

ФОНД ПОДДЕРЖКИ ПРОТИВОРАКОВЫХ
ОРГАНИЗАЦИЙ РОССИИ
«ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ОНКОЛОГИЯ

сегодня
www.netoncology.ru

№ 5 (8) 2014

Невидимый рубеж

История движется по спирали, и хирургия рака молочной железы (РМЖ) тоже вернулась на позиции, у которых стояла еще полтора столетия назад. Во всем мире онкологи вновь двигаются от идеи «холстедавского» радикализма обратно – к самым границам опухоли. Однако где следует остановиться, каждый решал сам до тех пор, пока в марте 2014 года Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology; ASCO) не выпустило новые клинические рекомендации, устанавливающие точные границы резекции опухоли у пациенток с инвазивной протоковой карциномой.

«Лучше меньше, да лучше»

«По мнению американских коллег в Северной Америке, Австралии и Канаде, не менее 95 % больных должны

Органосохраняющая хирургия не несет в себе никакого повышенного риска рецидива заболевания.

подвергаться органосохраняющему лечению, – говорит академик Владимир Федорович Семиглазов, руководитель отдела опухолей репродуктив-



Эксперты подвели черту в спорах о ширине края резекции

ной системы ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. – В этих странах почти 80 % больных, выявляемых в результате маммографического скрининга, имеют I стадию заболевания, максимум II. Даже если у женщины выявляют 2B стадию, ей все равно не рекомендуют радикальное лечение. По их мнению, для снижения стадии следует провести неoadъювантную терапию с последующим органосохраняющим лечением». Те же стандарты касаются и Европы.

«Мы считаем, что органосохраняющая хирургия не несет в себе никакого повышенного риска рецидива заболевания, – подтверждает Стефано Зуррида (Stefano Zurrida) из Европейского института онкологии. – Опасность возникновения рецидива после радикальной операции, в частности, мастэктомии по Холстеду, и органосохраняющей операции, такой, как квадрантэктомия по Веронези, приблизительно одинаковы».

Нужно сказать, что в этом году на ASCO сразу два общества обсуждали вопросы органосохраняющего лечения. Клинические рекомендации, разработанные Обществом хирургической онкологии (Society of Surgical Oncology; SSO) и Американским обществом радиационной онкологии (American Society for Radiation Oncology; ASTRO), гласят, что отсутствие красителя на поверхности

Продолжение на стр. 2 ▶

В номере:

Событие

Лучшие в «ЗдравоПисании»

В Казани наградили лучших журналистов, пишущих на тему онкологии ▶ **4**

Диагностика

Иммуногистохимия: ключевые риски

Специалисты рассказывают об узких местах и возможностях стандартизации метода ▶ **6**

Карьера

Управление по-канадски

Какие из зарубежных ноу-хау заслуживают внедрения ▶ **8**

Междисциплинарный подход

Онкофертильность: право на надежду

Мировые эксперты о возможностях и ограничениях репродуктивных технологий ▶ **10**

Образование

Инженерное искусство хирурга



Жак Мареско (Jacques Marescaux)
Президент институтов IRCAD и EITS в Страсбурге

Жак Мареско, основатель и президент институтов IRCAD (Institute for Research on Cancers of the Digestive Tract) и EITS (European Institute of Telesurgery) в Страсбурге, разработал инновационный подход к развитию хирургии. Идеи Ж. Мареско, опыт IRCAD и EITS теперь будут приоритетно реализовываться во всех крупных хирургических центрах Франции.

О своем подходе и своих институтах профессор Ж. Мареско рассказал нам во время сентябрьского визита в Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина.

