, в течение первых шести недель лечения сорафенибом. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с противовоспалительным действием. При необходимости временно прекращают лечение или снижают дозу сорафениба или, в тяжелых или плохо поддающихся случаях кожных реакций, временно сорафенибом отменяют. У больных, получавших лечение сорафенибом, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкой или умеренной характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения сорафенибом следует регулярно контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или при повышении гипертонического кризиса, несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом. Сорафениб может привести к увеличению риска кровотечения. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровоте-

ния, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом. При совместном назначении варфарина и сорафениба у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышения Международного Нормализованного Отношения (МНО). При совместном назначении варфарина и сорафениба необходимо регулярное определение протромбинового времени, МНО, клинических признаков кровоточивости. В случае проведения хирургического вмешательства рекомендуется временное прекращение терапии сорафенибом с позиций предосторожности. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема сорафениба после хирургического вмешательства, очень немногочисленны. После окончания лечения сорафенибом после хирургического вмешательства должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны. При возникновении ишемии или инфаркта миокарда следует временно или постоянно прекратить терапию сорафенибом. С осторожностью назначают сорафениб вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием CYP3A4 (карборн, триаколат). Во время и как минимум в течение 2-х месяцев после терапии сорафенибом необходимо использовать надежные методы контрацепции. Форма выпуска: Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 200 мг. По 28 таблеток в блистере из ППЧ. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: При температуре не выше 25 С хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2,5 года. Не использовать по истечении срока годности. Байер Хелсбор АГ, D-51368 Лейпциг, Германия



XVI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля 2009 года • Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Министерство образования и науки Российской Федерации

Российская академия наук

Российская академия медицинских наук

Российская медицинская академия последипломного образования

Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Современные технологии профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний человека. Совершенствование формулярной системы ■ Новые болезни. Диагностика и высокотехнологичная помощь ■ Сахарный диабет и его осложнения – проблема XXI века ■ Современные подходы к лечению тревожных расстройств у пациентов в общемедицинской практике ■ Новейшие технологии в охране здоровья матери и ребенка ■ Безопасность и эффективность применения лекарственных средств в педиатрии ■ Особенности терапии больных пожилого возраста ■ Восстановительное лечение в клинической практике ■ Новые научные направления исследований российских ученых в области медицины, фармации и медицинских биотехнологий ■ Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология ■ Информационные технологии в непрерывном образовании врача XXI века

Научная программа Конгресса включает: 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

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04; (499) 261-22-09

Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: rnk-publish@intellin.ru (тезисы)

rnk-trud@intellin.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

rnk-stend@intellin.ru (заявки на участие в выставке)

Сайт: <http://www.medlife.ru> (информация по Конгрессу)

Адрес для переписки: 111395, Москва, а/я №15 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



К Конгрессу готовится X выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (далее Руководство).

Текст Руководства структурирован в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и содержит обновленные сведения по рациональному использованию лекарственных средств, основанные на экспертном мнении ведущих специалистов различных областей медицины. Практически во всех главах отражены данные доказательной медицины, что позволит врачу принимать правильное и обоснованное решение по выбору лекарственных средств (ЛС). В приложениях изложены сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их применения при беременности, кормлении грудью, а также данные о влиянии ЛС на выделительную и гепатолиенальную системы.

Список ЛС, включенных в X выпуск Руководства, уточнен в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств» по состоянию на ноябрь 2008 г. Для удобства практической работы в Руководстве отмечены ЛС, внесенные в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» и

«Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи». Информация, представленная в Руководстве, независима от производителей лекарственных средств.

Все главы Руководства содержат ссылки на Интернет-ресурсы российских НИИ, учреждений, клиник и кафедр, общественных научных организаций/ассоциаций, англоязычных европейских/американских ассоциаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Рациональное назначение ЛС Р это наиболее действенный путь оказания качественной медицинской помощи населению. Уникальный характер издания определяет широкий круг читательской аудитории и врачи различных специальностей, организаторы здравоохранения, провизоры, преподаватели и студенты медицинских вузов.

По вопросам приобретения Руководства обращаться по адресу:

111395, г. Москва, а/я 215, РИЦ «Человек и лекарство»

Тел./факс: +7(499) 267-50-04

E-mail: rnk-stend@intellin.ru

Форма заявки на приобретение и квитанция на сайте <http://www.medlife.ru>

Миссия журнала. Создание такого издания, которое бы способствовало своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Способствовало бы привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



Здравоохранение сегодня: государственная политика, экономика, менеджмент в области онкологии и гематологии

В центре внимания данной рубрики издания - профилактика, диагностика и лечение онкологических заболеваний. Поддержка федеральных программ по онкологии, создание благоприятных условий для уменьшения онкологической заболеваемости в России, анализ структуры и причин запущенности и смертности от онкологических и гематологических заболеваний, социально-экономические и медицинские проблемы, адекватная лекарственная, паллиативная, симптоматическая помощь.

В рамках этой рубрики будут опубликованы информационные материалы и интервью с депутатами Государственной Думы, представителями МЗ и СР РФ, руководителями управлений здравоохранения, директорами НИИ, руководителями профессиональных и общественных ассоциаций, главными онкологами федеральных округов и т.д.

- Федеральные программы в области профилактики и лечения онкологических и гематологических заболеваний.
- Здравоохранение регионов: социально-экономические ориентиры в области онкологии, гематологии и радиологии в регионах России.
- Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости (по России, регионам) в сфере онкологии, гематологии и радиологии (по выбранной нозологии).
- Маркетинговый обзор применения лекарственных средств в области онкологии, гематологии и радиологии (по группам, производителям), статистика производства и потребления.
- Профилактика онкологических и гематологических заболеваний и качество жизни наблюдаемых пациентов.
- Медицинское страхование в данной сфере.

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей
Наука
Компании и их продукция
Социальная ответственность бизнеса
Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (8500 экз.)

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, прямая адресная доставка лечащим врачам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска с использованием базы данных редакции и технологий call-центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях.

Журнал включен в подписные каталоги: подписка на почте во всех субъектах РФ, через подписные агентства: Роспечать, Пресса России, Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

Специализированное распространение:

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные онкологи, гематологи и радиологи 7 федеральных округов
- Главные онкологи, гематологи и радиологи 78 субъектов РФ
- "Реестр врачей онкологов, гематологов и радиологов России"
- ЛПУ (онкологические и гематологические отделения)
- Онкологические клинические больницы
- Онкологические диспансеры
- Поликлинические онкологические отделения
- Гематологические центры
- Хосписы
- Гематологические отделения (взрослые и детские)
- Рентген-радиологические институты, отделения.
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- В рамках программы "Непрерывное образование врачей" (медицинские вузы: кафедры онкологии, гематологии и радиологии, курсы повышения квалификации врачей-онкологов)
- Научно-исследовательские онкологические институты и их филиалы

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

1. Современные диагностические алгоритмы основных онкологических патологий, целесообразность приоритетных и последовательных направлений: ультразвукового метода, МТР, КТ;
2. Экспериментальные модели канцерогенеза.
3. Стандарты лекарственной терапии при основных онкологических патологиях и при редких опухолях:
 - злокачественные новообразования органов пищеварения (пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, тонкого и толстого кишечника);
 - злокачественные заболевания органов дыхания и грудной клетки (гортани, бронхов и легких);
 - злокачественные заболевания молочной железы;
 - злокачественные заболевания мезотелиальных, мягких тканей, костей и суставных хрящей конечностей;
 - злокачественные заболевания женских половых органов (матки, шейки матки, яичников);
 - злокачественные заболевания мужских половых органов (полового члена, предстательной железы, яичка);
 - злокачественные заболевания органов мочевых путей (почек, мочеточника, мочевого пузыря);
 - злокачественные заболевания лимфоидной, кровеносной и родственной им тканей (болезнь Ходжкина, диффузная неходжкинская лимфома, грибовидный микоз, болезнь Сезари, множественная миелома, лимфоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз);
 - коррекция гематологических и соматических нарушений после цитостатической терапии.
4. Актуальные вопросы современной онкохирургии (диагностика, фармакотерапия, хирургия, лучевое лечение, современные факторы прогноза, профилактика).
5. Перспективы хирургических технологий в онкологии.
6. Детская онкология и гематология.
7. Современная гематология – фармакологический аспект.
8. Паллиативная и симптоматическая терапия в онкологической практике.



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinprof@webmed.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающий редактор **В. Павлова**
(e-mail: redaktor@webmed.ru)

ответственный секретарь **О. Разговорова**

корректор **Ю. Морозова**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

менеджер по организации конференций **А. Зайцева**

Редакционный совет

В.А. Горбунова (Москва)

В.В. Дворниченко (Иркутск)

А.И. Карачунский (Москва)

А.Г. Кедрова (Москва)

С.В. Козлов (Самара)

В.И. Невожай (Владивосток)

М.Р. Личиницер (Москва)

Н.И. Переводчикова (Москва)

И.В. Поддубная (Москва)

Ю.С. Сидоренко (Ростов-на-Дону)

С.А. Тюлядин (Москва)

Р.Ш. Хасанов (Казань)

В.Б. Шаманский (Екатеринбург)

Контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр. 3, оф. 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 8500 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

№ 1 март 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

здравоохранение сегодня

Вопросы коррекции стандартов лечения и ранней
диагностики онкологических заболеваний **6**

тема номера: лимфома Ходжкина

В.Б. Ларионова, Е.А. Демина, Ю.Е. Рябухина

Инфекционные осложнения у первичных больных лимфомой Ходжкина **8**

клиническая эффективность

Н.Н. Семенов

Противоопухолевая эффективность панитумумаба – полностью
гуманизированного моноклонального антитела к рецептору
эпидермального фактора роста **18**

форум (конференции, выставки, семинары)

Современные подходы к терапии солидных опухолей:
роль Таксотера в клинической онкологии **22**

Современные подходы к диагностике и лечению первичного
рака печени **30**

опыт регионов

«Онкологические заболевания перестали быть фатальными»
Интервью с главным внештатным онкологом Курганской области
Тамарой Сиротской **36**

В Южной Корее создано новое средство для борьбы с раком печени

Профессора Ли Чон Вон из медицинского факультета Сеульского национального университета и Пак Ги Он из Кенсанского государственного университета объявили о создании вещества, получившего название TSANC. Оно составляет основу нового перспективного лекарства, которое способно подавлять активность протеина TM4SF5, считающегося одной из основных причин развития рака печени.

После того, как ученые завершили оформление патента на свое изобретение в соответствующих ведомствах США и Южной Кореи, статья о проведенной ими

работе появилась в онлайн-версии всемирно признанного научного медицинского журнала «Гепатология».

Вещество TSANC имеет небольшой перечень побочных эффектов по сравнению с применяемыми ныне в онкологии препаратами, поскольку оно избирательно подавляет рост злокачественных клеток в венах, по которым происходит снабжение раковых опухолей питательными веществами.

Ученые надеются на быстрый запуск в массовое производство нового противоракового средства, которое будет иметь низкую стоимость.

Источник: АМИ-ТАСС

На Кубе успешно испытывают вакцину против рака простаты

Успешные испытания вакцины, созданной на Кубе против рака простаты, завершены в восточной провинции Камагуэй. Препарат с успехом прошел первый этап клинических испытаний на пути к его сертификации, сообщает ИТАР-ТАСС со ссылкой на местные власти. Вакцина под названием Эберпровак создана кубинскими специалистами в рамках программ, осуществляемых Центром биоинженерии и генетики Гаваны. Препарат был опробован с успехом на пациентах, страдающих от «рака простаты в развитой стадии».

В настоящее время кубинские специалисты готовят новые испытания вакцины с привлечением большего количества пациентов. Они будут осуществлены в восточных провинциях Ольгин и Сантьяго-де-Куба.

Источник: ИА «Ореанда-Новости»

Селен может помешать развитию рака мочевого пузыря

Селен, минерал, найденный в зернах, орехах и мясе, поможет предотвратить развитие рака мочевого пузыря, сообщают ученые Медицинской школы Дартмута (США). Врачи проанализировали концентрации селена в организме 767 пациентов с диагностированным заболеванием и у свыше 1000 здоровых участников исследования. Оказалось, что увеличение уровней селена обеспечивает защиту от ракового образования в области мочевого пузыря, особенно среди женщин и умеренных курильщиков.

Существует несколько путей, с помощью которых человек может заболеть раком мочевого пузыря, и, как предполагается, один из основных способов – изменения в гене p53, говорят онкологи Norris Cotton Cancer Center. Клиницисты считают, что с помощью селена удастся запретить формирование некоторых типов опухолей и, кроме того, результаты обзора предлагают медикам подсказки, каким образом можно будет контролировать активность раковых клеток в мочевом пузыре.

Источник: АМИ-ТАСС

Через два года рак станет главной причиной смерти во всем мире

К 2010 году рак будет ведущей причиной смерти на планете, превысив по показателям сердечные болезни, СПИД, малярию и туберкулез. К этому времени в мире будет насчитываться 27 млн онкобольных, а к 2030 году, согласно данным ВОЗ, ежегодно от диагноза будет умирать 17 млн человек. После выявления болезни 75 млн человек смогут жить с раком в течение только пяти лет. Как сказал доктор Отис Уэбб Броули, главный врач Американского общества рака, бремя болезни перемещается из развитых стран в развивающиеся, и необходимо срочно предпринять активные меры для решения этой проблемы.

В прошлом году в мире было обнаружено около 12 млн новых случаев рака и 7,6 млн человек умерли от болезни. Из этого числа 4,7 млн смертей произошли в развивающихся странах. За последние 30 лет глобальная распространенность рака более чем удвоилась, говорят эксперты. Рост уровней заболеваемости раковыми образованиями в развивающихся странах онкологи объясняют приверженностью западному образу жизни, включая курение, «глобализацией» фаст-фуда и низкой степенью физической активности. При этом, как правило, страны с низким материальным доходом не располагают ресурсами для того, чтобы справиться с резким увеличением числа больных. В то же время плот-

ность населения в развивающемся мире повысится на 38% через 20 лет.

По словам американских врачей, отказ от курения является основой сокращения риска развития рака. Тем не менее в настоящее время примерно 1,3 млрд человек являются курильщиками, и их число также увеличивается в развивающихся государствах. Таким образом, сфера действия рака легких и молочной железы каждый год будет расти на 5%, и 12% раковых образований будут связаны с курением, предполагают медики. Рак шейки матки, рак желудка и печени, которые можно предотвратить и вылечить в развитых странах, распространяются быстрыми темпами среди населения развивающихся стран.

В странах с низким материальным доходом большинство случаев рака объясняются хронической инфекцией. Самое значимое увеличение показателей онкологических заболеваний, как ожидается, произойдет в Китае, России и Индии (с ежегодным приростом на один процент). Также специалисты отмечают, что в Японии, Сингапуре и Корее уровни рака молочной железы удвоились или утроились за последние 40 лет; в Китае эти показатели увеличились на 20-30%. В Африке в 2008 году 667 тыс. человек заболели раком и 518 тыс. умерли от диагноза.

Источник: АМИ-ТАСС

Канадские врачи стали на шаг ближе к открытию способа лечения рака и инфекционных заболеваний

Канадские ученые определили один из основных механизмов контроля веществ NK, регулирующих активность клеток. Производимые иммунной системой, NK-клетки ответственны за распознавание и уничтожение раковых клеток и клеток, инфицированных вирусами. Недостаток NK-клеток связан с высоким уровнем заболеваемости раком и других серьезных заболеваний, включая гепатит и вирус герпеса. Врачи надеются, что их открытие существенно поможет лечению онкологических опухолей, особенно меланомы и лимфомы, и инфекционных болезней.

Специалисты установили, что молекула CRACC, которая присутствует на поверхно-

сти NK-клеток, повышает их защитные функции. При лабораторных испытаниях на мышах медики Института клинических исследований Монреаля доказали, что найденная молекула значительно улучшает способность организма животных ликвидировать действие раковых клеток. Те грызуны, которые не имели гена CRACC, оказались более восприимчивыми к раку. Был сделан вывод, что стимуляция CRACC позволит эффективнее бороться с раковыми образованиями и различными инфекциями благодаря активности NK-клеток. Как сказали эксперты, повышение активности CRACC путем генной терапии или с помощью лекарств может стать потенциально надежным способом лечения опасных заболеваний.

Источник: MIGnews.com

Оливковое масло поможет бороться с раком груди

Проверив биоактивность полифенолов оливкового масла, испанские врачи из Каталонского института онкологии и Университета Гранады определили, что вещества в продукте способны бороться с раковыми клетками при опухолях груди. Природные антиоксиданты растительного масла из оливок обладают защитным действием против рака молочной железы, доказали ученые. Фенольные соединения, непосредственно полученные из оливкового масла, блокировали активность гена HER2, связанного с развитием раковых образований в грудной области. Такие полифенолы, как гидрокситирол, тирол, эленическая кислота и другие, смогли предотвратить действие онкогена. Медики уверены, что их открытие подтверждает потенциальную пользу полифенолов в борьбе с раком молочной железы. Фитохимикалии в оливковом масле послужат эффективной и безопасной основой для разработки новых соединений против гена HER2, кроме того, компоненты могут приниматься без каких-либо побочных последствий в течение длительного периода времени, утверждают клиницисты.

Источник: АМИ-ТАСС

Прозак способен эффективно бороться с раком

Прозак регулярно предписан онкобольным для эмоционального облегчения, но израильские ученые обнаружили, что этот общезвестный успокоительный препарат может оказать противодействие раку. В результате исследования Университета Тель-Авива было установлено, что Прозак (флуоксетин) резко повышает эффективность широко используемых лекарств против опухолей. Медицинскому сообществу не придется ждать разработки или выпуска препарата — Прозак может использоваться в лечебно-профилактических целях сразу, утверждают онкологи. В своих лабораторных экспериментах аспирант Мирит Аргов вместе с профессором Римоней Маргалит определили, что Прозак способствует противоопухолевому действию препарата доксорубицина и повышает его активность на более чем 1000%. Доксорубин обычно назначается больным с раком желудка, щитовидной железы, яичников, мочевого пузыря. Антидепрессант позволял лекарству действовать конкретно на раковые клетки и не оказывать вреда здоровым клеткам организма. По результатам комбинация антиракового лекарства и Прозака существенно замедлила прогрессию опухоли у испытываемых животных. Медики предлагают применить многообещающий потенциал Прозака для спасения жизней многих пациентов рака во всем мире. В дальнейшем врачи намерены проверить свойства Прозака в сочетании с химиотерапией.

Источник: MIGnews.com

Информационное сообщение о гепатотоксичности лапатиниба (Тайверб)

В апреле 2008 года компания GlaxoSmithKline предоставила обновленную информацию о гепатотоксичности лапатиниба (Тайверб) в органы здравоохранения и для медицинских работников. По результатам анализа единой базы данных по безопасности всего в мире было зарегистрировано 39 случаев гепатотоксичности, из которых 38,5% пациентов получали лапатиниб в качестве монотерапии и 53,8% пациентов получали лапатиниб в комбинации с химиотерапевтическими препаратами.

Всего было зарегистрировано 13 смертей, обусловленных токсическим поражением печени на фоне терапии Тайвербом. Учитывая вышеуказанное, необходимым условием для терапии лапатинибом является тщательный мониторинг функции печени до начала терапии и в период лечения с интервалами в 1 месяц или в зависимости от клинических показаний.

В инструкции по медицинскому применению препарата лапатиниб, утвержденной Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными

препаратами США (FDA), содержится следующая информация, касающаяся гепатотоксичности: «Явления гепатотоксичности (повышение уровня АЛТ или АСТ > 3 раз от верхней границы нормы и общего билирубина > 1,5 раз от верхней границы нормы) были зарегистрированы в рамках клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата. Случаи гепатотоксичности могут носить тяжелый характер. Было сообщено о нескольких смертельных исходах, обусловленных поражением печени. Гепатотоксичность может развиваться в пределах нескольких месяцев после начала лечения. Следует проводить биохимический анализ крови (с определением уровня трансаминаз печени, билирубина и щелочной фосфатазы) до начала лечения и в период лечения лапатинибом каждые 4-6 недель или в зависимости от клинических показаний. Прием препарата следует прекратить при появлении тяжелых нарушений функции печени, повторно начинать терапию препаратом в этих случаях не следует».