История IRCAD

– Идея создания института пришла мне в голову чуть более двадцати лет назад, когда я, будучи хирургом, принимал участие в научно-исследовательских проектах. В то время упор делался на фундаментальную науку, и мало кто в академических кругах придавал значение новым медицинским технологиям. Было ощущение, что стремительно растущая индустрия, которая могла сыграть огромную роль в качественном улучшении хирургической практики, существовала отдельно и от самих хирургов, и от науки. Взаимной передачи ноу-хау, технологического трансфера между этими группами не было. Только избранные специалисты имели возможность развивать навыки использования новых медицинских технологий. Еще более нелогичным мне казалось, что коллективный опыт медиков – то-

же быстро развивавшийся – не в полной мере учитывался индустрией. Для этого просто не существовало системы. Да и индивидуальные – порой гениальные – идеи и разработки хирургов-новаторов не находили технологической поддержки. Все это подвигло меня на создание некоммерческого фонда развития хирургии. Его задача – способствовать интеграции медицинской науки и медицинских технологий. Важнейшим компонентом системы должен был стать тренинг хирургов на базе специально созданного института (IRCAD). Это привлекает новых специалистов в процесс технологического трансфера, увеличивает его эффективность. Двадцать лет спустя мы с уверенностью можем говорить, что проект удался.

– Правительство Франции высоко оценило достижения вашего

Продолжение на стр. 4 ▶

Диагностика

Альтернативная биопсия

На прошедшем в Мадриде конгрессе ESMO 2014 его участники обсудили потенциал неинвазивной диагностики и существующие ограничения метода. По мнению экспертов, жидкая биопсия имеет впечатляющие перспективы использования в клинической практике. Однако большая часть методик не валидирована, хотя и успешно показала себя в лабораторных исследованиях.

У традиционной тканевой биопсии есть ряд ограничений. Она чревата инфекционными осложнениями, а при многих локализациях опухоли взять материал можно только при операции. Жидкая биопсия – поиск циркулирующих в крови опухолевых клеток (ЦОК) и ДНК (цДНК) – попытка обойти эти трудности. Пока что исследователи заняты сбором данных о том, насколько «выловленные» клетки и гены позволяют судить о прогнозе заболевания и оценивать ответ

на лечение. К тому же сегодня даже среди специалистов нет общего мнения, какие конкретно методики мы можем объединить под названием «жидкая биопсия».

Преодолеть гетерогенность



Джузеппе Куригьяно (Giuseppe Curigliano)
Глава отделения Европейского института онкологии, Милан, Италия

giuseppe.curigliano@ieo.it

Тканевая биопсия, как и любой инвазивный метод диагностики, чревата осложнениями. Кроме того,

Продолжение на стр. 7 ▶

От редактора



И.Г. Русаков
Д.м.н., проф.,
президент фонда
«Вместе против
рака», вице-президент
РООУ, зам. главного
врача по онкологической
помощи
ГКБ № 57

igorrusakov@mail.ru

Уважаемые коллеги!

В этом номере газеты мы постарались осветить как основные темы крупнейших онкологических форумов – конгрессов ESMO и ASCO, так и проблемы приложения мирового опыта к практике российских клиницистов.

В мировой онкоматологии все отчетливее видна тенденция перехода к органосохраняющим операциям, в связи с чем активнее стали обсуждаться вопросы выбора адекватного края резекции. В центральном материале номера российские и зарубежные эксперты не только комментируют рекомендации американских профессиональных ассоциаций, но и делятся собственным опытом, приводят интересные клинические случаи. Надеюсь, что эта статья поможет практикующим хирургам в оценке степени необходимого радикализма при операциях по поводу рака молочной железы.

Интересной темой, которую активно обсуждали на прошедшем в конце сентября конгрессе ESMO, стала жидкая биопсия. Наши европейские коллеги считают, что этот неинвазивный метод диагностики не только позволяет контролировать течение заболевания, но и в перспективе может дать нам новые знания о функционировании опухолевых клеток.