Источник: GlaxoSmithKline и Health Sciences Authority Singapore

ВОПРОСЫ КОРРЕКЦИИ СТАНДАРТОВ ЛЕЧЕНИЯ И РАННЕЙ

4 февраля, в Международный день борьбы с онкологическими заболеваниями, в Москве состоялся Второй ежегодный форум общественной организации «Движение против рака». В ходе Форума, собравшего ведущих врачей-онкологов, представителей органов управления здравоохранением, пациентских организаций, экспертов страховых и фармацевтических компаний, обсуждались все проблемы и аспекты помощи онкологическим больным. Было отмечено, что поддержка должна быть многопрофильной. Ее объем зависит главным образом от государственного финансирования. Результат всех мер напрямую связан с возможностями врачей применять современные, наиболее эффективные схемы лечения. Оживленную полемику вызвала тема обновления стандартов лечения и ранней диагностики злокачественных новообразований.



СТАНДАРТЫ ВСЕГДА НОСЯТ ОРИЕНТИРОВОЧНЫЙ ХАРАКТЕР

Работая над стандартами медицинской помощи, мы говорим: «стандартизация», а не «стандарт». Один стандарт ничего не решает: стандарты медицинской помощи и стандарты лекарственного обеспечения, оснащения медицинских организаций и стандарты, касающиеся образования врачей – все они должны быть взаимосвязаны в единой системе.

Но никаких обязательных стандартов никто в мире не делал и никогда делать не будет. К примеру, всем известно, что при инфаркте миокарда нужно снимать электрокардиограмму. 10 лет назад в Минздраве Великобритании я спрашивал: «Ведь у вас стандарты не обязательны, значит, может быть, и не надо снимать электрокардиограмму. Ваш врач может принять такое решение?» Мне ответили: «Да, может. Если врач придет к пациенту, который находится в тяжелом состоянии и его надо везти в больницу, то он не будет заниматься снятием электрокардиограммы, а быстрее доведет больного до стационара. Да, он нарушит стандарт, написанный для скорой помощи, но он спасет этим жизнь».

Мы довольно долго изучали международную практику в вопросах стандартизации медицинской помощи. Самая известная международная система стандартизации – американская. На рубеже 70-80 гг. прошлого века, проанализировав, сколько стоят в разных учреждениях одинаковые больные, в Америке ранжировали пациентов по клинко-статистическим группам (КСГ). Однако не надо думать, что больные получают лечение в соответствии со стандартами КСГ, 60% пациентов получают лечение по другим стандартам, и эти стандарты в Америке называют клиническими

рекомендациями или клиническими руководствами. В Канаде каждая провинция создает собственный стандарт, в том числе и по раку молочной железы, единого стандарта нет.

Стандарты медицинской помощи появились в России, когда возникла экстренная необходимость дать врачам инструмент для назначения лекарств по программе ДЛО. Они имеют отношение к экономике, к организации здравоохранения. Врач не может использовать эти стандарты напрямую потому, что, к примеру, в них записаны средние дневные дозы лекарств. Но для расчета затрат и планирования, какие лекарства нужны и в каких количествах, эти стандарты пригодны.

Поэтому, на наш взгляд, обязательно должна проводиться работа над созданием протоколов ведения больных. Этот документ требует главного – консенсуса между специалистами. Чтобы отобрать лекарства и исследования, нужно предоставить доказательства их эффективности. Это и называется доказательной медициной.

Сейчас протоколы ведения больных в виде проекта находятся в открытом доступе на сайте www.rspor.ru. Я думаю, что и для разработки стандартов это тоже нормальный путь – размещать документы в открытом доступе, чтобы каждый мог сделать свои заключения.



П.А. Воробьев,

заведующий кафедрой гематологии и гериатрии, руководитель отдела стандартизации в здравоохранении НИИ ОзиУЗ ММА им. И.М. Сеченова, президент межрегиональной общественной организации «Общество фармакоэкономических исследований»

ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

СТАНДАРТ НУЖЕН ДЛЯ РАСЧЕТА ПОТРЕБНОСТИ В РЕСУРСАХ, НО ЛЕЧИТЬ ПО НЕМУ БОЛЬНОГО НЕЛЬЗЯ

Действительно, работа над созданием качественных стандартов медицинской помощи очень сложна в свете нынешней концепции реформирования здравоохранения. Сейчас стандарты предлагаются минимально достаточные. Однако должен быть компромисс между приближением стандарта к месту жительства пациента, т.е. этот стандарт должен быть доступным, и в то же время необходима этапность в получении стандартизированной помощи. Вот почему возник термин «окружной онкодиспансер» – это крупный диспансер с соответствующим федеральным финансированием, новейшим оборудованием и пр. Что касается цены стандарта. В нашей стране система финансирования учреждений такова, что лечебное учреждение заинтересовано в том, чтобы было больше больных. Вот ведь как: будет больше больных – будет больше денег. Здоровые, как говорится, отходят на второй план. А потому сейчас стоит вопрос о разработке стандартов по скринингу. Но чтобы были стандарты по скринингу, должна быть законодательная база, прежде всего ответственности работодателя за

здоровье своих сотрудников. Сколько лет уже идет разговор о законе о государственных гарантиях медицинской помощи. Формат стандарта нас сейчас не устраивает, он не дает технологию обследования. Так, например, частота использования того или иного препарата составляет там 0,5, т.е. у половины пациентов надо его применять. У какой половины? Не знаю. Понимаете, нужно исключить коррупционные моменты. Стандарты – не для больных, не для клиники, не для врача, а для расчета потребностей в ресурсах. Средства рассчитать можно, а вот лечить больного на основании этих стандартов нельзя. Мы настаиваем на том, что стандарты должны быть обязательно дополнены протоколами ведения больных. Тогда стандарты будут отвечать не только на вопрос «что надо делать», а еще и «как надо делать». Стандарт станет рекомендацией к действию, за которое его могут спросить, почему в данной конкретной ситуации он не сделал так, как должен был сделать. То, что сейчас делается по стандартизации медицинской помощи, – в принципе



В.В. Старинский,
 д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена

это благо. Но стандарт должен быть качественным. Нет никаких сомнений, что это труд коллективный – и специалистов в области онкологии, и медицинских сестер, и пациентских организаций и людей, которые понимают все детали создания документа, к которому нельзя было бы придаться. Мы считаем, что при создании протоколов ведения больного «Движение против рака» имеет полное право участия. **ЭФ**



Инфекционные осложнения у первичных больных лимфомой Ходжкина

В.Б. ЛАРИОНОВА,
Е.А. ДЕМИНА,
Ю.Е. РЯБУХИНА

РОНЦ им Н.Н. Блохина
РАМН

За вторую половину XX в. терапия лимфомы Ходжкина претерпела значительные изменения. В 70-х гг. эта болезнь стала одним из первых онкологических заболеваний, которое было признано потенциально излечимым.

Многочисленные клинические исследования выявили наилучшие комбинации химиопрепаратов и оптимальное сочетание лучевой и химиотерапии для лечения этих больных. Современные программы лечения позволяют прожить без признаков возврата болезни 80% пациентам. Эффективность лечения определяется строгим выполнением лечебных протоколов. Однако это положение запланированного лечения порой вынужденно нарушается из-за развития осложнений, что влияет на непосредственные и отдаленные результаты. Частой причиной нарушения программы лечения является инфекция, которая нередко играет важную роль в прогнозе заболевания и определяет до настоящего времени одну из наиболее серьезных проблем для стационара любого профиля (1). Инфекции отягощают проведение противоопухолевой терапии более чем у половины больных и являются одной из основных причин смерти этих пациентов в профильных отделениях.

По публикациям крупных исследовательских центров, до 10% больных лимфомой Ходжкина умирают от инфекционных осложнений, которые занимают четвертое место среди причин смертности у

этих пациентов (2, 3, 4, 5). Важной составляющей успеха лечения являются своевременная диагностика инфекционного осложнения и адекватно спланированная противовоспалительная терапия, благодаря чему могут быть улучшены результаты противоопухолевого лечения и снижена летальность.

Инфекции могут вызываться как облигатными патогенами, так и оппортунистическими возбудителями, а при нейтропении до 50% инфекций вызываются госпитальными штаммами микроорганизмов. Эти микроорганизмы являются более резистентными к большинству используемых антибиотиков. В разных стационарах в зависимости от проводимой терапии и основной патологии формируется своя экосистема, характеризующаяся преобладанием в разные периоды времени различных возбудителей (6). Это диктует необходимость изучения таксономической структуры внутрибольничных инфекций.

Данные о чувствительности и специфичности методов диагностики инфекций при болезни Ходжкина противоречивы. Результаты наблюдений, публикуемые зарубежными авторами, не отражают состояние проблемы в нашей стране, поскольку заболеваемость у нас и за рубежом определяется различной эпидемиологической обстановкой, диагностическими подходами и тактикой лечения. Поэтому поиск рациональных подходов к профилактике и лечению инфекционных осложнений у этих пациентов продолжает волновать врачей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторами проанализированы инфекционные осложнения и выявлены факторы риска их возникновения в группе первичных больных лимфомой Ходжкина. Эти результаты помогут решению нескольких задач:

- позволят оптимизировать мониторинг больных лимфомой Ходжкина, предрасположенных к развитию инфекции;
- создадут возможность разработки диагностического алгоритма инфекционных осложнений;
- использование этих критериев позволит прогнозировать течение и исход инфекционных осложнений как амбулаторно, так и в стационаре, что обеспечит проведение протоколов лечения. И в итоге можно надеяться на улучшение отдаленных результатов лечения и качества жизни пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены первичные больные лимфомой Ходжкина (161 пациент), получившие лечение под наблюдением РОНЦ с 1998 по 2006 г. Мужчин было 66 (41%), женщин – 95 (59%). Для выбора адекватного объема лечения и в соответствии с рекомендациями GHSG (German Hodgkin's lymphoma Study Group – Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина) больные были разделены на три прогностические группы: благоприятную (21 больной), промежуточную (45 больных) и неблагоприятную (96 больных). При проведении анализа были выделены две подгруппы (таблица 1).

I подгруппу составили 70 (43,5%) больных лимфомой Ходжкина, у которых имели место инфекционные осложнения; **II подгруппу** составил 91 (56,5%) больной, у которого за весь период лечения и наблюдения эпизодов инфекции зафиксировано не было.

Для больных благоприятной прогностической группы запланированная программа лечения включала 4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD (адриамицин (доксорубицин) 25 мг/м² в 1-й и 14-й дни в/в, блеомицин 10 мг/м² в 1-й и 14-й дни в/в, винбластин 6 мг/м² в 1-й и 14-й дни в/в, ДТИК – имидазол-карбоксамид, дакарбазин, детисен – 375 мг/м² в 1-й и 14-й дни в/в. Перерыв между циклами 2 недели) или CVPP (циклофосфан 600 мг/м² в 1-й и 8-й дни в/в, винбластин 6 мг/м² в 1-й и 8-й дни в/в, прокарбазин 100 мг/м² с 1-го по 14-й дни ежедневно внутрь, преднизолон 40 мг/м² с 1-го по 14-й дни ежедневно внутрь). Перерыв между циклами 2 недели. Затем облучение зон исходного поражения в дозе 30-36 Гр.

Больным промежуточной прогностической группы было запланировано 6 циклов полихимиотерапии по схемам ABVD или CVPP и облучение зон исходного поражения в дозе 30-36 Гр.

У больных неблагоприятной прогностической группы план лечения включал 8 циклов полихимиотерапии по схеме BEACOPP-базовый (циклофосфан 650 мг/м² 1-й день в/в, доксорубицин 25 мг/м² 1-й день в/в, этопозид 100 мг/м² 1-3-й дни в/в, прокарбазин 100 мг/м² 1-7-й дни внутрь или дакарбазин 375 мг/м² 1-й день в/в, преднизолон 40 мг/м² 1-14-й дни внутрь, винкристин 1,4 мг/м² и блеомицин 10 мг/м² 8-й день в/в. При замене прокарбазина на дакарбазин схема получала название BEACODP) ± облучение зон исходно больших опухолевых массивов и/или остаточных опухолевых масс.

Непосредственные результаты противоопухолевого лечения анализировались в соответствии с дополнениями, принятыми в Cotswald и рекомендациями ВОЗ. Отдаленные результаты лечения оценивались по следующим критериям:

Таблица 1. Распределение больных лимфомой Ходжкина в прогностических группах

Прогностическая группа	Больные с инфекцией, n = 70 (43,5%)	Больные без инфекции, n = 91 (56,5%)	Всего n = 161 (100%)
Благоприятная	7 (33,3)	14 (66,7)	21 (100)
Промежуточная	15 (33,3)	30 (66,7)	45 (100)
Неблагоприятная	48 (50,5)	47 (49,5)	95 (100)

1. **Общая выживаемость** (OS – overall survival) рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного.

2. **Выживаемость, свободная от неудач лечения** (FFTF – freedom from treatment failure) рассчитывалась от начала лечения до любой «неудачи» лечения или до даты последней явки больного.

Оценка непосредственных осложнений лечения проводилась в соответствии со шкалой токсичности по критериям CTC-NCIC (Common Toxicity Criteria NCIC) (7). Статистическая обработка материала производилась при помощи программ математической обработки данных Statistica, версия 6.0 на основе созданной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, построение кривых выживаемости по методике Kaplan-Meier и оценку достоверности различий выживаемости тестом log-rank.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ структуры инфекционных осложнений показал, что за период наблюдения с 1998 по 2006 гг. во всей группе больных лимфомой Ходжкина преобладали инфекции дыхательных путей, частота выявления которых составила 35,6%, мукозиты и герпетические инфекции наблюдались с одинаковой частотой – 16,7% наблюдений, вирусные гепатиты составили 8,3% случаев. Остальные инфекции (колиты, уриноинфекции, инфекции кожи и мягких тканей, сепсис, инфекции синусов и придаточных пазух носа, паротит) выявлялись с меньшей частотой (от 3 до 6% наблюдений) (рисунок 1).

В структуре инфекционных осложнений у больных с неблагоприятным прогнозом также преобладали инфекции дыхательных путей, составляя 42% наблюдений, из них 30% составили пневмонии, 12% – инфекции верхних дыхательных

путей. Мукозиты были выявлены у 16% пациентов, инфекции кожи и мягких тканей у 20% больных, герпетические инфекции – у 7%. Уроинфекции, вирусные гепатиты, инфекции синусов и придаточных пазух (СПП), колиты составили от 2 до 7% наблюдений на всех этапах течения заболевания (рисунок 2).

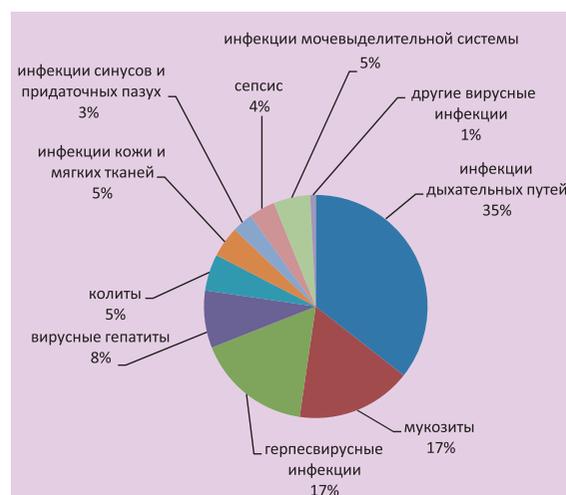


Рисунок 1. Структура инфекционных осложнений в общей группе первичных больных лимфомой Ходжкина

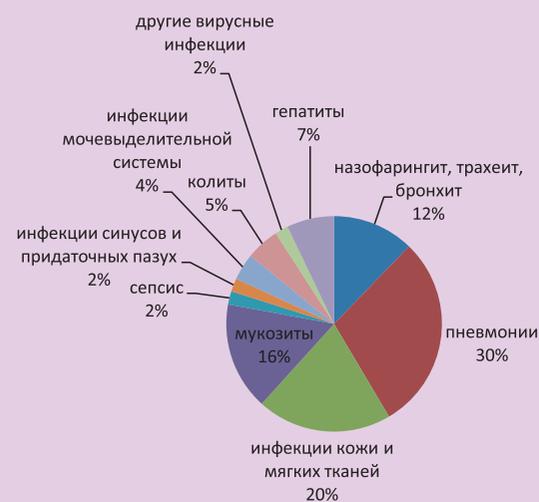


Рисунок 2. Структура инфекционных осложнений у больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом



Рисунок 3. Структура инфекционных осложнений в группе больных лимфомой Ходжкина с благоприятным и промежуточным прогнозом

Частота инфекционных осложнений в благоприятной и промежуточной прогностических группах больных лимфомой Ходжкина оказалась одинакова (по 33,3%) (см. таблицу 1), что позволило объединить этих пациентов для последующего анализа. У 22% этих пациентов наблюдались инфекции кожи и мягких тканей, в 15% случаев имели место мукозиты, часто диагностировались гепатиты (12% наблюдений) и пневмонии (12% случаев). Другие инфекции (колиты, инфекции мочевыделительной системы, инфекции синусов и придаточных пазух) выявлены у 3-9% больных (рисунок 3).

Предрасполагающим фактором к развитию инфекции у больных лимфомой Ходжкина является значительный дефект функциональной активности иммунной системы. На-

рушения иммунитета определяют еще до начала лечения, т.к. первичной и основной локализацией поражения являются лимфоидные органы (8, 9). Между тем к возникновению инфекций предрасполагает и наличие других факторов.

При анализе общей группы больных лимфомой Ходжкина инфекция была выявлена у 70 (43,5%) из 161 пациента. У 91 (56,4%) больного инфекционные осложнения не отмечались. При анализе были определены факторы риска развития инфекционных осложнений (таблица 2).

Из таблицы 2 видно, что инфекции при наличии симптомов интоксикации возникли у 56,6% больных и реже (37%) – в группе пациентов без симптомов интоксикации ($p = 0,019$). Необходимо отметить, что только лихорадка выше 38°C сочеталась с последующими эпизодами инфекции (у 72,4% против 37% больных, у которых этого симптома не было, $p = 0,0006$).

При анализе отмечено, что инфекционные эпизоды чаще выявлялись у больных при поражении лимфатических узлов ниже диафрагмы, по сравнению с пациентами при вовлечении в опухолевый процесс лимфатических коллекторов только выше диафрагмы, соответственно 53,7% и 36,2% наблюдений, $p = 0,027$.

Инфекции чаще наблюдались и у больных с сопутствующей патологией по сравнению с пациентами без таковых (соответственно 63% и 38%, $p = 0,009$). Особого внимания заслуживают сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые имели место у 23% больных с инфекционными осложнениями и у 9,9% пациентов без инфекционных осложнений, $p = 0,0245$.

В исследуемой группе пациентов важным фактором риска развития инфекционных осложнений является нейтропения. У 161 больного лимфомой Ходжкина нейтропения III-IV степени развилась в 70 (5,7%) случаях, и в 26 из них (37,1%) выявлена инфекция, $p = 0,00005$.

Еще одним фактором риска развития инфекционных осложнений для этих больных явилось лечение в стационаре. Планово госпитализировались в стационар 75 боль-

Таблица 2. Факторы риска развития инфекционных осложнений в общей группе больных лимфомой Ходжкина

Признак	Больные с инфекцией, n = 70	Больные без инфекции, n = 91	p
Симптомы интоксикации			
Нет (А), n = 108	40 (37)	68 (63)	0,019
Есть (Б) n = 53	30 (56,6)	23 (43,4)	
Температура выше 38°, расцениваемая как симптом интоксикации			
Есть, n = 29	21 (72,4)	8 (27,6)	0,0006
Нет, n = 132	49 (37)	83 (63)	
Поражение лимфатических узлов ниже диафрагмы			
Есть, n = 67	36 (53,7)	31 (46,3)	0,027
Нет, n = 94	34 (36,2)	60 (63,8)	
Сопутствующие заболевания			
Есть, n = 35	22 (63)	13 (37)	0,0094
Нет, n = 126	48 (38)	78 (62)	
ЖКТ, n = 25	16 (23)	9 (9,9)	0,0245
Нейтропения III-IV степени			
Была, n = 30	25 (83,3)	5 (16,7)	0,00005
Не была, n = 131	45 (34,4)	86 (65,6)	
Госпитализация в стационар			
Была, n = 75	44 (58,7)	31 (41,3)	0,0009
Не была, n = 66	20 (30,3)	46 (69,7)	

Таблица 3. Результаты лечения первичных больных лимфомой Ходжкина

Эффект лечения	Больные с инфекцией, n = 70 (100%)	Больные без инфекции, n = 91 (100%)
Полная ремиссия	51 (72,9)	83 (91,2), $p = 0,0024$
Неудачи лечения	34 (48,6)	12 (13,2), $p = 0,00005$
Из них:		
частичная ремиссия	10 (29,4)	2 (16,7)
прогрессирование	8 (23,6)	6 (50)
рецидив	15 (44,1)	4 (33,3)
смерть	1 (2,9)	0

ных, и инфекционные осложнения развились более чем у половины (58,7%) из них, в то время как из 66 больных, не лечившихся в стационаре, инфекция была диагностирована лишь у трети пациентов (30,3%), $p = 0,0009$.