Сейчас одним из основных диагностических инструментов в онкологии служит иммуногистохимическое исследование. В двух посвященных ему статьях наши эксперты рассуждают о распространенных ошибках, в которых могут быть повинны не только патоморфологи, но и клиницисты, а также о путях повышения точности метода. Материалом о ключевых рисках иммуногистохимии, подготовленным экспертом из компании «Рош-Диагностика», наша газета открывает новую постоянную рубрику. В рамках ее будут публиковаться статьи, отвечающие на самые насущные вопросы клинициста о сфере применения, возможностях и «подводных камнях» разных диагностических методов.

Заслуживают внимания и два интервью, посвященных повышению квалификации среди специалистов в сфере здравоохранения. Думаю, они ярко показывают нам, как важен обмен опытом и в сфере клинической работы, и в области управленческих решений. В заключение не могу не поздравить авторов газеты «Онкология сегодня», занявших весь «пьедестал почета» на конкурсе «ЗдравоПисание», проводившемся среди журналистов, пишущих на онкологические темы.

Невидимый рубеж

◀ Продолжение, начало на стр. 1

опухоли и есть адекватный край резекции для пациенток с инвазивным РМЖ. Это касается женщин с I или II стадией рака, однако при том условии, что впоследствии они подвергнутся облучению всей молочной железы.

Уже довольно давно известно, что при достаточной ширине резекции (10 мм и более) размер опухоли и степень гистологической злокачественности не влияют на риск развития местного рецидива (M.J. Silverstein). Однако исследователи все это время пытались определить, какой край можно считать негативным. Лиза Ньюмен (Lisa Newman) из Многопрофильного онкологического центра университета Мичигана в своем интервью агентству Reuters Health говорит, что много лет предполагаемые границы резекции колебались от одно-

го, двух, пяти и даже десяти миллиметров между опухолью и окружающими тканями, потому что общепризнанных стандартов все не было. Ширина хирургического края – это проблема, которую каждый решал для себя сам. «В результате в одном центре пациентке говорили, что ее операция прове-

дена успешно, а в другом – что она нуждается в повторном хирургическом вмешательстве», – говорит Лиза Ньюмен. Согласно ее исследованиям, почти четверть женщин подвергаются ре-эксцизии после органосохраняющей операции на молочной железе.

Все это привело к тому, что сразу два общества – SSO и ASTRO – изучили связь между шириной опухолевого края и риском рецидива РМЖ. Для этого они проанализировали данные 33 различных исследований, включающих в общей сложности более 28 тыс. клинических случаев.

Эксперты Национального института онкологии США требуют, чтобы пациенты с «тесными краями» относились к высокой группе риска. А специалисты Американской корпорации рентгенологов говорят, что необходимости в ре-эксцизии нет.

Выяснилось, что широкий край резекции по сравнению с просто отсутствием красителя на опухоли не снижает риск рецидива заболевания. Если нет инвазии, это считается чистыми краями, и нет необходимости выполнять ре-эксцизию. Дальнейшее расширение размера краев до-

стоверно не снижает риск локального рецидива. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что отсутствие красителя на опухоли и есть тот самый стандарт адекватного хирургического края для инвазивного РМЖ, который в эру расцвета мультидисциплинарного подхода позволит снизить риск возникновения местного рецидива РМЖ, равно как и количество напрасных ре-эксцизий и финансовых затрат на здравоохранение. Мало того, это улучшит косметические результаты.

Конечно, с выходом новых клинических рекомендаций принимать решения стало проще. «Кажется, что врачи рады иметь более единообразный подход при выборе клинической тактики», – сказала Лиза Ньюмен в интервью агентству Reuters Health.

Эксперты ASCO, тем не менее, призывают к тщательному мониторингу результатов использования новых клинических рекомендаций. Помимо этого они подчеркивают необходимость проведения маммографии у пациенток с микрокальцикатами после секторальной резекции и отмечают, что эти руководства должны применяться гибко, поскольку только клиническое суждение продолжает играть главную роль в консультировании отдельных пациенток по вопросам целесообразности сохранения молочной железы и адекватности границ резекции.

«Всякий раз опытная команда патоморфологов должна проводить вместе с хирургами правильную оценку чистоты хирургических краев и давать общие рекомендации в зависимости от клинического запроса», – подтверждает В.Ф. Семиглазов.

«Успех органосохраняющей операции зависит не только от мастерства хирурга, – говорит Стефано Зуррида. – Успех, в том числе зависит от биологии опухоли и ее распространенности, протекания заболевания. Нередко опухоли небольших размеров имеют плохой прогноз. Очень важно уметь распознать эту тяжелую форму рака и назначить

Guidelines Summary

В: Сокращается ли риск локального рецидива при размере краев шире, чем отсутствие красителя на опухоли?

О: «Негативные» края (отсутствие красителя на опухоли) уменьшают риск местного рецидива РМЖ. Более широкие края значительно не снижают риск. В клинической практике не показаны операции с целью получить более широкие «негативные» хирургические края (уровень доказательности: мета-анализ и ретроспективные исследования).

В: Каково влияние эндокринотерапии, биологической таргетной терапии или химиотерапии на местный рецидив РМЖ? Если пациент не получает системную терапию, должны ли быть более широкие края резекции?

О: Все знают, что системная терапия сокращает риск локальных рецидивов. В редких случаях пациенты

не получают адьювантную системную терапию. При этом нет доказательств, что у этих пациентов необходимы более широкие хирургические края, чем просто отсутствие красителя на опухоли. Проведение химиотерапии не изменит ситуацию (уровень доказательности: многочисленные рандомизированные исследования и мета-анализ).

В: Требуется ли более широкое иссечение краев при биологически неблагоприятном подтипе опухоли (например, тройной негативный РМЖ)?

О: Нет, отступ края резекции не зависит от биологического подтипа опухоли (уровень доказательности: множественные ретроспективные исследования).

В: Следует ли принимать во внимание ширину хирургического края при расчете способов доставки лучевой терапии к молочной железе?

О: Нет, выбор метода лучевой терапии не зависит от ширины хирургического края (уровень доказательности: ретроспективные исследования).

В: Рекомендованы ли более широкие края у пациенток моложе 40 лет?

О: Молодой возраст (менее 40 лет) – это высокий фактор риска как местного рецидива после органосохраняющих операций, так и местного рецидива на грудной стенке после мастэктомии. Также он более часто ассоциируется с неблагоприятными биологическими и патоморфологическими особенностями. Однако доказательств, что увеличение ширины хирургических краев снижает риск локального рецидива у молодых пациенток, нет (уровень доказательности: вторичные данные проспективных рандомизированных и ретроспективных исследований).

Новости

Цитотоксические антитела

При выборе лечения HER2-положительного РМЖ появляется новая опция – препарат-конъюгат.

Трастузумаб эмтанзин (T-DM1) – нагруженное цитотоксическим препаратом антитело. Создатели препарата утверждают, что благодаря химическому связыванию (конъюгированию) цитотоксический препарат действует исключительно на клетки опухоли. Трастузумаб (препарат моноклональных антител) останавливает рост опухолевых клеток с рецепторами HER2/neu. Эмтанзин является производным майтанзина, который оказывает цитотоксическое действие, нарушая митоз опухолевой клетки. Вторая фаза рандомизированных клинических испытаний выявила большую эффективность препарата-конъюгата трастузумаба эмтанзина (T-DM1) в лечении метастатического

РМЖ по сравнению с комбинацией трастузумаб + доцетаксел. Средняя выживаемость без прогрессирования составила 9,8 и 8,8 мес. соответственно. Для определения эффективности химиотерапии измерялись уровни экспрессии HER2-ассоциированной иРНК. Обращает на себя внимание связь между уровнем иРНК до начала лечения и его эффективностью. Высокий уровень иРНК связан с более длительной выживаемостью без прогрессирования. В исследование включены 137 пациенток с HER2-положительным метастатическим РМЖ, ранее получавшие только гормональную терапию. Они распределены случайным образом в группы, которые получали трастузумаб эмтанзин (3,6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели) или трастузумаб и доцетаксел (6 мг/кг внутривенно

каждые 3 недели). Исходами считались прогрессия заболевания, развитие выраженных токсических побочных эффектов или завершение исследования.