При оценке непосредственного эффекта лечения выявлено, что полная ремиссия достигнута реже (72,9%) у пациентов с инфекционными осложнениями по сравнению с группой без инфекционных осложнений (91,2%), $p = 0,0024$. Неудачи лечения отмечены у 48,6% больных с инфекцией и лишь у 13,2% пациентов без инфекции, $p = 0,00005$ (таблица 3).

Отдаленные результаты лечения (рисунок 4) оказались хуже при развитии инфекционных осложнений: 4-летняя общая выживаемость (ОС) в группе с инфекцией и без инфекции составила соответственно 84,3% и 98,8%

Также различалась и 4-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения (FFTF) – 55,5% в группе больных с инфекцией и 86,9% в группе больных без инфекции, $p = 0,000005$ (рисунок 5).

Были проанализированы факторы риска инфекционных осложнений в группах с различным прогнозом. Важным фактором риска, предрасполагающим к возникновению инфекций в группе больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом, остается нейтропения. Инфекционные осложнения, развившиеся в разные периоды лечения и наблюдения, были выявлены на фоне нейтропении III-IV степени, $p = 0,0001$ (таблица 4).

В нашем исследовании показано, что инфекции чаще наблюдались у больных и при наличии симптомов интоксикации. Из всех симптомов интоксикации наибольшего внимания заслуживает «повышение температуры выше 38°C». Наличие этого симптома в дебюте заболевания нередко ассоциировалось с возникновением инфекции. В группе с неблагоприятным прогнозом инфекции возникали в 70,8% у больных, имеющих лихорадку выше 38°C, расцениваемую как симптом интоксикации. В то же время у больных без данного

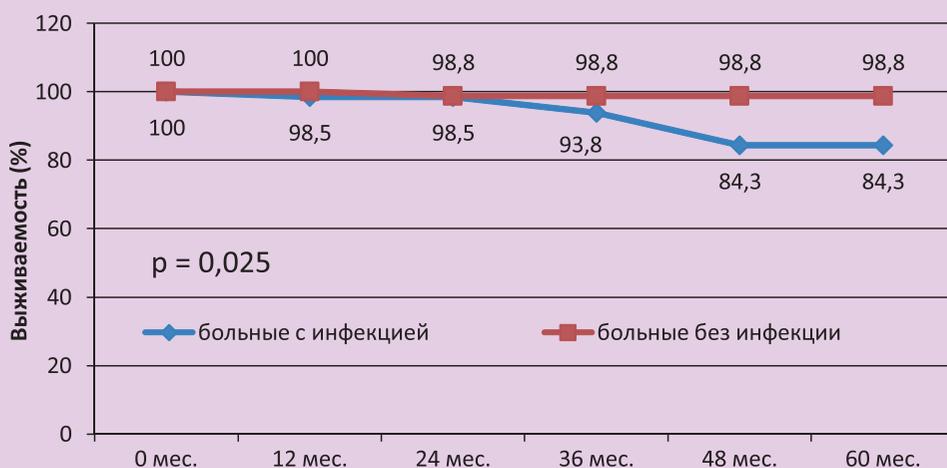


Рисунок 4. ОС в общей группе больных лимфомой Ходжкина

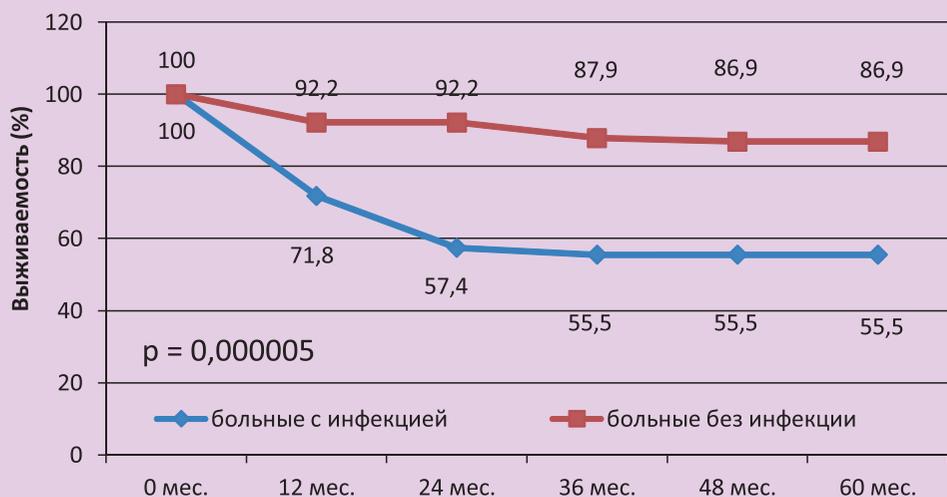


Рисунок 5. FFTF в общей группе больных лимфомой Ходжкина

Таблица 4. Факторы риска развития инфекционных осложнений в группе больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом

Признак	Больные с инфекцией, n = 70	Больные без инфекции, n = 91	p
Температура выше 38°C, расцениваемая как симптом интоксикации			
Есть, n = 24	17 (70,8)	7 (29,2)	0,024
Нет, n = 71	31 (43,7)	40 (56,3)	
Поражение лимфатических узлов ниже диафрагмы			
Есть, n = 62	36 (58)	26 (42)	0,048
Нет, n = 33	12 (36,4)	21 (63,6)	
Сопутствующая патология			
Есть, n = 18	14 (77,8)	4 (22,2)	0,012
Нет, n = 77	34 (44,2)	43 (55,8)	
Нейтропения III-IV степени			
Была, n = 21	19 (90,5)	2 (9,5)	0,0001
Не была, n = 74	29 (39)	45 (61)	

Таблица 5. Результаты лечения первичных больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом

Эффект лечения	Больные с инфекцией, n = 48 (100%)	Больные без инфекции, n = 47 (100%)
Полная ремиссия	30 (62,5)	40 (85,1), p = 0,01
Неудачи лечения	29 (60,4)	7 (14,9), p = 0,00001
Из них:		
частичная ремиссия	10 (34,5)	2 (28,6)
прогрессирование	7 (24)	5 (20)
рецидив	11 (38)	0
смерть	1 (3,5)	0

симптома инфекции выявлялись в 43,7% наблюдений, $p = 0,024$ (таблица 4). Это обстоятельство является важным и предполагает тщательное обследование пациента до начала противоопухолевой терапии с целью раннего выявления инфекционного очага. А симптомы интоксикации, отмечающиеся у больных

лимфомой Ходжкина, могут считаться фактором риска возникновения инфекционных осложнений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные с локализацией опухолевых лимфатических узлов ниже диафрагмы чаще инфицировались, чем пациенты с поражением лимфатических узлов

выше диафрагмы, $p = 0,048$ (таблица 4). Выявленная закономерность диктует необходимость рассматривать этих больных в группе риска развития инфекции.

Фактором риска инфекционных осложнений у этих пациентов оказалось и стационарное лечение. Инфекционные осложнения развились у 86,5% больных, планово госпитализированных в стационар для проведения противоопухолевого лечения хотя бы однократно, и лишь у трети (13,5%) пациентов, ни разу не получавших лечения в стационаре.

Обращает на себя внимание и тот факт, что у первичных больных лимфомой Ходжкина с сопутствующей патологией органов ЖКТ вероятность развития инфекционного осложнения выше, чем у пациентов без таковой. Хотелось отметить, что в проведенном исследовании патология органов ЖКТ чаще диагностирована на основании анамнеза при первичном обследовании пациентов и в меньшей степени подтверждалась применением инструментальных методов. Можно предположить, что количество больных с такой патологией было больше, чем о том свидетельствуют полученные результаты. На это обстоятельство указывает и тот факт, что заболевания органов ЖКТ могут быть без выраженных клинических симптомов, и больной не знает о наличии у него гастрита, язвенной болезни и т.д. Поэтому всем первичным больным лимфомой Ходжкина, помимо тщательного сбора анамнеза, целесообразно рекомендовать проведение исследования ЖКТ.

При оценке непосредственного эффекта лечения показано, что полная ремиссия достигнута у 70 (73,7%) из 95 больных, при этом чаще в группе без инфекции по сравнению с группой больных с инфекционными осложнениями – 85,1% и 62,5% соответственно, $p = 0,01$. Неудачи лечения констатированы в 37,9% наблюдений (у 36 из 95 больных). В группе больных с инфекцией неудачи лечения отмечены в 29 (60,4%) случаях, а в группе без инфекции – в 7 (14,9%) наблюдениях, $p = 0,00001$ (таблица 5).

При анализе отдаленных резуль-

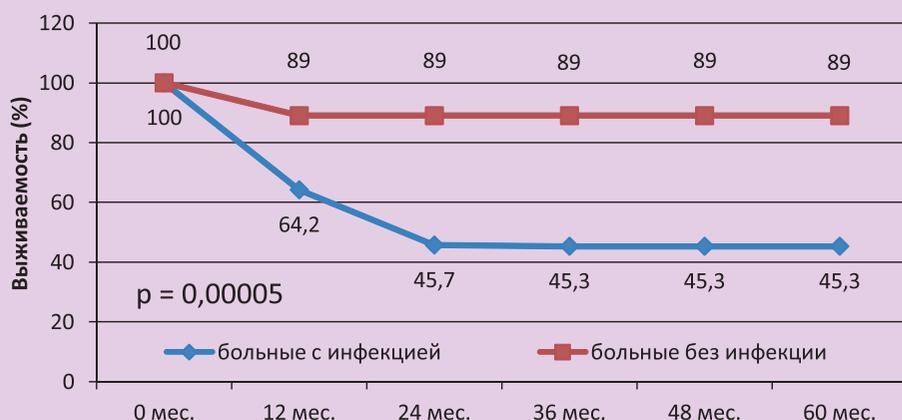


Рисунок 6. FFTF в группе больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом

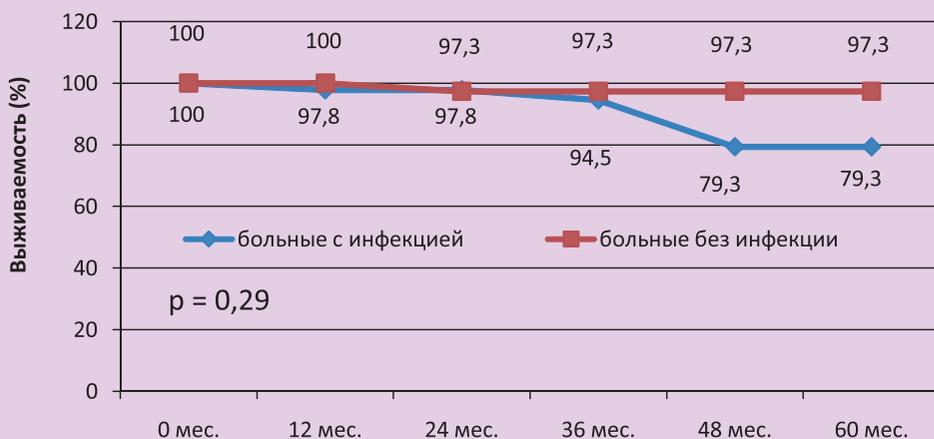


Рисунок 7. OS в группе больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом

татов лечения выявлено, что четырехлетняя FFTF у больных с инфекцией составила 45,3%, без инфекции – 89%, $p = 0,00005$ (рисунок 6). Отмечена тенденция к снижению 4-летней OS у больных с инфекцией: OS в группе больных с инфекцией составила 79,3%, без инфекции – 97,3%, $p = 0,29$ (рисунок 7).

В группе больных лимфомой Ходжкина с благоприятным и промежуточным прогнозом факторами риска развития инфекционных осложнений оказались симптомы интоксикации, нейтропении III-IV степени и стационарное лечение (таблица 6).

При анализе выявлено, что инфекции при наличии симптомов интоксикации возникали у 66,7% больных, чаще, чем у пациентов без симптомов интоксикации (28%), $p = 0,025$. При этом наиболее важным оказалось только повышение температуры выше 38°C . Инфекционные осложнения развились и у 66,7% больных, лечение которых осложнилось нейтропенией III-IV степени, и лишь у 28% пациентов без нейтропении, $p = 0,025$ (таблица 6).

Сведения о стационарном или амбулаторном лечении имелись у 63 больных этих групп. Инфекции наблюдались у половины пациентов, госпитализировавшихся в стационар хотя бы один раз, и у 20,5% больных, получивших амбулаторное лечение, $p = 0,018$.

При оценке непосредственного эффекта лечения в этой группе больных выявлено, что полная ремиссия достигнута одинаково часто в группах с инфекцией и без инфекции – 95,5% и 97,7%, соответственно ($p > 0,05$). Также не получено различий в неудачах лечения (таблица 7). Отсутствие статистически значимого отличия в группе больных с ранними стадиями может быть объяснено небольшим числом пациентов и короткими сроками наблюдений во всех группах.

При анализе отдаленных результатов лечения, как 4-летняя OS, так и FFTF (рисунки 8 и 9), при наличии инфекции оказались хуже (92,9% и 77,3% соответственно) по сравнению с группой больных без инфекции (100% и 87,5% соответственно).

Таблица 6. Факторы риска развития инфекционных осложнений у больных лимфомой Ходжкина с благоприятным и промежуточным прогнозом

Признак	Больные с инфекцией, n = 22	Больные без инфекции, n = 44	p
Симптомы интоксикации			
Нет (А), n = 57	16 (28)	41 (72)	0,025
Есть (Б), n = 9	6 (66,7)	3 (33,3)	
Температура выше 38°C , расцениваемая как симптом интоксикации			
Есть, n = 5	4 (80)	1 (20)	0,0006
Нет, n = 61	18 (29,5)	43 (70,5)	
Нейтропения III-IV степени			
Была, n = 9	6 (66,7)	3 (33,3)	0,025
Не была, n = 57	16 (28)	41 (72)	
Госпитализация в стационар			
Была, n = 24	12 (50)	12 (50)	0,018
Не была, n = 39	8 (20,5)	31 (79,5)	

Таблица 7. Результаты лечения первичных больных лимфомой Ходжкина с благоприятным и промежуточным прогнозом

Эффект лечения	Больные с инфекцией, n = 22 (100%)	Больные без инфекции, n = 44 (100%)
Полная ремиссия	21 (95,5)	43 (97,7) $p > 0,05$
Неудачи лечения	5 (22,7)	5 (11,4) $p > 0,05$
Из них:		
прогрессирование	1 (20)	1 (20)
рецидив	4 (80)	4 (80)

ОБСУЖДЕНИЕ

По литературным данным, у первичных больных лимфомой Ходжкина к возникновению частых инфекций предрасполагает наличие многих факторов риска, таких как нейтропения (10, 11), нарушение клеточного иммунитета (10), нарушение гуморального иммунитета (10), повреждение физических барьеров, различные медицинские манипуляции.

Различные нарушения иммунитета у этих больных определяются уже до начала лечения. Наиболее часто выявляется лимфоцитопения, которая обусловлена в основном уменьшением числа CD4+ Т-лимфоцитов, сопровождающимся к тому же снижением их функциональной активности. Повышенной восприимчивости больного к инфекции способствуют дефекты моноклеарно-фагоцитарной системы или Т-лимфоцитов. Нарушения Т-клеточного иммунитета повышают предрасположенность пациентов к грибковому, вирусному (вирус герпеса, цитомегаловирус) и внутриклеточным (листерия, сальмонелла) патогенам, к пневмоцистным пневмониям (8, 12).

В противоположность угнетению Т-клеточного иммунитета, функция В-лимфоцитов и гуморальный иммунитет до начала лечения не страдают. Однако у больных с большой массой опухоли и выраженными симптомами интоксикации нарушение способности генерировать специфические антитела, нейтрализующие патогены, встречается чаще (8, 9). Пациенты с подобными дефектами гуморального иммунитета склонны к инфекциям даже при нормальном числе нейтрофилов. Чаще всего у них бывают инфекции, вызванные инкапсулированными патогенами (стрептококки, гемофильная палочка, нейссерия).

Химиотерапия и облучение способны дополнительно повреждать функции Т- и В-лимфоцитов, что приводит к снижению их опсонизирующей активности, способности лизировать бактерии и нейтрализовать бактериальные токсины. Обычно при цитостатической терапии имеет место снижение содержания хелперных Т-лимфоцитов, и нередко лимфопения регистрируется в течение нескольких месяцев после окончания химиотерапии, в то время как показатели нейтро-

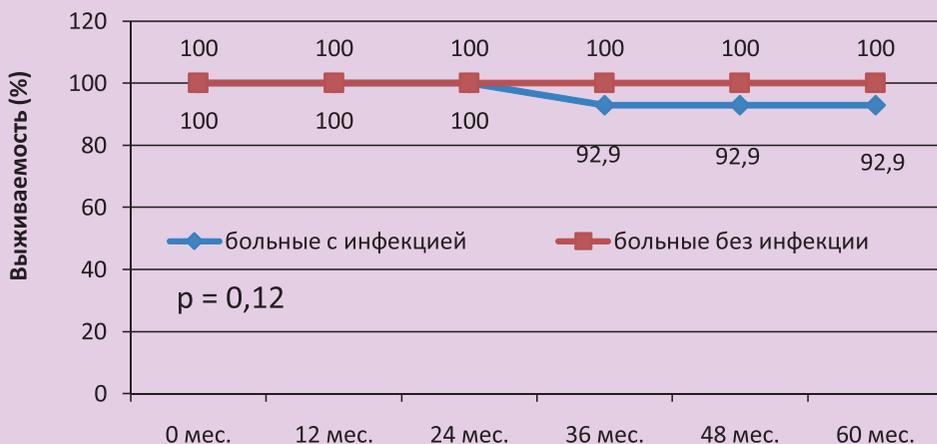


Рисунок 8. OS в группе больных с благоприятным и промежуточным прогнозом

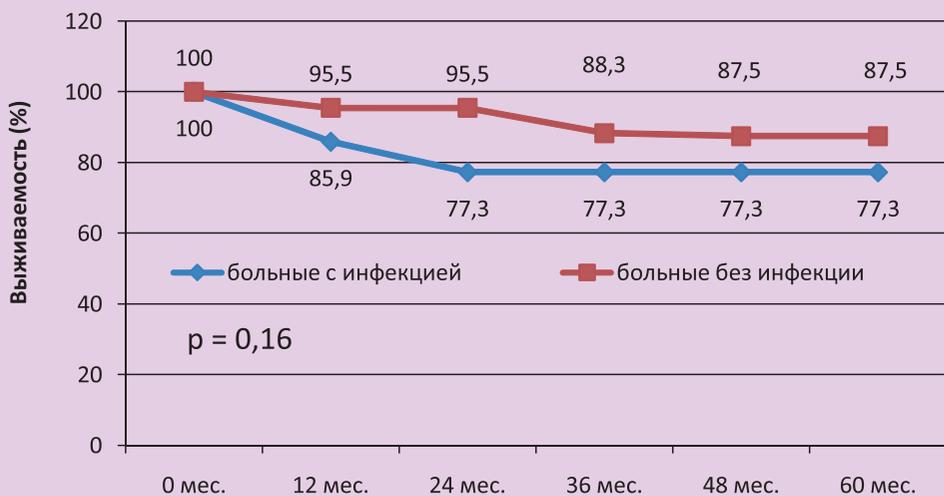


Рисунок 9. FFTF в группе больных с благоприятным и промежуточным прогнозом

филов, моноцитов и тромбоцитов восстанавливаются значительно быстрее. Длительная деплеция Т-лимфоцитов также обуславливает повышенный риск развития многих инфекций. Угнетение как Т-, так и В-клеточного иммунитета сохраняется длительное время после окончания лечения лимфомы Ходжкина, по данным Van Rijswijk с соавторами – в течение 2-3 и более лет (5). Продукция IgA, IgG и IgE снижается незначительно и кратковременно. Показатель сывороточного IgM остается длительное время существенно низким (5, 9).