По словам профессора кафедры госпитальной хирургии СПбГУ, д.м.н. Рашиды Вахидовны Орловой, проходящий сейчас III фазу клинических испытаний препарат расширит выбор вариантов лечения при назначении третьей линии химиотерапии при HER2-положительном РМЖ после достижения резистентности к цитостатикам и таргетным агентам. Согласно исследованиям, токсичность T-DM1 (конъюгат назначают в качестве монотерапии) ниже, чем у сочетания трастузумаба с химиотерапией.

Подготовил
Иван Блохин

Редакция

«Онкология сегодня»
№ 5 (8) 2014

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Руководитель проекта: Белова А.А.
anna.belova@abvpress.ru
Помощник руководителя проекта: Сухачева Е.Л.
sulacheva@abvpress.ru

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Русаков И.Г.
Зам. главного редактора: Каприн А.Д.
Шеф-редактор: Жуков Н.В.
Редактор: Камолов Б.Ш.

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

Дизайнер-верстальщик: Прокофьева Е.А.

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15
тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

Типография ООО «Тверская Городская Типография»
Заказ № 2454. Тираж 10 000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.

соответствующее лечение – химиотерапию, лучевую терапию. Усиливаем биологию и патоморфологов мы можем вовремя скорректировать тяжелый прогноз. Они способны обнаружить необходимые параметры. Обращать внимание нужно не только на рецепторы к эстрогену и прогестерону, но и на Ki-67 и другие маркеры».

Края близкие и далекие



А.Д. Зикиряхов-жаев Д.м.н., руководитель отделения онкологии, реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена»

azizz@mail.ru

После того, как опухоль удаляют с окружающими тканями, края сектора окрашивают специальными красителями, что отчетливо видно под микроскопом. В зависимости от того, что видит патоморфолог, края резекции описываются как «позитивные» (опухольные клетки обнаруживаются в краях резекции) или «негативные» (опухольные клетки не обнаруживаются в пределах 1 мм и менее от края опухоли). Существует еще понятие «близких» или «тесных» краев (промежуточная ситуация, когда опухоль находится в пределах одного миллиметра от краев или мень-

лей во главе с Meric F. et al. говорят о том, что при «позитивных» краях в 3,7 раза чаще развиваются отдаленные метастазы (по сравнению с «негативными») и в 3,9 раз увеличивается количество летальных исходов вследствие прогрессирования заболевания.

Существуют такие понятия, как маркировка и гистологический контроль краев резекции. Во-первых, препарат должен готовиться таким образом, чтобы морфолог видел края разрезов и края удаленной опухоли. Тогда он сможет ответить вам с точностью, достаточно ли хирург отступил от края опухоли. Во-вторых, края резекции в препарате необходимо размечать прошиванием или специальными красителями. Маркировка дает возможность точно знать, с какой именно стороны в молочной железе остались опухолевые изменения.

Важный вопрос – как должно проводиться патоморфологическое тестирование – срочно или планово. Свои недостатки и достоинства есть у каждого метода. Например, срочное исследование не дает возможности ответить на все поставленные вопросы за отведенное время (имеются ли опухолевые клетки во всех краях, которые вы промаркировали), но это относительная возможность выполнить безопасную в онкологическом плане операцию. А при тщательном и полном плановом патоморфологическом исследова-

К сожалению, пока нет консенсуса относительно тактики лечения пациенток с «тесными» краями. Например, эксперты Национального института онкологии в США (National Cancer Institute; NCI) требуют, чтобы такие пациентки относились к высокой группе риска, им настоятельно рекомендуют проводить повторное иссечение краев опухоли. А специалисты Американского колледжа радиологии (American College of Radiology; ACR) говорят, что необходимость в ре-эксцизии нет, если в крае резекции микроскопически определяется единичный фокус рака и нет распространенного внутрипротокового компонента.