Другим важным фактором, predisposing к развитию инфекционных осложнений у больных лимфомой Ходжкина, является нейтропения. Кроме количественного уменьшения имеют место и качественные изменения функций нейтрофилов – нарушение хемотаксиса, фагоцитоза и реализации бактерицидных свойств. В некоторых случаях, при сохранении нормального фагоцитоза, наблюдается дефект миграционных свойств лейкоцитов и хемотаксиса, в том числе и до начала специфического лечения (13, 14, 15). Активированные тканевые макрофаги представляют

важный элемент защиты от таких внутриклеточных микроорганизмов, как микобактерии, листерии, бруцеллы и токсоплазмы. В случае повреждения функции макрофагов, фагоцитарной и миграционной функций нейтрофилов, процессов хемотаксиса, что наблюдается при проведении лучевой терапии и при лечении кортикостероидами, первичная резистентность организма в отношении многих патогенов значительно снижается (16).

К факторам риска возникновения инфекционных осложнений относятся и симптомы интоксикации, нередко отмечающиеся у больных лимфомой Ходжкина. Особое внимание следует обратить на наличие у больного в дебюте заболевания повышения температуры, особенно выше 38° С, расцениваемого как симптом интоксикации. Наличие этого симптома чаще других ассоциируется с возникновением инфекции или может быть одним из симптомов инфекции. В этой ситуации необходимо проводить дифференциальную диагностику и дообследовать пациента для исключения инфекционной природы лихорадки. В клинических ситуациях, когда единственным симптомом является фебрильная лихорадка, необходимо провести весь комплекс обследования с целью поиска очага инфекции, включая микробиологическое исследование подозрительных на инфекцию участков. У больных с нейтропенией в подобных ситуациях необходимо начать эмпирическую противомикробную терапию, не дожидаясь результатов микробиологического исследования. После получения результатов при необходимости модифицировать проводимую терапию. Наличие инфекции уже до начала лечения особенно характерно для больных с распространенными стадиями заболевания (неблагоприятной прогностической группы) и прогрессирующим течением болезни после многократных курсов химио- и лучевого лечения (8, 9).

Большая роль в возникновении инфекционного осложнения отводится объему и локализации опухоли. Многофакторный анализ причин частоты инфекционных

осложнений, проведенный в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина у больных лимфомой Ходжкина, показал, что инфекции чаще возникают у больных с распространенными III-IV стадиями заболевания ($p = 0,001$), с массивным поражением средостения ($p = 0,00001$) и с симптомами интоксикации ($p = 0,004$), т.е. у пациентов неблагоприятной прогностической группы по критериям GHSG ($p = 0,03$), которые получили больший объем полихимиотерапии (1). Частота бактериальных инфекций увеличивается с увеличением объема опухолевой массы: $p = 0,8$ при сравнении благоприятной и промежуточной прогностических групп, $p = 0,004$ для промежуточной и неблагоприятной групп, $p = 0,002$ для благоприятной и неблагоприятной групп, но $p = 0,00015$ при объединении благоприятной и промежуточной прогностических групп и при сравнении с неблагоприятной группой (1).

Поврежденная слизистая оболочка может стать входными воротами для микроорганизмов, обычно вегетирующих в полости рта, в частности, для представителей группы зеленящих стрептококков, *Streptococcus* spp. и др. Литературный поиск показал, что имеются серьезные расхождения между специалистами по вопросу о том, полезны ли «рутинно» выделяемые культуры для клиницистов. По сути, эти культуры демонстрируют лишь колонизацию больных. В то же время присутствие золотистых стафилококков или *Aspergillus* spp. в носовых ходах, резистентных грамотрицательных палочек в зеве или области ануса, массивная колонизация *Candida* spp. в зеве или прямой кишке, должны быть ориентиром для врача при выборе терапии у больных с фебрильной нейтропенией.

Применение препаратов, снижающих секрецию в желудке (блокаторов H_2 -рецепторов гистамина) и нарушающих «колониационную резистентность» (антибиотиков широкого спектра действия), ведет к культивированию госпитальных патогенов. Примером могут служить диагностируемые штаммы резистентных грамотрицательных палочек, энтерококков или

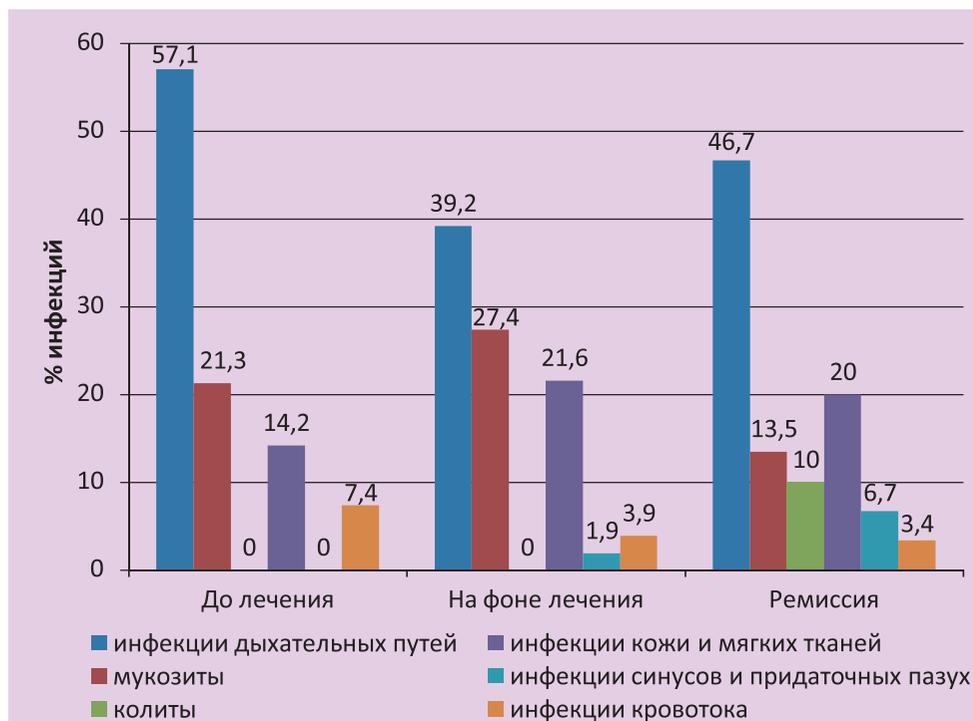


Рисунок 10. Структура локальных очагов инфекций у больных лимфомой Ходжкина на этапах противоопухолевого лечения в период с 1998 по 2006 гг.

грибов. Кишечная проницаемость может значительно усиливаться при назначении цитостатиков или при вирусном поражении кишечника.

В последние 40 лет появилась новая группа инфекций – внутрибольничные или нозокомиальные инфекции. Они могут вызываться как облигатными патогенами, так и оппортунистическими возбудителями, а при нейтропении до 50% инфекционных осложнений вызываются госпитальными штаммами микроорганизмов. При этом важную роль играют глубина и длительность нейтропении (17). Риск возникновения нозокомиальной инфекции резко возрастает при нарушении нормальных анатомических барьеров, включающих неповрежденные кожные покровы, ротоглотку, респираторный тракт, ЖКТ и мочеполовые пути. Международные исследования по состоянию резистентности к антибиотикам в Европе указывают на тенденцию роста резистентных штаммов микроорганизмов, что нередко обусловлено непродуманной по-

литикой использования антибиотиков (18, 19). Изучение микробного пейзажа возбудителей инфекций у больных гематологического отделения при разных нозологических формах, знании характера и уровня резистентности микроорганизмов к антибиотикам, применение результатов доказательных исследований по сравнительной оценке эффективности антимикробных препаратов представляют важнейшие составные части успеха лечения (20).

Данные, представленные в литературе, в отношении частоты и структуры инфекционных осложнений при лечении пациентов лимфомой Ходжкина разноречивы. В исследованиях разных авторов показано, что основными видами осложнений являются инфекции дыхательных путей (бронхиты, трахеиты, трахеобронхиты, пневмонии), ангиогенные инфекции, инфекции мочевых путей, кожи и мягких тканей. В наших наблюдениях отмечена подобная структура локальных очагов инфекции (рисунок 10). ➡

Литературные данные и наши наблюдения свидетельствуют о том, что в условиях значительного прогресса в лечении лимфомы Ходжкина стала актуальной проблема инфекционных гепатитов. Распространенность гепатитов В и С среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями варьирует в широких пределах: гепатита В – от 0 до 47,4%, гепатита С – от 1 до 43% (21). С одной стороны, необходимость проведения полихимиотерапии и гормонотерапии резко повышают риск развития у них инфекционных осложнений. В результате возникает необходимость в прерывании лечения пациентов этой категории. Это снижает эффективность терапии, приводя к повышению частоты рецидива. С другой – вирусный гепатит в ремиссии лимфомы Ходжкина может представлять угрозу здоровью пациента, приводя в дальнейшем к формированию у него цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (22). Гепатиты у больных лимфомой Ходжкина могут быть обусловлены широким спектром иных инфекционных

агентов, среди них:

- неспецифические поражения при генерализованных инфекциях (23);
- грибковые заболевания (24, 25) и вирусные инфекции, в том числе ЦМВ (26);
- вирусы простого и опоясывающего герпеса (26, 27);
- аденовирусы (28).

У 5% пациентов наблюдается сочетание лимфомы Ходжкина с туберкулезом, однако туберкулиновая реакция (реакция Манту) часто бывает отрицательной (1). Учитывая выше изложенное, исследование показателей функции печени было включено в обязательный диагностический алгоритм. Эти мероприятия должны выполняться как до начала противоопухолевого лечения, так и на всех этапах ПХТ. При выявлении повышенных печеночных ферментов в сыворотке крови необходимо провести дифференциальную диагностику токсических и вирусных гепатитов методом ПЦР.

Таким образом, представленные результаты анализа свидетельствуют о том, что инфекции часто наблюдаются у первичных больных

лимфомой Ходжкина. Показано, что важен анализ структуры инфекционных осложнений не только в общей популяции больных гематологических стационаров, но и при различных нозологических формах, в частности, при лимфоме Ходжкина, а также на различных этапах лечения болезни и дальнейшего наблюдения за больным.

Опыт работы клиники показал, что изучение динамики спектра основных возбудителей, структуры и частоты инфекционных осложнений помогает определить профилактику, стратегию и тактику их своевременного и адекватного лечения, что позволяет сократить количество вынужденных изменений протоколов полихимиотерапии.

Рациональные подходы к выделению факторов риска инфекционных осложнений, разработка, внедрение методов диагностики обеспечивают своевременное начало терапии инфекций – это реальный путь к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни первичных больных лимфомой Ходжкина (29). 

Литература

1. Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина: Автореф. дис.д-ра мед. наук. М., 2006. 24-25 с.
2. EORTS International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTS International Antimicrobial Therapy Group (IATG) // *Eur J Cancer*. 2002; Vol. 38 (Suppl 4): 82-87.
3. Rolston K.V., Bodey G.P. Infections in patients with cancer. 6th ed. In: *Cancer medicine* / Eds. J.F. Holland, E. Frei. Ontario: BC Decker, 2003; P. 2633-2658.
4. Mauch P., Kalish L., Marcus K. et al. Long-term survival in Hodgkin's disease: Relative impact of mortality, second tumors, infections and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am*. 1995; 1: 33-42.
5. Van Rijswijk R.E.N., Verbeek J., Haanen C. et al. Major complications and causes of death in patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1987; 5: 1624-1633.
6. Wisplinghoff H., Seifert H., Wenzel R.P., Edmond M.B. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasm in hospitals in the United States // *clin Infect Dis*. 2003; Vol. 36: 1103-1110.
7. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2005.
8. Bailliere's Clinical Haematology. International Practice and Research. Hodgkin's Disease/Guest ed. V. Diehl. 1996. London – Philadelphia – Sydney: Bailliere Tindall, 1996.
9. Hodgkin's disease. Ed. by Mauch P.V., Armitage J.O., Diehl V. et al. Philadelphia. 1999.
10. Мулазим-оглы Л., Юю В. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Гл. 153. Легионеллез. М., 2002. С. 1130-1135.
11. Руссо Т. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. М., 2002. Т. 1. С. 1205-1208.
12. Fisher R.I., De Vita V.T. Jr., Bostick F. et al. Persistent immunologic abnormalities in long-term survivors of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1980; 92: 595.
13. Baehner R.L., Neiburger R.G., Johnson D.E., Murrmann S.M. Transient bactericidal defect of peripheral blood phagocytes from children with acute lymphoblastic leukemia receiving craniospinal irradiation. *N Engl J*. 1973; 289(23): 1209-13.
14. McCormack R.T., Nelson R.D., Bloomfield C.D., Quie P.G., Brunner R.D. Neutrophil function in lymphoreticular malignancy. *Cancer*. 1979; 44: 920-6.
15. Pickering L.K., Ericsson C.D., Kohl S. Effect of chemotherapeutic agents on metabolic and bactericidal activity of polymorphonuclear leucocytes. *Cancer*. 1978; 42: 1741-6.
16. Птушкин В.В. Инфекционные осложнения у больных гемобластозами. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. 2-е изд., перераб. и доп. М: ОАО Издательство «Медицина», 2007. Гл. 49. С. 1001-1023.
17. Mossad S.B., Longworth D.L., Goormastic M. et al. Early infectious complications in autologous bone marrow transplantation: a review of 219 patients. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 18(2): 265-71.
18. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. Успехи биологической химии. 2004; т. 44, с. 263-306.
19. Shlaes D.M. et al. Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis*. 1997; 25: 584.
20. Соколов А.А., Митрохин С.Д., Минаев В.И. Госпитальные инфекции в онкологической клинике: актуальность, проблемы, пути их решения. Сопроводительная терапия в онкологии. 2007; Т. 1-2: 24-34.
21. Kumar A., Misra P.K., Rana G.S. et al. Infection with hepatitis A, B, delta, and human immunodeficiency viruses in children receiving cycled cancer chemotherapy. *J Med Virol*. 1992; 37 (2): 83-6.
22. Caselmann W.H., Alt M. Hepatitis C virus infection as a major risk factor for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1996; 24 (2 Suppl): 61-6.
23. Caruana J.A., Montes M., Camara D.S. et al. Functional and histopathologic changes in the liver during sepsis. *Surg Gynecol Obstet*. 1982; 154 (5): 653-6.
24. Keiser G., Schmid M., Ishak K.G. et al. Candidiasis of the liver following successful chemotherapy of acute myeloid leukemia (Fab type 6) and recovery with oral fluconazole therapy. *Schweiz Med Wochenschr*. 1996; 126(17): 713-7.
25. Samonis G, Bafaloukos D. Fungal infections in cancer patients: an escalating problem. *In Vivo*. 1992; 6(2):183-93. Review.
26. Takebe N., Yokoyama A., Akasaka Y. et al. Fatal herpes simplex hepatitis type 2 in a post-thymectomized adult. *Gastroenterol Jpn*. 1993; 28 (2): 304-11. Review.
27. Hayashi M., Takeyama K., Takayama J. et al. Severe herpes simplex virus hepatitis following autologous bone marrow transplantation: successful treatment with high dose intravenous acyclovir. *Jpn J Clin Oncol*. 1991; 21(5): 372-6.
28. Purtilo D.T., White R., Filipovich A. et al. Fulminant liver failure induced by adenovirus after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1985; 312(26): 1707-8.
29. Krashinsky F., Weise M., Illmer T. et al. Outcome and prognostic feature of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies // *Intensive Care Med*. 2002; Vol. 28: 1294-1300.



ОБЩЕРОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ
«МЕДИЦИНА ЗА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ»

ВСЕРОССИЙСКАЯ
ПОЛИТИЧЕСКАЯ ПАРТИЯ
«ЕДИНАЯ РОССИЯ»



IV Общероссийский Медицинский Форум

25 - 26 июня 2009 года

Здание Правительства Москвы
Новый Арбат, 36/9

10-11 сентября 2008 г.
24-25 сентября 2008 г.
8-9 сентября 2009 г.
29-30 октября 2009 г.
12-13 ноября 2009 г.
26-27 ноября 2009 г.

Сибирский ФО
Дальневосточный ФО
Уральский ФО
Северо-Западный ФО
Приволжский ФО
Южный ФО

Организаторы: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Общероссийское общественное движение «Медицина за качество жизни»
Всероссийская политическая партия «Единая Россия»

Под патронажем: Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации

Основная цель Форума

— консолидация представителей медицины, законодательной и исполнительной власти и структур гражданского общества, для внедрения в практическое здравоохранение оптимальных организационно-методических форм, методов и новых высших технологий, призванных улучшить качество жизни больных и инвалидов в свете модернизации здравоохранения.

Контактные телефоны оргкомитета в г. Москве:
(495) 229-87-78, 229-87-79 факс
www.moql.ru ; moql@mail.ru ; moql@moql.ru

Противоопухолевая эффективность панитумумаба – полностью гуманизированного моноклонального антитела к рецептору эпидермального фактора роста

Н.Н. СЕМЕНОВ

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

В настоящее время хорошо показано негативное значение для онкогенеза гиперэкспрессии на опухолевых клетках рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR, HER1, ErbB1). Гиперэкспрессия EGFR коррелирует с плохим прогнозом, быстрым ростом, дедифференцировкой опухолевых клеток путем блокирования апоптоза. Также гиперэкспрессия EGFR связана с усилением неангиогенеза (1).

В клинической практике используются как пероральные ингибиторы тирозинкиназы EGFR (Гефитиниб и Эрлотиниб), показавшие свою активность при немелкоклеточном раке легкого и поджелудочной железы, так и моноклональные антитела к внеклеточному домену рецептора (Панитумумаб и Цетуксимаб).

Панитумумаб – уникальный в своем роде биотехнологический препарат, который представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело к рецепто-

рам эпидермального фактора роста, относится к иммуноглобулинам G₂.

При проведении исследований I фазы (L. Weiner et al, 2008) (2) у 96 больных (41% – колоректальный рак, 22% – рак предстательной железы, 16% – рак почки, 15% – немелкоклеточный рак легкого, по 3% – рак поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, 1% – рак анального канала) оценены 3 дозовых режима панитумумаба: 2,5 мг/кг еженедельно, 6 мг/кг каждые 2 недели, 9 мг/кг каждые 3 недели. Максимально переносимая доза не была достигнута. При оценке эффективности через 8 недель установлено, что у больных колоректальным раком в 13% отмечен частичный эффект и у 23% – стабилизация. Основным побочным эффектом была дозозависимая сыпь. Не было зафиксировано образование антител к препарату и инфузионных реакций.

Также в 2009 году J.J. Stephenson et al. (3) были оценены у 86 больных 2 дозовых режима панитумумаба (6 мг/кг каждые 2 недели и 9 мг/кг

каждые 3 недели). Больным, получавшим 6 мг/кг, инфузии панитумумаба вводили 60 мин. или 60 мин. – первая инфузия, а последующие – 30 мин. Различий по частоте побочных эффектов и концентрации в сыворотке у больных, получавших различные дозы и время введения, установлено не было.

Не выявлено влияния на фармакокинетику панитумумаба пола, возраста, почечной и печеночной функции, интенсивности экспрессии EGFR на клетках опухоли.

При оценке всех результатов был рекомендован режим введения панитумумаба: 6 мг/кг каждые 2 недели в течение 60 мин. При дозе панитумумаба более 1000 мг время введения увеличивается до 90 мин. Премедикация не требуется.

С учетом того, что в исследованиях I фазы была показана активность панитумумаба у больных колоректальным раком, были продолжены исследования 2 и 3 фазы при этой нозологии.

J. Hecht et al. (4) оценили эффективность панитумумаба в монотерапии у 150 больных распространенным колоректальным раком, при прогрессировании после химиотерапии с использованием фторпиримидинов, Оксалиплатина и Иринотекана. При оценке эффективности отмечено, что у 4% был зафиксирован частичный эффект и у 32% – стабилизация болезни. Медиана времени до прогрессирования составила 2 месяца, у больных с частичным эффектом или стабилизацией – 6,1 мес. Медиана выживаемости 3,2 мес. и 18,2 мес. соответственно. Побочные эффекты

В 2009 году J.J. Stephenson et al. были оценены у 86 больных 2 дозовых режима панитумумаба (6 мг/кг каждые 2 недели и 9 мг/кг каждые 3 недели). Больным, получавшим 6 мг/кг, инфузии панитумумаба вводили 60 мин. или 60 мин. – первая инфузия, а последующие – 30 мин. Различий по частоте побочных эффектов и концентрации в сыворотке у больных, получавших различные дозы и время введения, установлено не было. Не выявлено влияния на фармакокинетику панитумумаба пола, возраста, почечной и печеночной функции, интенсивности экспрессии EGFR на клетках опухоли.

состояли в развитии кожной сыпи, диарее (III степень у 1 больного), 3 больных имели реакцию гиперчувствительности III степени.

В рандомизированное исследование, проведенное E. Van Cutsem et al. (5) (2007), было включено 463 больных с характеристиками, аналогичными предыдущему исследованию. Больные были рандомизированы на терапию панитумумабом 6 мг/кг, каждые 2 недели + BSC (best supportive care, лучшая поддерживающая терапия) или только на BSC. Больные, получавшие BSC, при прогрессировании могли далее получать панитумумаб.

При оценке эффективности было отмечено, что время до прогрессирования увеличивалось в 1,5 раза (с 8,5 недель до 13,8 недель соответственно), частичный эффект – у 10% против 0% соответственно. Контроль болезни (частичный эффект + стабилизация) составил 36%, медиана времени до прогрессирования у этих больных – 3,9 мес.

Медиана общей выживаемости не различалась, что объясняется проведением терапии панитумумабом после прогрессирования на BSC. Основными побочными эффектами являлись кожная сыпь, диарея и гипонатриемия (без клинических проявлений). Реакций гиперчувствительности III степени отмечено не было.

Полученные результаты послужили основанием для клинических рекомендаций в США и Европе по применению панитумумаба у больных распространенным колоректальным раком при неэффективности стандартной химиотерапии, включавшей фторпиримидины, Оксалиплатин и Иринотекан.

Далее J. Berlin et al. (6) оценили в рандомизированном исследовании эффективность панитумумаба в комбинации с химиотерапией Иринотекан/5-ФУ/ЛВ в I линии у 45 больных. Пациенты получали панитумумаб 2,5 мг/кг еженедельно + Иринотекан/5-ФУ/ЛВ в режиме IFL (5-ФУ болюс) или Иринотекан/5-ФУ/ЛВ в режиме FOLFIRI (длительные инфузии 5-ФУ).

При оценке эффективности оказалось, что режим применения

5-ФУ имел решающее значение. Несмотря на то, что различий в контроле болезни (полная, частичная ремиссии и стабилизация) не было отмечено (74% и 79%), медиана времени до прогрессирования и общей выживаемости различались значительно: 5,6 мес. против 10,9 мес. и 17 мес. против 22,5 мес. соответственно. Равным образом и побочные эффекты, в основном диарея III-IV степени, значимо чаще сопровождали режим Панитумумаб + IFL – 58% против 25% на фоне панитумумаб + FOLFIRI.

Неожиданные результаты были получены J.R. Hecht et al. (7) при исследовании активности панитумумаба в I линии лечения распространенного колоректального рака у 812 больных. Пациенты получали химиотерапию с включением Оксалиплатина или Иринотекана в сочетании с Бевацизумабом с или без панитумумаба 6 мг/кг каждые 2 недели.

При оценке не было получено статистически значимых различий по времени до прогрессирования (10,0 мес. против 11,4 мес. соответственно). Медиана выживаемости была меньше в группе, получавшей панитумумаб (19,4 мес. против 24,5 мес. соответственно). Также в группе больных получавших панитумумаб (Оксалиплатин-содержащие режимы) значимо усиливалась кожная токсичность (36% против 1%), диарея (24% против 13%). Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном клиническом эффекте сочетания двух биологических препаратов, хотя исследования в этом направлении (сочетание двух-трех таргетных препаратов, действующих на различные молекулярные мишени при разных типах опухолей) продолжают (8).

Интересной является возможность продолжения терапии панитумумабом после развития реакции гиперчувствительности на цетуксимаб. M. W. Saif et al. опубликовали данные о 3 пациентах с гиперчувствительностью к цетуксимабу на фоне стандартной премедикации ингибиторами H1-рецепторов (9). Все больные получали далее панитумумаб без премедикации и без

развития побочных эффектов, связанных с аллергией.

Высокая эффективность панитумумаба у больных диссеминированным колоректальным раком заставляет более тщательно подходить к отбору больных для лечения, оправдывая термин «препарат таргетной терапии».

Самым ранним признаком эффективности препаратов с анти-EGFR активностью были наблюдения, что степень выраженности кожной сыпи прямо коррелирует с эффектом проводимой терапии.

Эти наблюдения оказались справедливыми и по отношению к терапии панитумумабом. J. Berlin et al. обобщили результаты 5 исследований, в которых принимало участие в общей сложности 727 больных распространенным колоректальным раком, резистентным к фторпиримидинам, Иринотекану и Оксалиплатину (10). В оценку включались только больные, получившие лечение в течение месяца (2 инфузии каждые 2 недели или 4 инфузии еженедельно) и более. При оценке взаимосвязи было показано, что результаты лечения (общий эффект, время до прогрессирования и выживаемость) у больных, имевших проявления кожной токсичности II-IV степени, были более благоприятными, чем у больных с минимальными проявлениями этого вида токсичности.

Тем не менее эти наблюдения не дают веских оснований для отбора больных.

В настоящее время наиболее предсказательным для эффекта считается наличие мутаций гена KRAS, что предопределяет резистентность к антителам к EGFR. R.J. Amado et al. в работе, опубликованной в апреле 2008 г., прямо утверждает о необходимости определения мутации этого гена перед назначением панитумумаба (11). При оценке статуса гена KRAS у больных, получавших панитумумаб или BSC (n = 427), мутация гена была определена у 43% больных. Полная и частичная ремиссии были отмечены у 17% больных без мутации гена против 0% у больных с мутированным геном.

Результаты терапии панитумума-



Таблица 1. Эффективность панитумумаба в зависимости от наличия мутаций гена KRAS у больных распространенным колоректальным раком, резистентным к фторпиримидинам, Оксалиплатину и Иринотекану

Автор	n (нативный/ мутированный KRAS)	Эффект		Время до прогрессирования		Общая выживаемость	
		нативный KRAS (%)	мутированный KRAS (%)	нативный KRAS (мес.)	мутированный KRAS (мес.)	нативный KRAS (мес.)	мутированный KRAS (мес.)
Hecht et al. ¹⁴	171 (94:77)	8 (9)	0 (0)	15,0	7,1	13,5	7,3
Freeman et al. ¹⁵	59 (38:21)	6 (16)	0 (0)	16,2	7,4	10,7	5,6
Amado et al. ¹¹	208 (124:84)	21 (17)	0 (0)	12,3	7,4	8,1	4,9

бом в зависимости от статуса гена KRAS представлены в таблице 1, и они также показывают высокую предсказательную способность этого маркера.

С целью повысить предсказательную способность KRAS F. Di Nicolantonio et al. (12) оценили взаимосвязь между статусом BRAF – серин-тионинная киназа, являющейся основным эффектором KRAS, и самим KRAS. Ретроспективно были оценены 113 образцов опухолей большого распространенным колоректальным раком, получавшим Панитумумаб или Цетуксимаб. Мутации KRAS были обнаружены у 30% больных, и эти пациенты имели резистентность к анти-EGFR терапии. Среди больных с немутированным KRAS мутации BRAF V600E были определены у 13,9% больных. Было отмечено, что больные с немутированным KRAS и с мутацией BRAF V600E не отвечали на терапию и имели значимо меньшее время до прогрессирования ($p = 0,011$) и

общую выживаемость ($p < 0,0001$). Таким образом, совместное определение мутаций KRAS и BRAF позволяет значительно повысить эффективность терапии панитумумабом у больных распространенным колоректальным раком.

Показано, что выраженность экспрессии рецепторов EGFR, определенной иммуногистохимически, не коррелировала с эффективностью анти-EGFR антител. A. Sartore-Bianchi et al. (13) при анализе количества копий гена EGFR методом FISH показала зависимость эффекта ингибиторов EGFR от числа копий.

В заключение можно сказать, что терапия панитумумабом у больных распространенным колоректальным раком эффективна при развитии резистентности к химиотерапии. Вероятнее всего, комбинация панитумумаба с химиотерапией (в особенности в Иринотекан-содержащих режимах) повысит эффективность лечения этой группы больных в I и II линиях.

Целесообразность применения панитумумаба при других типах опухолей (плоскоклеточный рак в области головы и шеи, немелкоклеточный рак легкого, опухоли желудочно-кишечного тракта) будет изучена в дальнейших клинических исследованиях.

Хотя до настоящего времени не существует строгих регулятивных указаний, требующих определения статуса гена KRAS перед началом терапии панитумумабом, мы считаем, что прогностическая роль KRAS убедительно доказана и что препарат следует применять только у больных с диким типом гена KRAS.

В связи с тем, что панитумумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом, побочные эффекты, связанные с аллергическими реакциями, для него не характерны и встречаются менее чем в 1% случаев, в связи с чем не требуется предварительная премедикация. 

Литература

- J. Mendelson et al. The EGFR receptor family as targets for cancer therapy. *Onogene*. 2000; 19 : 6550-6565.
- L. Weiner et al. Dose and Schedule Study of Panitumumab Monotherapy in Patients with Advanced Solid Malignancies. *Clinical Cancer Research* 14, 502. January 15, 2008.
- J.J. Stephenson et al. An open-label clinical trial evaluating safety and pharmacokinetics of two dosing schedules of panitumumab in patients with solid tumors. *Clin Colorectal Cancer*, January 1, 2009; 8 (1): 29-37.
- J. Hecht et al Panitumumab antitumor activity in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing low (1-9%) or negative (< 1%) levels of epidermal growth factor receptor (EGFR). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, № 18S (June 20 Supplement), 2006: 3547.
- E. Van Cutsem et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 25, № 13 (May 1), 2007; pp. 1658-1664.
- J Berlin et al. Panitumumab with irinotecan/leucovorin/5-fluorouracil for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, March 1, 2007; 6 (6): 427-32.
- J.R. Hecht et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 27, № 5 (February 10), 2009; pp. 672-680.
- Tol J., Koopman M., Cats A. et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 563-72.
- Saif M.W. et al. Successful re-challenge with panitumumab in patients who developed hypersensitivity reactions to cetuximab: report of three cases and review of literature. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008.
- Berlin J. et al. Safety and efficacy of panitumumab monotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) – summary results across clinical studies. *ASCO 2007 Annual Meeting Proceedings*, Abstract 4134.
- Amado R.G., Wolf M., Peeters M. et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1626-1634.
- F. Di Nicolantonio et al. Wild-Type BRAF Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *J. Clin. Oncol.* Dec 2008; 26: 5705 – 5712.
- A. Sartore-Bianchi et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Copy Number and Clinical Outcome of Metastatic Colorectal Cancer Treated With Panitumumab. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 25, № 22 (August 1), 2007; pp. 3238-3245.
- Hecht J.R., Mitchell E.P., Baranda J. et al. Panitumumab (pmab) efficacy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with low or undetectable levels of epidermal growth factor receptor (EGFR): Final efficacy and KRAS analyses. Presented at the 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 25-28, 2008.
- Freeman D.J., Juan T., ReinerMet al. Association of K-ras mutational status and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer receiving panitumumab alone. *Clin Colorectal Cancer* 2008; 7: 184-190.

Календарь мероприятий на I полугодие 2009 года

25 МАРТА

Болезни уха, горла, носа

Руководитель: профессор **А.С. Лопатин**, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова; член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор **Г.З. Пискунов**, заведующий курсом оториноларингологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ.

26 МАРТА

Современные подходы к диагностике и лечению онкологических заболеваний

Руководитель: академик РАН и РАМН **М.И. Давыдов**, президент РАМН, главный онколог ГМУ УДП РФ, директор РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

28 АПРЕЛЯ

Современные аспекты аллергических заболеваний

Руководитель: профессор **Л.А. Горячкина**, главный аллерголог ГМУ УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии РМАПО Росздрава.

12 МАЯ

Заболевания органов малого таза – международная проблема (видеоконференция)

Руководитель: профессор **С.П. Даренков**, главный уролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой урологии РГМУ, профессор **Д.Ю. Пушкарь**, главный уролог МЗиСР РФ, заведующий кафедрой урологии МГМСУ.

20 МАЯ

Эпилепсия у детей: дифференциальная диагностика

Руководитель: профессор **А.С. Петрухин**, заведующий кафедрой нервных болезней педиатрического факультета РГМУ.

27 МАЯ

Сердечная недостаточность (Школа ВНОК)

Руководитель: профессор **С.Н.Терещенко**, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО МГМСУ, профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ.

3 ИЮНЯ

Современные проблемы эндокринологии в гинекологии

Руководитель: профессор **В.Н. Прилепская**, заместитель директора по научной работе НЦАГиП им. В.И. Кулакова Росмедтехнологий; профессор **В.П. Сметник**, руководитель отделения эндокринологической гинекологии НЦАГиП им. В.И. Кулакова, профессор **А.М. Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ.

17 ИЮНЯ

Химиотерапия: современный взгляд на проблему

Руководитель: профессор **В.Е. Ноников**, главный пульмонолог ГМУ УД Президента РФ, заведующий пульмонологическим отделением ФГУ ЦКБП УД Президента РФ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ РОЛЬ ТАКСОТЕРА В КЛИНИЧЕСКОЙ

18 ноября 2008 г. в рамках XII Российского онкологического конгресса состоялся симпозиум, посвященный терапии солидных опухолей, в частности лечению рака молочной железы, который является значимой причиной смерти женщин во всем мире. Этот симпозиум был организован компанией «Санофи-авентис», которая производит препарат Таксотер® для лечения онкологических больных, позволяющий значительно повысить их шансы на выживание и улучшить качество жизни. Специалисты имели возможность получить информацию о новых достижениях в терапии рака молочной железы и других видов злокачественных новообразований из докладов выдающихся российских и зарубежных ученых, задать вопросы и принять участие в дискуссии.



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАННИХ



В.Ф. Семиглазов, д.м.н., профессор НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, член-корреспондент РАМН

Говоря о лечении ранних форм рака молочной железы (РМЖ), следует уточнить, что наша аудитория к ранним формам относит опухоли не более 2 см без метастазов в регионарные лимфоузлы. В определении экспертов ВОЗ, к ранним относятся все операбельные формы рака, включая даже опухоли категории T1-4N0M0, T1-3N1M0, T1-2N2M0.

Существует несколько рекомендаций или указаний, как лечить ранние стадии РМЖ: Adjuvant online, указания Национального института здравоохранения и NCI США, рекомендации ESMO и, наконец, стандарты Сан-Галлена (Швейцария). Трудно ориентироваться, какой подход идеален для выбора лечения.

Известны различные классификации РМЖ: клиническая, молекулярная, иммуно-гистохимическая

(Burstein, 2007), биологическая классификация (Консенсус Сан-Галлена, 2007). Классификация Сан-Галлена выделяет 5 категорий опухолей: высоко эндокриночувствительные (ER+/PR+); недостаточно эндокриночувствительные (ER+/PR-); эндокриночувствительные (ER-/PR-); HER2neu+; HER2neu-. Высоко эндокринозависимые опухоли требуют применения только эндокринотерапии, при абсолютно нечувствительных к эндокринотерапии должна применяться химиотерапия или химиотерапия в сочетании с таргетной терапией. Вопросы локального лечения почти не обсуждаются в Сан-Галлене, но они очень важны. Эксперты подчеркивают, что по мере продвижения скрининга необходимо всячески внедрять органосохраняющее лечение с биопсией сиг-

СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ: ОНКОЛОГИИ

нальных лимфатических узлов, которое должно непременно сопровождаться послеоперационной лучевой терапией (указания ASCO, EUSOMA, основанные на данных Оксфордского метаанализа) с защитой органов грудной полости, сердца от ее побочных эффектов.

Самый главный вопрос конференций Сан-Галлена – системное лечение. Как ни странно, именно в этом вопросе и нет общего подхода, нет консенсуса. Мнения совпадают лишь в одном, что большинство схем должны включать прежде всего антрациклины и таксаны – доцетаксел (Таксотер®) – в схемах, где очень высок риск рецидива заболевания. Консенсус Сан-Галлена приводит четкое определение категорий риска (низкий, промежуточный, высокий риск) у больных с операбельными формами РМЖ. К высокому риску он относит наличие одиночных регионарных метастазов (1-3 вовлеченных лим-

фоузлов), наличие 4 и более пораженных лимфатических узлов, отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов и прежде всего уровень экспрессии или амплификации HER2neu.

циклины, добавляется еще 3% (11% в относительном исчислении). AC + таксаны дают еще 8% (17% в относительном исчислении). Таким образом, отсутствие адъювантного лечения, конечно, резко суживает возможность длительной выживаемости (15 лет и больше), а таксаны являются основой адъювантной терапии, чье преимущество не зависит от возраста и рецепторного статуса опухоли.

Другая конференция, посвященная РМЖ, проводится в Сан-Антонио (SABCS). Здесь обычно представляют крупные клинические испытания, но эта конференция не заканчивается таким документом – рекомендациями наилучшего лечения, как в Сан-Галлене. Слушателям самим надлежит делать выводы. Так, были представлены 7-летние результаты очень важного исследования (US Oncology 9735), которое было проведено в Америке, – сравнивалась схема Таксотер® + циклофосфамид (ТС) со схемой AC

20 тыс. пациентов, получавших или не получавших таксаны.

Исследование, касающееся доцетаксела (Таксотер®), BCIRG 001 – старое исследование. Каждый год на конференциях представляются его данные, потому что нет других исследований той же силы и величины. И с добавлением сроков наблюдения они становятся все более точными. Уже при наблюдении свыше 5 лет схема, включающая Таксотер® (ТАС), приводит к увеличению безрецидивной выживаемости, причем относительное снижение риска рецидива достигает 28%. И эта схема работает как при высокой экспрессии рецепторов стероидных гормонов, так и при отсутствии этой экспрессии. В меньшей степени эти отличия наблюдались при эндокриночувствительных, чем при рецепторнегативных опухолях.

Заключение другого исследования (PACS 01), в котором принимали участие и многие российские центры: отказываться от антрациклинов в схемах адъювантного лечения еще рано, схема антрациклины

СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(N = 1016: TC – 510, AC – 506). Учитывая кардиотоксический эффект антрациклинов, их исключали из лечения и заменяли на Таксотер®. Замена антрациклинов на Таксотер® привела к явному улучшению и увеличению безрецидивной выживаемости, случаи смерти от любых причин значительно реже были в группе, получавшей Таксотер®.

Общая выживаемость была выше даже у пациентов старше 65 лет, что очень важно, поскольку они – группа высокого риска по кардиотоксичности. Это находит подтверждение в других исследованиях, где результаты безотносительно стадии операбельного рака в группе получающих таксаны всегда выше, чем в классической группе AC. Оксфордский мета-анализ представляет те же результаты в пользу таксанов, оперируя не менее чем

+ Таксотер® дает наиболее высокую выживаемость. Франция и Бельгия – страны-разработчики этого проекта и другие страны в исследовании заменили три цикла стандартного лечения на три Таксотера в последовательном режиме (6FEC против 3FEC-3T). Результаты: меньше осложнений, резкое снижение рецидивов – на 18%, относительно низкая частота нейтропении, одновременно было показано явное улучшение общей и безрецидивной выживаемости.

Надеемся, что все противоречия и открытые вопросы как прогностической классификации, так и рекомендаций по адъювантному лечению РМЖ будут преодолены на следующей конференции в Сан-Галлене 11-14 марта, где мне поручена подготовка неоадъювантного лечения. 

РОЛЬ АНТРАЦИКЛИНОВ В ЛЕЧЕНИИ РАННИХ



Dr. Joseph Gligorov,
профессор Университета Пьера и Мари Кюри, Париж

В 2007 году в Сан-Галлене возникла идея выбора терапии в зависимости от статуса гормональных рецепторов и положительности или отрицательности HER2 статуса. Мы говорим о применении трастузумаба при гиперэкспрессии HER2. Но самое главное – это выбор химиотерапии. Если гормональные рецепторы отрицательные, мы должны давать химиотерапию. Если нужна химиотерапия, всегда ли нужны антрациклины? Если трудно давать антрациклины из-за их кардиотоксичности или каких-то других противопоказаний, есть ли у нас безопасная и эффективная альтернатива?

Посмотрим зарегистрированные схемы в качестве адъювантной терапии при ранних формах рака. Есть схемы и без антрациклинов, и они дают лучшие или не худшие результаты по сравнению со схемами, которые содержат антрациклины, например ТС (Таксотер и циклофосфан) и ТСН (Таксотер, карбоплатин и

трастузумаб).

История в области адъювантной терапии такова. Сначала итальянская школа внесла свой вклад – схемы CMF. Следующий шаг – это демонстрация того, как лучше применять антрациклины. Затем – сравнение схем, содержащих антрациклины, с другими группами, которые включали таксаны – доцетаксел и паклитаксел.