Существует ряд факторов, которые следует учитывать при принятии решения о ре-эксцизии при «позитивных» и «тесных» краях резекции. Речь идет о локальном контроле, или же об эстетическом результате проведенной операции.

Сюда, в первую очередь, входят общие принципы, которые нужно учитывать: соотношение объема молочной железы и опухоли, индекс массы тела, размер молочной железы, инфекция, сопутствующая патология. Играет роль и само хирургическое лечение: иссечение кожи над образованием, направление и длина разрезов, объем перемещаемых тканей молочной железы, инфекция, количество повторных операций, объем и вид предшествующей операции, объем и вид предстоящей операции. И, конечно, следует учитывать последующую общую дозу облучения, дозу «буста» (лучевая терапия «на ложе») и технику (электронный, вид и продолжительность лучевой терапии.

Если ре-эксцизию по тем или иным причинам выполнить невозможно, лучевая терапия или «буст» (лучевая терапия «на ложе») при равных прочих могут быть альтернативой, но повторная операция по возможности все же должна быть проведена. Ре-эксцизия при позитивных краях строго рекомендована, если пациентка моложе 40 лет, если имеет место распространенная протоковая карцинома in situ (DCIS), лимфоангиолярная инвазия, отсутствует системная терапия, позитивны несколько краев резекции или данных о краях резекции нет вообще.

Помните, что пациенты, которым были проведены повторные операции до достижения «негативных» краев, имеют такой же прогноз, как и пациенты с изначально «чистыми» краями. Чистота краев резекций является главным показателем адекватности органосохраняющих операций. Однако, зачастую лучше провести классическую мастэктомию, чем неадекватную и не соответствующую онкологическим принципам органосохраняющую операцию.

Клинический случай



В.Ф. Семиглазов Д.м.н., проф., руководитель отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий, академик РАЕН, член-корреспондент РАМН

ssemiglavov@mail.ru

На ASCO в этом году были две сессии, посвященные проблеме органосохраняющего лечения и оценке хирургических краев. Были рассмотрены типичные случаи, с которыми встречаются врачи-маммологи при выполнении органосохраняющей хирургии.

Очень часто сочетаются инвазивный рак и DCIS. Например, на ASCO был рассмотрен случай, когда инвазивный рак и рак in situ находились в пределах 2 мм от окрашенного края». В том конкретном случае инвазивная карцинома инфильтрировала вокруг DCIS и в жировую ткань. При окончательном патоморфологическом исследовании был выявлен монофокальный опухолевый узел 0,8 см в диаметре на расстоянии 2 мм от окрашенного края препарата и обнаружено наличие атипической гиперплазии эпителия на расстоянии 1 мм от края. Края были расценены как «негативные», но близкие к опухоли. У нас это является частым показателем или для лучевой терапии, или для ре-эксцизии. Но здесь после дополнительной радиологии операционного препарата ширина краев была признана адекватной, не требующей повторного иссечения.

Был предложен и такой случай – инвазивная протоковая карцинома высокой степени злокачественности, ассоциированная с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией, распространяющаяся за пределы окрашенного края (Hunt, 2014). В окрашенном крае резекции была видна опухоль с лимфоцитарным инфильтратом. В таком случае очень трудно оценить, где здесь находятся лимфоциты и плазматциты, а где – опухолевые клетки. При такой картине, конечно, рекомендуется ре-эксцизия сомнительных краев.