Посмотрим на результаты мета-анализа, которые были представлены более года назад в Оксфорде. Этот мета-анализ, представленный группой EBCTCG, показал – антрациклины оказались лучше, чем таксаны. Однако если посмотрим на результаты общей выживаемости и смертности от других причин, то увидим: есть таксаны – ситуация лучше.

Возникает вопрос: нужно давать таксаны сами по себе, либо же – таксаны с антрациклинами? И ответа мы не получим до тех пор, пока онкологическая группа не сравнит ТС и ТАС, а это исследование сейчас проводится в США.

Итак, каковы же проблемы с антрациклинами? Несколько лет назад, когда мы обсуждали дизайн последующих исследований, отмечалась токсичность антрациклинов – это кардиотоксичность и гематологическая токсичность, а также риск развития лейкоза и миелодисплазии.

Если мы сравним схемы с антрациклинами и без, то мы увидим 10% различия не в пользу антрациклинов с точки зрения развития сердечной недостаточности (исследование у больных 65-70 лет после операции по поводу местнораспространенного рака молочной железы). Это означает, что если у пациента есть проблемы с сердцем, или же больная чуть постарше, это становится ключевым моментом в выборе адъювантной химиотерапии.

Всегда ли нужны антрациклины в лечении рака молочной железы? Наверное, нет. Все зависит от типа рака. И если мы даем антрацикли-

ны, можем ли мы давать эти препараты так, чтобы безопасность и эффективность не пострадали?

Вернемся к консенсусу Сан-Галлена и посмотрим, что происходит, если решения о химиотерапии определяются гормональным статусом. В зависимости от того, положительный он или отрицательный, очень сложно понять, что нужно выбрать, поскольку результаты по эффективности химиотерапии различаются от группы к группе. Ранее в мета-анализе было показано, что влияние таксанов является более сильно выраженным при положительном гормональном статусе. Если мы даем доцетаксел в адъювантной схеме независимо от того, каков гормональный статус в опухоли, положительный или отрицательный, мы получаем такое же действие с точки зрения риска рецидива. Однако есть различия. При положительном гормональном статусе общая выживаемость через



СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

5 лет будет лучше по сравнению с теми, у кого статус отрицательный. Это означает, что абсолютный выигрыш будет другим. Однако если мы посмотрим на механизм действия доцетаксела, то отношение рисков показывает, что действие такое же, а вот прогноз у этих двух групп будет разным. В заключение я могу сказать, что ответ в большей степени зависит от возраста, но не от гормонального статуса.

Как мы можем оптимизировать адъювантную химиотерапию с меньшими объемами антрациклинов? Во-первых, мы можем уменьшить число циклов антрациклинов, как это показано в исследовании PACS01, и использовать другие схемы. Мы должны отметить, когда антрациклины заменяются доцетакселом, то выигрыш от новой схемы оказывается независимым для возраста с точки зрения общей выживаемости, но также и бессобытийной выживаемости или

выживаемости без признаков заболевания.

Кроме того, мы должны определить стратегию на основе результатов таких исследований по адъювантному использованию антрациклинов. Если HER2 является краеугольным камнем, то единственная стратегия, которую мы можем использовать, это трастузумаб. Но нет возможности оценить влияние химиотерапии, если мы обратимся к консенсусу Сан-Галлена.

Мы знаем о том, какую роль играют антрациклины у положительных по HER2 пациентов. Но, насколько мне известно, единственное исследование, которое проспективно оценивает роль доцетаксела, это BCIRG 001. Всегда наблюдается улучшение периода выживаемости без признаков заболевания, когда используются таксаны по сравнению со схемой FAC независимо от HER2neu статуса. Антрациклины, конечно, важны для положительных по HER2neu па-

циентов. Таксаны, включая доцетаксел, также играют большую роль. Как мы можем это объяснить? Одна из гипотез заключается в том, что рядом с геном HER2neu находится другой, который коамплицируется примерно у трети больных.

Итак, главный ответ для больных, положительных по HER2neu, – это использование трастузумаба, и нужно подумать, как можно без какого-либо риска провести эту адъювантную терапию без увеличения кардиотоксичности.

Если сейчас мы вернемся к гипотезе D. Slamon (исследование BCIRG 006), она заключалась в следующем: может быть, антрациклины приносят пользу только тем, у кого есть амплификация Торо IIa. При наличии HER2 позитивной опухоли независимо от того, есть ли амплификация Торо IIa (т.е. является ли пациент кандидатом на лечение антрациклинами) или нет, нужно назначать трастузумаб: даже если мы не включаем антрациклины в схему терапии с трастузумабом, мы получаем сходные результаты по безрецидивной выживаемости. Таким образом, самое главное для этой группы больных – давать таргетную терапию.

Есть ли у нас безопасная и эффективная альтернатива антрациклинам? Да. Всегда ли нужны антрациклины при адъювантной химиотерапии? Может быть, не всегда. Но, когда мы смотрим на всю историю адъювантных исследований, мы не должны забывать циклофосфамиды. Может быть, это ключевой игрок, который синергетически взаимодействует с таксанами, и, надеюсь, онкологическая группа, которая сравнивает эти схемы, даст нам убедительные результаты.

Итак, мы можем сказать, адъювантная схема лечения, содержащая доцетаксел, без антрациклинов показывает равную или же более высокую эффективность, по сравнению с антрациклин содержащими схемами. И таксаны – доцетаксел – являются краеугольным камнем комбинаций адъювантного лечения. 



ТАКСОТЕР В ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО



Э.К. Возный,
д.м.н., профессор

Сегодня у врача не меньше чем три десятка препаратов, которые можно использовать для лечения метастатического РМЖ (таргетные препараты, бисфосфонаты, препараты эндокринной и химиотерапии). В этой ситуации весьма важно ориентироваться на факторы, которые определяют выбор терапии: наличие или отсутствие предыдущей химиотерапии и время ее окончания; рецепторный статус, HER2 статус; VEGF, поражение висцеральных органов, возраст и общее состояние пациента, руководства по химиотерапии и пр.

Мы должны различать гормонозависимые и гормононечувствительные опухоли. Это разделение помогает нам, во-первых, планировать терапию. В зависимости от рецепторного статуса опухоли – это гормональная или

химиотерапия. Смена режимов эндокринной терапии позволяет нам долго удерживать больных в хорошем состоянии. Во-вторых, это отодвигает время назначения химиотерапии и, соответственно, ухудшения качества жизни.

Исследование M77001 (Marty et al, 2005) показывает, что при метастатическом РМЖ и HER2+ (IHC +++ и/или FISH) комбинация Таксотер + Герцептин обеспечивала более высокую частоту и длительность объективного эффекта (61% и 34% соответственно), чем при монотерапии Таксотером (пациентки при прогрессировании болезни на монотерапии Таксотером 100 мг/м² каждые 3 нед. 6 курсами могли переводиться на терапию Герцептином). Время до прогрессирования заболевания тоже примерно в 2 раза увеличивается (11,7 и 6, 1 мес. соответственно), общая выживаемость достоверно на 8 месяцев больше. При этом частота фебрильной нейтропении и хронической сердечной недостаточности в обеих группах примерно одинакова. Отдаленная выживаемость свидетельствует в пользу использования комбинации Таксотера с Герцептином. Причем увеличение эффективности происходит только в комбинации с доцетакселом (Таксотер). При непрямом сравнении с еще одним из таксанов – паклитакселем комбинация паклитаксел + трастузумаб (эффект 36-52%) (US Oncology) уступает эффективности комбинации доцетаксел + трастузумаб (эффект 61-73%) у больных с HER2+ диссеминированным РМЖ (BCIRG 007). И это происходит за счет синергизма действия препаратов. Было показано также, что одновременное применение химиотерапии и трастузумаба дает лучшие результаты, чем их последовательное введение.

Результаты исследования AVADO (главная цель – выживаемость без прогрессирования) показывают, что если берется доцетаксел (100 мг/м² каждые 3 нед. до

9 циклов) и плацебо, доцетаксел и бевацизумаб 7,5 мг/кг и доцетаксел и бевацизумаб 15 мг/кг, везде примерно одинаково отношение рисков, а однолетняя выживаемость с добавлением бевацизумаба в комбинации с доцетакселем увеличивается по сравнению с группой плацебо на 10%.

Следующий фактор, который позволяет нам определять выбор терапии – это поражение висцеральных органов. Это может быть единственный метастаз, поражение одного или многих органов. Пример исследования TAX 306 – сравнение режимов АТ (доксорубин 50 мг/м² + Таксотер 75 мг/м²) и АС (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²). Достоверно объективный эффект там, где использовались таксаны, в частности, доцетаксел (Таксотер) больше. Исследование TAX 303 демонстрирует объективный эффект у больных с плохим прогнозом – использование доцетаксела приводит к лучшему результату и при поражении печени и других внутренних органов.

Известно, что очень много зависит от самого больного, его общего состояния, сопутствующих заболеваний, от ранее проведенного лечения и вообще от настроения больного на лечение. Какие режимы доцетаксела у пожилых людей – 65-70 лет и старше? В основном еженедельные режимы были использованы у этих больных. Результат использования доцетаксела у пожилых людей, обремененных сопутствующими заболеваниями, – более 30% эффекта. На что жалуются эти больные во время терапии? Утомляемость была отмечена во всех исследованиях (Hainsworth, 2001; Massacesi, 2005; Masiano, 2005 и др).

С разнообразием появившихся вариантов терапии в практике в течение двух последних десятилетий было связано значительное улучшение выживаемости у пациентов. Выбор оптимальных препаратов неоднозначен. Многие годы

РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

использовались антрациклины, но у пациентов, получавших их в адъювантной терапии, следует помнить о риске развития кумулятивной кардиотоксичности. Таксаны часто используются в качестве первой линии терапии как эффективные препараты, особенно у пациентов, не получавших таксаны адъювантно. Задачей врача остается всегда соблюсти баланс между эффективностью и минимальной токсичностью. Общее правило таково – если выживаемость приблизительно одинакова, то необходимо выбирать режим с наименьшей токсичностью и чаще всего это будет именно последовательное назначение препаратов в монорежимах.

Исследования, посвященные сравнению одновременного использования доцетаксела и антрациклина и последовательного их применения (Cresta, 2004;

GEICAM-9903), показали примерно одинаковые результаты эффективности. Различия значимы только по показателю фебрильной нейтропении. При одновременном использовании – 22%, в последовательном режиме таксаны, а потом антрациклины – 7%, а в режиме антрациклина, затем таксаны – 0% ($p < 0,05$). Фебрильная нейтропения значительно чаще встречается в тех случаях, когда мы используем одновременно антрациклина и таксаны. И тогда что мы делаем? Мы используем колониестимулирующие факторы. Лечение удорожается. При последовательном использовании препаратов осложнений значительно меньше.

Во второй линии терапии метастатического РМЖ сравнили Таксотер и Доксорубин (TAX 303), Таксотер и Митомоцин + Винбластин (TAX 304), Таксотер и Паклитаксел

(TAX 311). И общий эффект, и время до прогрессирования, и общая выживаемость в пользу использования Таксотера. Общая выживаемость второй линии – 4 года, процент таких больных невелик (11%), но они проживают эти четыре года! Решение о прекращении или продолжении химиотерапии должно основываться на ответе пациента на предыдущие линии терапии, его общем статусе, предпочтении больного – мы не можем настаивать, если больной отказывается от лечения.

Проведение повторной биопсии очень важно, потому что HER2/neu-статус меняется в процессе терапии (у 11-25%) по сравнению с первичным статусом.

Резюмируя сказанное, легко сделать вывод о том, что Таксотер – один из наиболее эффективных препаратов в терапии РМЖ на всех этапах развития болезни. 



СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



О.Б. Карякин,
д.м.н., профессор

Гормонорезистентный рак предстательной железы (РПЖ) – это продолжающийся рост ПСА, определяемый серией измерений на фоне адекватной гормонотерапии и кастрационного уровня тестостерона. Это определение, данное в Рекомендациях Европейского общества урологов.

С 1985 года сделано 17 рандомизированных исследований по химиотерапии в лечении гормонорезистентного РПЖ, общим выводом которых служит общая частота ответа на химиотерапию, которая составила 4,5%. В 1993 году оценивалась эффективность 26 исследований, проведенных за период 1987-1991 гг. В этом обзоре общая частота ответа составила 8,7%, что также не много. Медиана выживаемости у пациентов – 6-15 месяцев. Митоксантрон впервые появился в наших схемах в 1996 году (Tannock et al.). В комбинации с преднизолоном в низких дозах у 30% умень-

шает болевой синдром, связанный с метастатическим поражением, но не улучшает выживаемость. Но все-таки это был первый из химиопрепаратов, который заставил урологов-онкологов прекратить топтаться на «переменах мест слагаемых» в гормонотерапии.

Исследования второй фазы комбинаций с доцетакселом впервые показали объективную регрессию измеряемых образований у больных гормонорезистентным РПЖ (TAX 327). Схема доцетаксел (Таксотер) 75 мг/м² 1 раз в 3 недели + преднизолон 10 мг/сут демонстрирует преимущество по сравнению со схемой митоксантрон + преднизолон как по безопасности и переносимости (увеличение выживаемости на 2,4 мес., снижение риска смерти на 24%), так и по уменьшению болевого синдрома и улучшению качества жизни пациентов. Медиана выживаемости составила почти 19 месяцев. Это был, конечно, значительный шаг вперед у этих тяжелых больных.

Выживаемость более 3 лет (обновленные результаты представлены в 2008 г. в Journal of Clinical Oncology) при режиме Таксотер 1 раз/3 нед. – 18-20%, это очень неплохие данные, Таксотер еженедельно – 16% и митоксантрон – 13%.

Исследование третьей фазы: сравнение схем Таксотер + эстрамустин и митоксантрон + преднизолон. Хотелось сравнить все-таки, не будет ли комбинация теоретически более подкупающая – доцетаксел + эстрамустин 280 мг 3 р/сут с первого по пятый дни. Базовой была взят

та прежняя схема митоксантрон 12 мг/м² каждые 3 нед. + преднизолон 10 мг/сут. Все-таки комбинация доцетаксела с преднизолоном оказалась более эффективной.

Итак, увеличение выживаемости, повышение качества жизни продемонстрированные в двух крупных рандомизированных исследованиях третьей фазы, делают доцетаксел золотым стандартом лечения гормонорезистентного РПЖ. Данное положение действительно подтверждается основными международными и локальными рекомендациями и руководствами. Комбинация доцетаксела с преднизолоном одобрена FDA в качестве стандарта лечения больных с гормонорезистентным РПЖ, в 2005 г. эта комбинация одобрена и в РФ.

Даже после радикального лечения у 30% наступает рецидив заболевания, и встает выбор о виде лекарственной терапии. У пациентов с метастатическим гормонорезистентным РПЖ, являющимися кандидатами для химиотерапии, доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели дает значительной выигрыш в выживаемости и является рекомендуемым лечением. У больных с симптоматическими костными метастазами только доцетаксел или митоксантрон с преднизолоном или гидрокортизоном являются возможной терапией выбора. Потенциальный выигрыш цитотоксической химиотерапии и ожидаемые побочные эффекты должны быть обсуждены с каждым больным индивидуально. 



Справиться оказалось
не так сложно. Спасибо.

Дорогой Доктор,
когда был поставлен диагноз «рак»,
сама мысль о химиотерапии
приводила меня в ужас.
Однако справиться с болезнью
оказалось не так сложно.

RU.DOC.07.10.03.

Каждое
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ
бесценно...

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.
www.sanofi-aventis.ru

С подробной информацией о препарате
можно ознакомиться в инструкции по применению.

 **ТАКСОТЕР**[®]
доцетаксел
Время жить

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

Гепатоцеллюлярный рак печени (ГЦР) является пятой по частоте встречаемости злокачественной опухолью в мире. До недавнего времени не существовало препаратов, которые были бы официально рекомендованы для лечения ГЦР. Результаты большого клинического исследования и регистрация сорафениба (Нексавар) в Европе и США для лечения ГЦР, изменение стандартов лечения ГЦР признаны ASCO одними из основных достижений. 18 ноября 2008 года в рамках XII Российского онкологического конгресса «Байер Шеринг Фарма» провела сателлитный симпозиум, посвященный современным подходам к диагностике и лечению ГЦР и первому и единственному системному препарату – Нексавару, значительно повышающему общую выживаемость при этом тяжелом заболевании.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Эпидемиология гепатоцеллюлярного рака (ГЦР): наибольшая частота ГЦР – это страны Юго-Восточной Азии, центральная Африка, средняя – европейские страны и Россия в том числе, низкая – Канада и Северная Америка.

Распространение ГЦР на территории нашей страны также различается. Если на Дальнем Востоке цифры могут достигать до 10 случаев на 100 тыс. населения, то в центральном регионе – около 4-5 случаев на 100 тыс. населения.

Неравномерность распространенности ГЦР объясняется различием основной причины ГЦР и распространенности этой основной причины. В Европе, Японии и США основными причинами ГЦР являют-

ся вирус гепатита С, алкоголь и вирус гепатита В. В Африке и странах Юго-Восточной Азии значительно преобладают инфицированные вирусом гепатита В по сравнению с вирусом гепатита С. И чем моложе возраст пика заболеваемости вирусным гепатитом, тем раньше регистрируется и пик заболеваемости ГЦР. Мы также можем ожидать, что в ближайшем будущем частота ГЦР будет повышаться, т.к. как раз начавшаяся в начале 90-х гг. прошлого века эпидемия вирусного гепатита в нашей стране спустя 15-25 лет будет давать свои плоды в развитии цирроза печени и ГЦР.

В развитых странах также играют роль в этиологии ГЦР алкоголь, афлотоксины и метаболические



М.И. Секачева, к.м.н., Москва

И ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

болезни, такие, как диабет и ожирение. Длительное использование андрогенов также повышает риск развития ГЦР. Кроме того, все факторы риска могут иметь синергический эффект и увеличивать частоту ГЦР при их суммации.

Основным фактором ГЦР является цирроз печени, около 70-80% случаев ГЦР фиксируется в последние годы на фоне этого заболевания.

Рак печени обычно развивается у пациентов в возрасте от 35 до 65 лет. Если пациенты инфицируются вирусными гепатитами в молодом возрасте, что часто бывает в странах Юго-Восточной Азии, где велика вероятность инфицирования и в детском возрасте, и во время родов, то и соответственно пик заболеваемости ГЦР приходится на более ранний возраст.

Цирроз печени является результатом хронической болезни печени, проходит в своем развитии через стадии воспаления и фиброза, причем для цирроза печени необходимо постоянное воздействие повреждающих факторов – присутствие вируса или постоянный прием алкоголя и т.д.

мышц и т.д., но для оценки тяжести цирроза имеют значение два симптома – печеночная энцефалопатия и наличие асцита.

Самой известной и наиболее широко употребляемой системой определения степени тяжести цирроза является система критериев Чайлда–Пью. Кроме двух клинических параметров в нее входят 3 лабораторных – общий билирубин, альбумин и МНО, или протромбиновый индекс, отражающий свертывание крови. Каждому из этих параметров, в зависимости от наличия изменений, присваивается балл, баллы суммируются, и по сумме баллов выставляется степень тяжести цирроза печени.

Одним из самых грозных осложнений декомпенсированного цирроза печени является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, что и является причиной 30% смертей при циррозе. Кровотечения случаются хотя бы однажды примерно у половины больных, 30% умирают при первом же кровотечении. У пациентов с компенсированным циррозом печени наиболее частым осложнением стал

рост путями, о которых мы еще услышим в докладах о применении сорафениба (Нексавар) и его воздействии.

Тема, которая очень близка российским гепатологам, – это алкогольный цирроз печени. Если в изолированном варианте воздействие алкоголя как фактор риска ГЦР ниже, чем вирусов гепатита В и уж тем более вируса гепатита С, то в сочетании вируса гепатита С и алкоголя вероятность развития ГЦР резко повышается.

В патогенезе ГЦР – воспаление, оксидантный стресс, изменения микроокружения, возможное воздействие мутагенных изменений сигнальных путей, пролиферация, потеря контроля роста. Все это приводит в конечном итоге к генетическим нарушениям и к развитию ГЦР.

Обсуждая факторы риска ГЦР, мы должны сразу же строить программу скрининга и наблюдения за этими больными. Пациенты из группы высокого риска, куда входят все больные циррозом печени, должны находиться под наблюдением. Наблюдение заключается в про-

РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Причины собственно цирроза печени различны: и аутоиммунный гепатит, и билиарный цирроз печени, и так называемый кардиологический, кардиальный цирроз печени на фоне правожелудочковой сердечной недостаточности, 10% так и не удается классифицировать – они становятся идиопатическими причинами, но в отношении ГЦР нас в первую очередь интересует вирусный, токсический, генетический и метаболический циррозы печени. Клиническая картина цирроза всем хорошо известна. Иногда этот диагноз ставится, что называется, от двери, как некоторые эпидемиологические патологии, по типичным сосудистым звездочкам, увеличению размеров живота, истощению

именно ГЦР. Все остальные осложнения, даже кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, значительно уступают по частоте.

Почему же ГЦР развивается именно у пациентов с циррозом печени? Происходит повреждение клеток токсинами, воспалениями, вирусами, что приводит к мутациям. Постоянно на фоне поврежденной ткани печени пролиферирует, что и повышает вероятность появления мутаций. Сами по себе вирусы могут оказывать мутагенный эффект. Вирус гепатита В может встраиваться в геном клетки хозяина и вследствие этой интеграции влиять на гены опухолевых супрессоров и взаимодействовать с мутагенными, стимулирующими

ведении УЗИ печени и выявлении очаговых изменений. Пока скрининговая программа не работает в реальной жизни, сложно оценить ее эффективность.

Итак, рост частоты вирусных гепатитов влечет за собой и рост частоты ГЦР. Основной фактор риска ГЦР – это цирроз печени. Пациенты с ГЦР требуют комплексного, мультидисциплинарного подхода, включающего наблюдение гепатолога, гастроэнтеролога, с учетом фоновой патологии печени. Возможные пути профилактики и ранней диагностики – вакцинация, своевременное проведение противовирусной терапии до развития цирроза печени и скрининговые исследования в группах риска. 

ОНКОХИРУРГИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД НА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК



О.Г. Скипенко, профессор, Москва

Основные методы лечения ГЦР представлены хирургическими технологиями – резекция печени, трансплантация, локальная деструкция, и нехирургическими методиками – трансартериальная химиоэмболизация, трансартериальная лучевая терапия, системная химиотерапия и просто лучевая терапия.

Пациентов, к которым можно применить хирургические методы с перспективой на хороший результат, не так много (опухоль до 5 см или 3 очага до 3 см и сохранная функция печени по Чайлду) – 30%. Говоря о резекционных вмешательствах как об основном хирургическом методе, необходимо учитывать функциональное состояние печени. В Европе чаще всего пользуются классификацией Чайлда, японские коллеги учитывают и бесспорно очень важный показатель объема печени (при болезни справа, объем, остающийся в левой доле печени как минимум должен быть в пределах 20%, у пациентов, получающих химиотерапию, плюс 10%). Все это является факторами прогноза при

выполнении резекционных вмешательств.

Гемотрансфузия ухудшает прогноз. Выполняя резекцию при хорошей функции печени, можно добиться 70%-й 5-летней выживаемости и даже 10-летней в пределах 35%. Наилучшие кандидаты для резекции – это солитарный очаг по классу А, отсутствие гипертонии и нормальный билирубин.

В отдаленном периоде есть два пика рецидивирования, а сам процент рецидивирования – от 50 до 80% в течение 2 лет. Возможно ли как-то помогать пациентам при рецидивном состоянии? По этому вопросу хирурги с химиотерапевтами нередко имеют разные точки зрения. Повторная операция возможна. И при соответствии критериев отбора, т.е. при первично-солитарной опухоли или рецидиве в виде солитарной опухоли, безрецидивный период не менее одного года.

Трансплантация печени – современный и правильный метод лечения. Достоинством ее является удаление опухоли, устранение фонового заболевания и ликвидация в радикальном смысле портальной гипертонии. Недостатками – общеизвестная проблема донорских органов, длительный период ожидания и назначение монотерапии в послеоперационном периоде. Используя миланские критерии и принимая во внимание и калифорнийские критерии, 5-летняя выживаемость достигает 90-97%.

Локальная деструкция – технология, очень широко обсуждаемая последнее десятилетие. Среди методов – введение этанола, радиочастотная абляция и микроволновая коагуляция. Радиочастотная абляция (А и В по Чайлду) дает медиану выживаемости 57 месяцев, 5-летняя выживаемость – 41%. Однако отмечена достоверная разница при абляции, когда имеет место со-

литарный очаг и множественные очаги.

Таким образом, локальная деструкция, трансартериальная химиоэмболизация, трансартериальная лучевая терапия, эндокринные препараты, системная химиотерапия – это мостик к трансплантации печени.

Выстраивая алгоритм лечения, важно, что при патогенетическом лечении 5-летняя выживаемость достигает 50-70%, при симптоматическом – однолетняя выживаемость всего 10%.

Тактика лечения ГЦР определяется не только стадией опухоли, но и степенью поражения печени, т.е. циррозом, радикальными методами лечения являются резекция печени, трансплантация печени. Тщательный отбор пациентов является залогом хороших отдаленных результатов. Радикальное лечение может быть проведено, к сожалению, у небольшой группы больных. В настоящее время общепринятых стандартов адьювантного и неоадьювантного лечения не существует.



СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Я остановлюсь на собственных данных и результатах лечения только нашей группы больных. На долю ГЦР приходится примерно 16% прооперированных больных (169 операций почти за 18 лет). Если раньше у нас было 3-4 операции в год, то за последний год мы оперировали уже 30 больных первичным раком печени. Частота рака печени у нас в стране растет, как и наши возможности лечения этих больных.

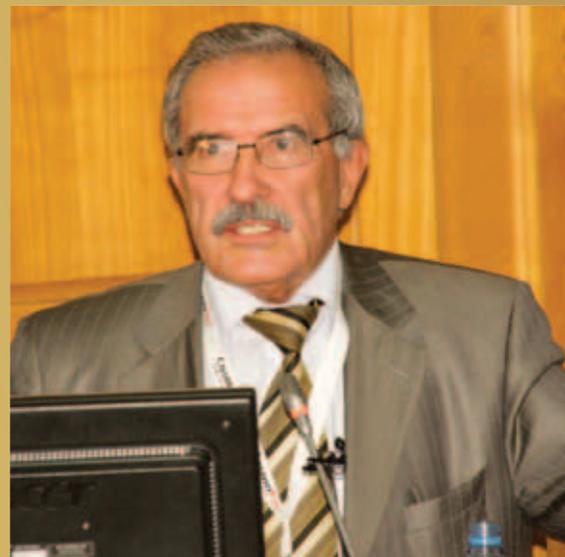
Факторы, которые определяют выбор тактики лечения при ГЦР – это наличие гепатитов и циррозов печени, состояние регионарных лимфоузлов, врастание опухоли в соседние структуры, наличие внепеченочного поражения, механическая желтуха, опухолевое поражение магистральных вен и, наконец, возникновение рецидива опухоли.

Мы говорим о том, что частота вирусных гепатитов растет и в связи с этим можно ожидать рост и ГЦР. Но пока у нас довольно большое число больных оперируется без гепатита, и есть возможность сделать им обширные резекции. Если нет цирроза, в этом случае резекция возмож-

на до удаления 70% объема печени, т.е. фактически можно удалить 6 сегментов печени, оставить 2, и не будет печеночной недостаточности. Больные с циррозом печени – очень тяжелый контингент. Но и при обширных резекциях мы всего в 20% случаев прибегаем к гемотрансфузиям. Есть данные, показывающие, что переливание крови способствует ухудшению отдаленных результатов. К сожалению, при наличии цирроза печени обширная резекция не всегда удается по понятным причинам, и приходится тогда делать экономную резекцию. Если имеются плохие функциональные показатели, мы прибегаем или к криовоздействию, или к термоабляции очагов. При наличии функциональных противопоказаний эти локальные методы воздействия довольно эффективны.

Одним из условий операций на печени является полное удаление всех внепеченочных поражений. Что касается повторных резекций печени, то это абсолютно показано. У нас на настоящий период сделано около ста повторных резекций печени в основном по поводу метастазов. 5-летняя выживаемость – 40% после повторных операций, т.е. она вполне сопоставима с теми данными, которые мы имеем при первичных операциях. Даже повторное удаление узлов ведет к тому, что 5-летняя выживаемость составляет 34%. Поэтому я призываю всех оперировать больных повторно.

10-летняя выживаемость у нас составила 34% при ГЦР. При размере опухоли до 5 см можно получить 70% 5-летней выживаемости, это вообще довольно хороший результат. При наличии доказанных метастазов в воротах печени 3-летняя выживаемость составила 50%. Но я думаю, что у нас вскоре появятся и 5-летние результаты. При химиотерапии, если бы этим больным было оказано, 5-летней выживаемости достичь было бы невозможно. В настоящее время проводится ис-



Ю.И. Патютко, профессор, Москва

следование об определении уровня экспрессии гепатоцеллюлярного ядерного фактора. Надеюсь, его результаты позволят составить новые представления о прогрессировании ГЦР. Этот генетический фактор – протектор опухоли. Российские ученые первыми в мире обратили на это внимание.

Тактика лечения ГЦР должна определяться целым рядом факторов. Во всех случаях предпочтение следует отдавать хирургическому методу лечения. При невозможности провести резекцию показаны локальные методы воздействия. При рецидивах заболевания также предпочтительна повторная резекция печени при условии возможности полного удаления как внутрипеченочных, так и внепеченочных поражений. При сопутствующих вирусных гепатитах целесообразна противовирусная терапия. И наконец, при ГЦР важным прогностическим фактором могут служить молекулярно-биологические маркеры. Необходимо дальнейшее изучение этой весьма важной проблемы для выработки практических рекомендаций. 



СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА



Г.Г. Кармазановский, профессор, Москва

Для проведения дифференциальной диагностики и сканирования опухолевых поражений мы должны использовать контрастные исследования. Одним из методов, который использует контрастные средства, является компьютерная томография (КТ) в различных модификациях, в том числе мультиспиральная компьютерная томография либо магнитно-резонансная томография (МРТ).

Когда нам важно понять, какого типа образование – доброкаче-

ственное или злокачественное, мы должны прежде всего ответить на вопрос, является ли это образование гиперваскулярным. Критерием гиперваскулярности является повышение плотности данного образования относительно окружающей паренхимы печени либо при КТ, либо при МРТ. Гемангиома – это значит ничего не делать, нодулярная гиперплазия – то же, аденома – динамическое наблюдение, а если у нас имеется проявление ГЦР – такого больного нужно либо наблюдать, либо лечить, и вот эта принципиальная грань часто зависит от лучевого диагноста, который принимает определенные решения. Только быстрое и качественное введение контрастного вещества позволяет провести такую дифференциальную диагностику.

Контрастные средства, которые используются при МРТ (когда речь идет о частых повторных исследованиях, естественно, стремятся не индексировать лучевую нагрузку на пациента), – это вещества на основе гадолиния и так называемые онкоспецифические контрастные вещества, т.е. гепатоцитотропные контрастные препараты, среди которых я бы хотел остановиться на гадоксетовой кислоте. Гадоксетовая кислота официально разрешена в Европе с 2005 года, в Америке до сих пор пока не применяется, а в России мы можем ее использовать с марта 2008 года.

Примовист (гадоксетовая кислота) Bayer Schering Pharma является самым интересным с точки зрения клиницистов. В чем суть? 50% введенной дозы выводится через экскрецию печеночными клетками, в то же время у Мультиханс – всего лишь 4% введенной дозы. Тесло-скан можно вводить только капельно, иначе будет болевой шок, больной плохо его переносит, и динамическую фазу исследования мы практически исключаем из такой процедуры. Поэтому все динамические характеристики возможно

получить в полноценном объеме только используя Примовист как препарат, который позволяет провести комплексное исследование. Как мы выявляем метастазы? При использовании гадоксетовой кислоты вы можете ввести контрастное вещество и спокойно отпустить больного на 2 часа, ввести это контрастное вещество не в отделении лучевой диагностики, а в палате. Мелкие метастазы лучше видны при использовании именно Примовиста. Чем больше злокачественная опухоль, тем больше артериальных сосудов мы в ней можем увидеть. Что трудно увидеть при КТ может быть лучше видно при МРТ – необходимо использовать не менее двух методов. Белок секретируется только злокачественными клетками, поэтому при аналогичных характеристиках контрастирования мы рекомендуем обратиться к его исследованию. Продолженный рост опухоли нуждается в мониторинге. Если мы используем опять же Примовист, то мы можем выявить мелкие очаги отсева от основного узла и определить вариант резектабельности.

Степень контрастирования ГЦР при использовании гадоксетовой кислоты зависит от дифференцированности опухоли – чем выше дифференцировка, тем больше накапливающееся контрастное вещество, другими словами, если мы знаем по динамической фазе, что это ГЦР, то по печеночной фазе накопления на 20-60-й минуте мы можем без гистологического исследования в какой-то мере определять степень дифференцированности самого рака. Резюме можно сделать следующее: препарат интересный, он позволяет проводить ряд принципиальных дифференциальных исследований, но пока не однозначно изучен, и если есть такая возможность в учреждениях, надо его широко использовать для того, чтобы накапливать собственно российский опыт. 



РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

ГЦР лучше лечить, чем не лечить, поскольку мы можем получить даже объективные эффекты. К сожалению, это реально не влияет на выживаемость и лучшим вариантом химиотерапии является доксорубицин. Вот и все, о чем можно было говорить до настоящего времени в России, о чем и я сам говорил на предыдущих конференциях.

Попытки проведения системной химиотерапии у очень небольшого круга пациентов возможны, и можно рассчитывать на объективный эффект, может быть, даже с учетом возможности в последующем проведении оперативного вмешательства. Почему можно в настоящее время говорить с большей уверенностью о каких-то перспективах лекарственного лечения? В России появился препарат сорафениб (Нексавар).

Коротко остановлюсь на результатах рандомизированного исследования III фазы SHARP, которое было направлено на выяснение возможности лекарственного лечения первичного рака печени с помощью сорафениба. Лечение Нексаваром статистически достоверно увеличивало период общей выживаемости у больных ГКЦ по сравнению с плацебо на 44%. Медиана общей выживаемости составила 10,7 мес. в группе сорафениба против 7,9 мес. в группе плацебо. Вот так выглядят кривые времени до прогрессирования: – 24 недели, тогда как для плацебо 12,3 недели. Частота серьезных нежелательных явлений была одинакова в группах сорафениба и плацебо – 52% и 54% соответственно.

Гепатит С – несколько иная ситуация для больных ГЦР, у них как правило активизирован высокий уровень экспрессии белков, относящихся к сигнальному пути развития рака, именно поэтому у них можно рассчитывать на большую эффективность сорафениба. Что в общем-то и получилось: у больных с гепатитом С как предрасполагаю-

щим фактором выживаемость оказалась выше.

Нексавар – пероральный препарат, что делает его удобным для применения. Максимально эффективной дозой является 800 мг/сут., принятые в 2 приема. Говоря о профиле токсичности, нельзя не упомянуть о возможных побочных эффектах. Как правило, наши пациенты, особенно пожилые, имеют целый букет сопутствующих заболеваний. В рамках исследования был проведен отдельный анализ у больных компрометированной функцией печени, т.е. с признаками гапатоза, холестаза. В этих группах так или иначе есть преимущество сорафениба в сравнении с плацебо. То есть их можно лечить, но гораздо более аккуратно, и при проявлении признаков токсичности очень важно вовремя перейти на уменьшенную дозу сорафениба. Признаки ранней токсичности в виде кожной сыпи самостоятельно проходят без reductions дозы спустя очень небольшой промежуток времени.

Сейчас у нас есть единственный препарат – Нексавар, новый мультикиназный ингибитор, который дает пациентам значительное увеличение продолжительности жизни. Ничего другого, к сожалению, нет. Ни доксорубицин, ни другие цитостатики не показали способности увеличивать выживаемость больных ГЦР. В России Нексавар зарегистрирован для лечения гепатоцеллюлярной



В.В. Бредер, к.м.н., Москва

карциномы в октябре 2008 г. Этот препарат нацелен как на опухолевые клетки, так и на сосудистую сеть опухоли. Нексавар – это первая системная терапия при ГЦР, достоверно увеличивающая выживаемость больных. Это новый стандарт системного лечения больных ГЦР. Насколько я знаю, хирурги всегда с некоторым пессимизмом воспринимают лекарственные возможности, однако потом активно включаются в комбинированное лечение. И я полагаю, что и в этой ситуации именно комбинированный подход к лечению ГЦР будет наиболее успешным, на что я надеюсь. 



Тамара Сиротская: «Онкологические



Об особенностях системы оказания онкологической помощи населению Курганской области, о достижениях и проблемах зауральских онкологов региональному корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии» Екатерине Саламандра рассказала главный внештатный онколог Курганской области и главный врач Курганского областного онкологического диспансера Тамара Ивановна Сиротская.

Тамара Ивановна, какова ситуация с онкозаболеваемостью в нашем регионе?

В Курганской области, как и в других регионах РФ, отмечается тенденция к росту заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. Пятнадцать лет назад наша область лидировала среди российских регионов по онкозаболеваемости, сегодня Зауралье занимает 21-е место по стране. Однако несмотря на рост количества заболеваний в области значительно возрос показатель выживаемости больных: более половины заболевших излечиваются, и после пяти лет остаются здоровыми и трудоспособными. Таким образом, можно говорить о том, что онкологические заболевания перестали быть фатальными. В целом наблюдается как

положительная, так и отрицательная динамика показателей онкологической службы. С одной стороны, заболеваемость из расчета на сто тысяч населения увеличивается, как и повсюду в нашей стране. Статистика неутешительна, свою роль здесь играет напряженная демографическая ситуация в регионе: если с рождаемостью намечаются какие-то положительные сдвиги, то процент смертности в Курганской области остается довольно высоким и пока, к сожалению, превышает рождаемость. Зауралье является одним из тех регионов, где высок уровень пожилого населения: 30% живущих в нашей области – это люди пожилого возраста. Вне всякого сомнения, в онкологии это играет огромную роль и не может не влиять на показатели заболеваемости и смертности. Средний возраст заболевших – 64-65 лет, и «пик» злокачественных новообразований приходится как раз на них. При этом обратить внимание следует на тот факт, что на возраст 70 лет и старше приходится 40% всех зарегистрированных больных со злокачественными опухолями. Именно среди этой возрастной категории высок процент смертности: как известно, людям пожилым радикальные методы лечения зачастую противопоказаны из-за сердечных патологий и многих других факторов. Напротив, если говорить о за-

болеваемости последних лет, то в абсолютных числах она уменьшается – в среднем на 15 человек ежегодно. Показатель все время увеличивается лишь за счет уменьшения общего числа населения области. Приведу пример: по РФ темпы показателей увеличения числа больных на сто тысяч населения меньше, чем по Курганской области. Однако в абсолютных числах по заболеваемости за десять лет наша область «выросла» лишь на 5,7%, в то время как вся Российская Федерация – на 20%. Если брать работающее население, то показатели смертности в Зауралье следующие: 105 человек на 100 тысяч населения. При этом по всей России показатели выше – 114 человек на 100 тысяч.

Вопреки распространенному сегодня мнению, рак не «молодеет»?

Как я уже отметила, средний возраст заболевших остается прежним – 64-65 лет. Правда, отмечается тенденция к омоложению рака шейки матки у женщин. Связано это со многими факторами, в том числе и с ранним началом сексуальной жизни, которое сегодня нередко происходит в 12-14 лет, когда женский организм еще окончательно не сформировался. Это влечет за собой массу заболеваний в женской половой сфере, в том числе и рак. Сегодня многие знают, что одной из ведущих причин возникнове-

заболевания перестали быть фатальными»

ния рака шейки матки является вирус папилломы человека. В целях снижения на территории Зауралья онкологической патологии репродуктивной сферы, а также заболеваний, вызываемых вирусами папилломы человека, у нас ведется активная профилактическая работа.

В планах на будущее – специальная программа вакцинации от этого вируса девочек-подростков 13-14 лет. В некоторых российских регионах подобная программа уже реализуется, мы тоже работаем в этом направлении. Проблема пока состоит в том, что программа эта требует серьезных капиталовложений: вакцинация одной девочки стоит 12 тысяч рублей.

Существуют ли какие-то особенности онкозаболеваемости в Курганской области?

Если говорить о формах, то в нашем регионе высока заболеваемость раком легкого. Причем за последние пять лет рак легкого среди мужского населения нашей области не растет и даже имеет тенденцию к снижению, а незначительный рост заболеваемости отмечается, как ни печально, за счет женской половины населения. Главная причина кроется в злоупотреблении курением, ведь, как известно, женский организм более восприимчив к никотину, чем мужской. Особенностей заболеваемости среди других локализаций я выделить не могу.

Тамара Ивановна, насколько я знаю, за последние годы значительно улучшилась материально-техническая база областного онкодиспансера.

Благодаря высокотехнологичной помощи и стопроцентной обеспеченности современными высокоэффективными противоопухолевыми препаратами, у нас появилась возможность снижать

смертность и, прежде всего, одногодичную летальность. Только благодаря внедрению новых технологий лечения за последние десять лет мы снизили ее на 10%.

Речь идет в основном о высокодозной химиотерапии – внедрении новых технологий лечения лучевым методом. В 2006 году был приобретен и установлен новый аппарат – линейный ускоритель, который отличается от других гамма-триптических установок и успешно применяется в лечении онкобольных. С его помощью используются методы лучевой терапии, но без вредного воздействия традиционных гамма-аппаратов. Наши врачи очень любят на нем работать: он дает меньше осложнений на организм пациента, обеспечивая при этом более высокую эффективность.

Увеличилось количество паллиативных операций. Подобные операции, а также проводимые в послеоперационный период интенсивные курсы химиотерапии, повлияли на снижение одногодичной летальности в нашем регионе.

Построено новое здание – каньон, где смонтирован линейный ускоритель; там же установлен новый аппарат близкофокусной рентгенотерапии. Примерно в это же время приобретен и установлен рентгенодиагностический аппарат итальянского производства на три рабочих места. В 2006 году за счет средств бюджета был приобретен цифровой маммограф с маммотомом для ранней диагностики рака молочной железы. Рак молочной железы за последние годы стал очень агрессивен. Почти 43% таких больных были выявлены методом маммографии. Благодаря ранней выявляемости и возможности лечения современными противоопухолевыми и гормональными препаратами,

смертность от этого заболевания в нашей области стала значительно ниже.

В 2008 году мы приобрели передвижной палатный рентгенодиагностический аппарат итальянского производства, а также ультразвуковой аппарат экспертного класса «Philips». Кроме того, у нас появилось и менее крупное оборудование: хороший операционный стол, бестеневые лампы в операционной, шестиканальный электрокардиограф японского производства. В настоящее время уже подготовлено помещение и буквально на днях планируется монтаж компьютерного мультиспирального 16-срезового томографа «Philips». Обучение работе с новым томографом будет проходить сразу после его установки.

Как сегодня выглядит ситуация с обеспечением онкобольных необходимыми лекарственными препаратами?

Мы используем практически все лекарственные препараты, которые сегодня имеются в списке необходимых противоопухолевых препаратов. Здесь я с уверенностью могу говорить о доступности и стопроцентной обеспеченности. С 2005 года



Отделение лучевой диагностики, кабинет маммографии Курганского областного онкологического диспансера

наши больные не приобретают лекарственные препараты за свой счет. Все дорогостоящие препараты приобретаются благодаря средствам ОМС (речь идет о круглосуточных стационарах). Такая же стопроцентная обеспеченность наблюдается и в дневном стационаре на 30 коек, где больные проходят курсы химиотерапии.

Для амбулаторного лечения больных и поддерживающей химиотерапии противоопухолевые препараты приобретаются за счет местной льготы и местного бюджета, в пределах суммы 20 млн рублей.

С 2009 года наши финансовые возможности значительно возросли: для получения пациентами лекарственных препаратов по программе ДЛО выделена квота. Если в 2007 и 2008 годах ситуация оставляла желать лучшего, то в этом году на полгода выделена значительная для нас сумма в 40 млн рублей. Таким образом, можно уверенно говорить об улучшении ситуации с противоопухолевыми препаратами для поддерживающей терапии в амбулаторных условиях. Отмечу, что раз в месяц мы проводим анкетирование наших больных, узнаем о степени их информированности, качестве обслуживания, жалобах, пре-

тензиях, предложениях, а по его результатам осуществляем анализ работы каждого из подразделений и всего медицинского учреждения в целом.

Тамара Ивановна, в Зауралье, в отличие от соседних регионов, нет своего медицинского вуза. По этой причине наблюдается острый дефицит квалифицированных медицинских кадров. Отразилась ли общая ситуация в регионе на онкодиспансере?

Дефицит кадров присутствует, может быть, не такой существенный, как в других медучреждениях, но сама работа от этого пока не страдает. Постепенно мы укомплектовываем свой штат. В настоящее время три наших врача обучаются в ординатуре, вскоре учебу в ней начнет еще один врач (один из них рентгенолог, остальные – онкологи). Радиология у нас укомплектована полностью, хирургия – практически тоже. Конечно, время идет, кто-то стареет, уходит на пенсию, нужно готовить новые кадры. Но большого дефицита врачей я пока не ощущаю. А вот нехватка среднего и врачебного персонала лабораторной диагностики присутствует. Сегодня мы работаем над этим вопросом, и, надеюсь, в будущем ситуация улучшится.

Тамара Ивановна, вы четверть века возглавляете областной онкологический диспансер, имеете за плечами многолетнюю, с 1967 года, врачебную практику и огромный опыт хирурга-онколога. В чем, на ваш взгляд, особенности этого раздела медицины?

Быть онкологом – это что-то природное. На мой взгляд, «выучиться» на хорошего онколога нельзя. Это направление особое, сложное, но очень интересное и захватывает человека на всю жизнь. Онкологию не предают, ей не изменяют. Об этом говорит тот факт, что даже в сложные девятые годы никто из наших врачей – онкологов, хирургов, химиотерапевтов – не ушел работать в другую, более пре-

стижную и выгодную отрасль медицины. Рубль не должен быть доминантой в голове у врача, на первом месте всегда должно стоять качество работы.

В онкологии очень важен тесный контакт врача и пациента. Найдите время остановиться у постели больного, посмотреть ему в глаза, поговорить с ним по душам, все детально разъяснить. Будьте в курсе всех его проблем: чем он живет, в каких социальных условиях, одинок ли он. Я всегда говорю врачам: «Представьте, что вместо больного перед вами сидит ваша мама или кто-то из близких». Наша задача – убедить больного в том, что здесь работают профессионалы, и другой альтернативы, кроме операции и предлагаемого вида лечения, у него нет.

Как представлена психологическая помощь онкобольным, есть ли в штате диспансера психолог?

Психологи были и должны быть, тем более в таком учреждении, как онкодиспансер. Они нужны и врачам, и пациентам. К сожалению, на сегодняшний день штатного специалиста у нас нет. Мы принимали на работу двух психологов, но... тесного контакта с больными и серьезного воздействия у них не получилось. Онкология – это социальная проблема. Врач, который посвятил себя онкологии, сам по себе должен обладать всеми качествами психолога. Если больной поступает к нам сегодня в тревожном состоянии, то завтра оно исчезает. И в этом заслуга наших врачей, которые вселяют в человека надежду, спокойствие, уверенность в завтрашнем дне. Психологическая реабилитация у нас ведется, скорее, самими лечащими врачами: начинается она на уровне хирургов и заканчивается химиотерапевтами, которые тесно общаются с больными длительное время в послеоперационный период – от полугода и более и, без преувеличения, становятся для них близкими людьми. Зачастую хороший лечащий врач воздействует на больного



Пациентка пятилетняя Алина Лобанова, после операции проходит курс химиотерапии в Курганском областном онкологическом диспансере

намного больше и лучше, чем психолог. Хотя, если нам все же повезет с хорошим психологом, я непременно возьму его в штат.

Какие меры принимаются в Курганской области в отношении профилактики онкозаболеваний?

В этом направлении мы делаем очень много. Если говорить о профилактике и ранней диагностике, мы осуществляем подготовку врачей общей лечебной сети как Кургана, так и районов области. Ежегодно мы проводим четыре декадника (недельных семинара) для врачей города и области. Четыре раза в год наш медицинский совет выезжает в районы Зауралья, где я очень подробно объясняю врачам и фельдшерам, каким образом следует проводить профилактику онкозаболеваний по всем локализациям, начиная от рака кожи, заканчивая опухолью мочевого пузыря. Такая конференция обычно длится 2-3 часа. Кроме того, мы осуществляем, в среднем, 40 выездов за год в районы области: наши врачи в качестве кураторов выезжают туда для проведения консультативной и организационно-методической работы. На каждом уровне, в каждой больнице как в областном центре, так и в районах области проводятся лекции, ведется активная работа со СМИ. Так, совместно с Курганской гостелерадиокомпанией был запущен информационный телепроект, направленный на пропаганду здорового образа жизни, профилактику и раннюю диагностику злокачественных опухолей. С 2009 года Управление здравоохранения Курганской области запланировало комплексные выезды специалистов разных направлений в районы. Таким образом, в бригаде с главными специалистами нашей области в течение этого года я совершу 24 рабочих поездки в районы Зауралья. Вся профилактическая работа направлена на обучение медиков и повышение информиро-

ванности населения. Наши врачи пишут статьи в газеты, журналы как для специалистов, так и для широкого круга населения. Однажды прослушав мои лекции по местному радио, моя близкая подруга, тоже врач, бросила курить. Мелочь, казалось бы? Но для меня это очень важно.

Какое значение для профилактики онкозаболеваний имеет здоровый образ жизни и много ли, на ваш взгляд, зависит от самого человека?

Правильное питание и отказ от вредных привычек играют здесь огромную роль, ведь 65% возникновения злокачественных опухолей зависят от самого больного: курит ли он, какова его культура питания, много ли в его рационе растительной и свежей пищи, рыбы, фруктов, овощей. Если говорить о заболеваниях желудочно-кишечного тракта, то 85% причин возникновения онкологии – это нарушения питания. Что касается остальных локализаций, то в 35% случаях всему виной неправильное питание, в 30% – курение. Таким образом, хоть и не стопроцентно, но человек может себя обезопасить и предостеречь, только лишь правильно питаясь и отказавшись от вредных привычек. А если говорить о раке легкого, то в 90% случаев причиной его возникновения является именно курение. В целом следует говорить о важности первичной профилактики – здоровом образе жизни; необходимости вторичной – профосмотрах, выявлении предраковой патологии и своевременном лечении, и о третичной профилактике, когда речь идет о хирургическом или другом методе лечения предраковой патологии, которую вовремя обнаружили.

Возникает закономерный вопрос о том, каков уровень ранней диагностики онкозаболеваний в нашем регионе?

К сожалению, уровень ранней диагностики злокачественных



Кабинет рентгенодиагностики
Курганского областного онкологического диспансера

заболеваний в муниципальных учреждениях здравоохранения пока остается прежним. Недостаток в работе врачей муниципального звена, а также позднее выявление заболеваний не позволяют существенно улучшить ситуацию в регионе. Статистика говорит о том, что только в 35,1% случаях (по РФ – 44,7%) регистрируются заболевания в I-II стадиях, когда выживаемость больных значительно выше и существует намного больше возможностей провести радикальное лечение. Биологически, по своей структуре, онкология – очень сложное, серьезное и агрессивное заболевание, где не все и всегда зависит от врача-онколога. Если болезнь выявлена не вовремя, то нашей вины здесь нет. Очень важно, чтобы профилактикой онкозаболеваний занималась вся общая лечебная сеть, чтобы участки были укомплектованы врачами, а не фельдшерами. Наш потенциальный больной сталкивается прежде всего с



участковым терапевтом, 80-90% пациентов приходят именно к нему. От его знаний и профессионализма зависит то, в каком направлении человек будет обследован, не отправится ли он домой недообследованным, а также то, насколько своевременно он будет направлен в наше учреждение. Излеченность больных, направленных к нам на ранних стадиях, составляет 85-90%, а при некоторых локализациях – до 100%. Ну а на III-IV стадиях говорить об успешном лечении и хороших результатах трудно.

Тамара Ивановна, три года назад вы были на Всемирном конгрессе онкологов в США, в Атланте. Поделитесь, пожалуйста, вашими впечатлениями.

Я еще раз убедилась, что сегодня мы лечим больных в соответствии с европейскими стандартами и на лучшей технике. Большинство вопросов конгресса были посвящены лекарственной терапии в онкологии, и все те препараты, схемы лечения, которые обсуждались и предлагались там, у нас в то время уже были. А те немногие препараты, которых на тот момент не было, появились сразу после моей поездки. К сожалению, они очень дорогие, и сегодня мы не можем предоставить их всем пациентам, однако для больных, подлежа-

щих лечению по радикальной программе, мы все равно их приобретаем. Речь идет о лечении рака поджелудочной железы, мочевого пузыря, почки и некоторых других локализациях.

Мне было очень приятно, что наш уровень оказания помощи онкологическим больным не отстал от мирового, а наши результаты кардинально не отличаются от результатов в других странах несмотря на то, что возможностей там во многом больше, чем у нас. Это подтвердила и недавняя поездка делегации нашей области в Болгарию, где мне удалось посетить Национальный онкологический институт.

Примерно с 2005 года мы работаем по европейским стандартам оказания онкологической помощи больным, а наши федеральные стандарты сейчас практически аналогичны европейским. Приведу интересный пример. В диагностике и лечении рака молочной железы, как известно, есть несколько школ, которые немного отличаются своим подходом. Как врач я очень люблю работать с этой локализацией и всегда говорила, что если оставлю должность главного врача, буду работать маммологом. Каждый конкретный случай уникален, над историей болезни каждой пациентки нужно размышлять, и одинаковый подход здесь, конечно, неприемлем. У каждой женщины своя гормональная система, возраст, свое гистологическое исследование, свое количество метастатических лимфоузлов. В зависимости от всего этого, а также от расположения опухоли в молочной железе и особенностей ее роста, выбирается необходимая тактика лечения, решается, следует ли применять более агрессивную терапию, которая в таких случаях будет высокоэффективна. Суммировав это все и разработав свою методику лечения, через год или два я ознакомилась с только что вышедшими европейскими стандартами, которые полностью соответствовали моим выводам, моему мышлению. Конечно, это не могло не порадовать.

Подводя итоги нашего разговора, стоит отметить, что для успешной борьбы с онкозаболеваниями необходима не только первичная профилактика, но и более эффективная и качественная работа общей лечебной сети нашего региона?

Как заметила недавно начальник Управления здравоохранения Курганской области Елена Ивановна Скляр, каждый должен заниматься своим делом. Меня очень радует, что она правильно понимает наши проблемы. Онкологическая служба – это не только областная онкодиспансер, это работа общей лечебной сети. Должно существовать четкое разграничение: профилактика, ранняя диагностика, количество и качество профосмотров – на уровне лечебной сети, а методическое руководство, консультации, лечение – работа онкодиспансера.

Какие бы новые технологии мы ни внедряли, сколько бы возможностей лечения дорогостоящими и эффективными препаратами у нас ни было, сколько бы нового оборудования мы ни приобретали, все это будет малоэффективно, если общая лечебная сеть будет выявлять низкий процент больных с I-II стадией рака. Мы не сможем постоянно улучшать эти показатели. В прошлом году было выявлено 35% больных с I-II стадией, и на будущий год, скорее всего, будут те же цифры. Мы исчерпаем свои возможности, хороших результатов и улучшения не будет, все «застрянет» на одном уровне. Общая лечебная сеть должна работать вместе с нами. Речь идет не только о диспансеризации работающего населения, но и о работе с пожилыми людьми, которые после ухода на пенсию практически остаются «за бортом».

Основная задача – как можно раньше выявить болезнь: или в состоянии предрака, или в начальной стадии. А лечить наша онкологическая служба научилась. Все возможности для этого у нас есть. 



Отделение лучевой терапии Курганского областного онкологического диспансера, аппарат линейный ускоритель

ДЕРЖИМ КУРС НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ

 **ЛЕЙКОСТИМ**[®]
филграстим

Первый российский Г-КСФ

- Первый российский Г-КСФ – от субстанции до упаковки
- Производство по стандартам GMP
- Доказанные эффективность и безопасность
- Удобство применения: разнообразие дозировок и упаковок
- Уникальная дозировка 150 мкг для применения у детей
- Доступная цена
- Специальные программы для пациентов

Горячая линия 8 800 200 08 16

www.leucostim.ru

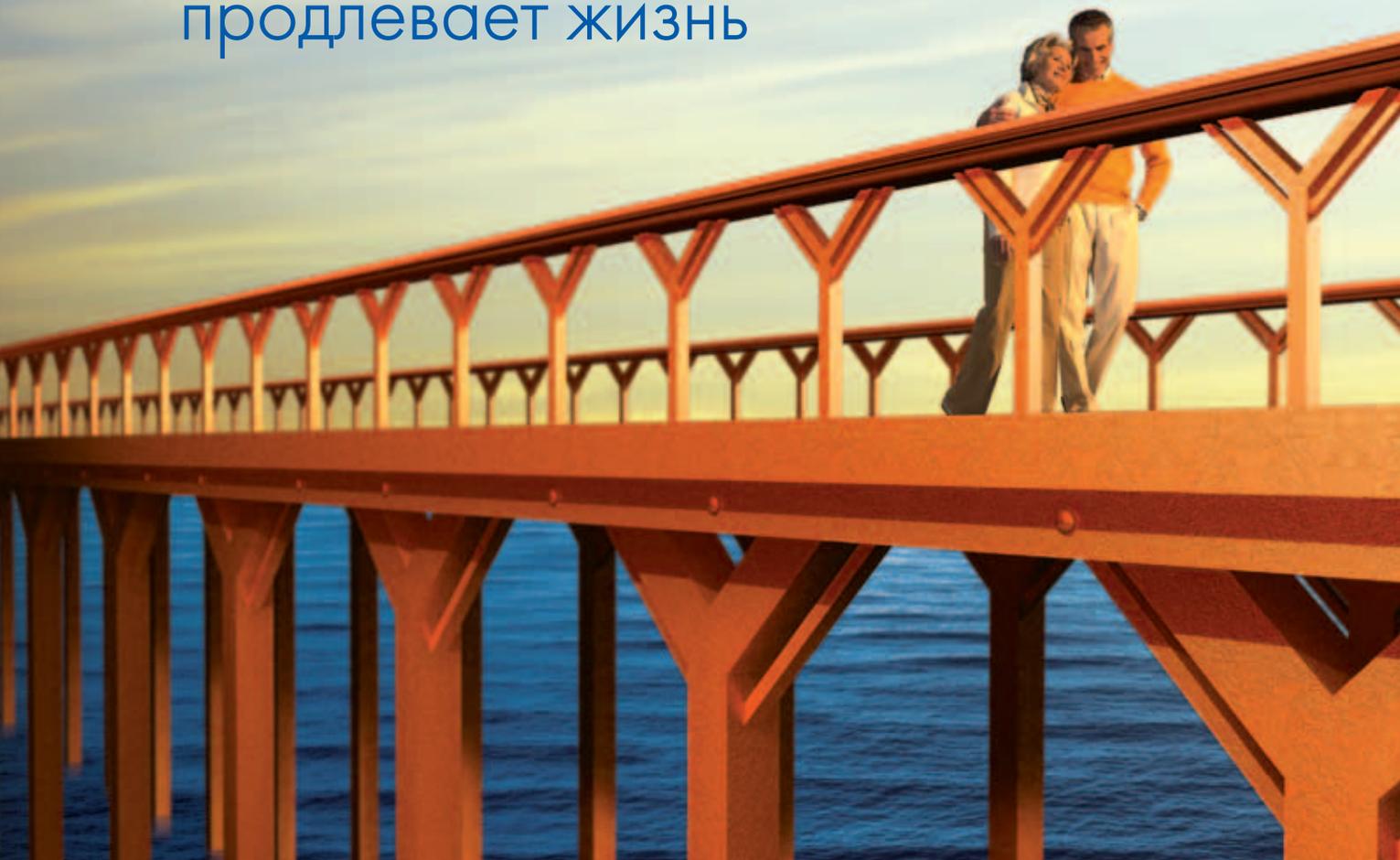


Регистрационный номер №ЛПС-02011 от 15.09.2006

 **Биокад**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ЭРБИТУКС®
ЦЕТУКСИМАБ

Блокируя рост опухоли,
продлевает жизнь



- > Первое моноклональное антитело IgG1, блокирующее рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)*
- > Значительно повышает эффективность современных стандартных схем всех линий терапии метастатического колоректального рака
- > Новый стандарт лечения рецидивирующего и/или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи

*EGFR-Epidermal Growth Factor Receptor (рецептор эпидермального фактора роста)

Представительство: Фармоникс Лимитед, Россия
129010, Москва, Грохольский пер., д.13, стр.2 Тел./факс: (495) 234 20 93

 **MERCK**
SERONO