Другой случай – инвазивная карцинома G3, ассоциирующая с солидной DCIS, III степени злокачественности с центральным некрозом (Hunt and Sahin, 2013). Наибольший диаметр инвазивной опухоли равнялся 2,5 см. Лимфоваскулярная инвазия не определялась. Расстояние от инвазивной опухоли до окрашенного края составляло менее 1,5 мм. Казалось бы, здесь опухоль тоже находится близко к окрашенному краю. Но нет инвазивных опухолевых клеток или рака in situ вблизи этого края. Нет показаний для повторного иссечения опухоли. Сами Hunt и Sahin впоследствии оценили предоперационные методы получения изображения (маммография, эхография), провели радиологию операционного материала, подтвердившие унифокальный рак, полностью иссеченный. Это говорит о крайне низкой вероятности обнаружения резидуальной опухоли.

Иное дело при протоковом раке, когда наблюдается несоответствие между клинически и маммографически определяемыми опухолями. Клинически опухоль 2,2 см, а на самом деле она 0,5 мм (Hunt and Sahin, 2014). К тому же, края резекции были расценены как «близкие» к опухоли. В этом случае, несмотря на столь маленький размер, выполняется ре-эксцизия, потому что трудно оценить фактическое распространение опухоли по протоку и существует высокая вероятность резидуальной опухоли.

Подготовили София Меньшикова, Надежда Маркевич

Пациентки, которым были проведены повторные операции до достижения «негативных» краев, имеют такой же прогноз, как и пациентки с изначально «чистыми» краями.

ше), когда хирургическая тактика остается на усмотрение врача. Какую роль играет исследование краев резекции и почему онкологи так обеспокоены этим вопросом? Дело в том, что риск локального рецидива после неоадьювантной системной химиотерапии и органосохраняющего лечения по данным von Minckwitz G., Semiglavov V. составляет до 2–3 % при чистых хирургических краях, 5–6 % при краях 1–2 мм и, наконец, до 25 %, если в крае обнаружены опухолевые клетки. А группа исследовате-

довании всего предоставленного материала есть вероятность повторной операции. В настоящее время края удаленного сектора рекомендуют исследовать с шести сторон: кожный и фасциальный край резекции, верхний и нижний, латеральный и медиальный. Есть публикации, где это исследование расширялось до девяти краев резекции: верхний и нижний, латеральный и медиальный, фасциальный, верхне-медиальный и латеральный; нижне-медиальный и латеральный (Stephen P. Povoski et al., 2009).

Advertisement for Afinitor (Everolimus) with text: 'Выход есть', 'АФИНИТОР® в комбинации с ингибитором ароматазы более чем в два раза увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с эндокринной терапией'. Includes image of a woman and child.

Advertisement for Zverolimus with text: 'Зверолимус входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов'. Includes Novartis logo and contact information.

Advertisement for Stefano Zurrida with text: 'Мнение эксперта', 'Стефано Зуррида (Stefano Zurrida) Директор Отделения диагностики и хирургии рака молочной железы Европейского института онкологии, Милан'. Includes Zurrida's portrait and text about breast cancer screening.

Инженерное искусство хирурга

◀ Продолжение, начало на стр. 1

института и проявило заинтересованность в том, чтобы внедрить Ваш подход по всей стране. Откуда такой интерес?

– Работа нашего центра многосторонняя, хотя цель одна – развитие хирургии как специальности. Деятельность центра напрямую связана с работой Университетской клинической больницы Страсбурга (CHU de Strasbourg) и очень актуальна для улучшения системы здравоохранения региона. Кроме того, мы тесно сотрудничаем с такими крупными производителями, как Karl

Мы убедились, что наша модель работает в странах с совершенно разными культурами и экономико-политическим климатом.

Storz и Covidien. Сегодня они проводят важнейшие научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы на базе нашего института. У нас сложилась команда экспертов, которая готовит и реализует программу тренингов по всем хирургическим специальностям для приезжающих со всего мира специалистов. Прозрачность работы, отсутствие технологических, органи-

зационных и политических преград к взаимодействию на всех уровнях дали толчок развитию экономики региона и росту его политического статуса. Наш опыт теперь пригодится в других регионах Франции, и мы надеемся, что его будут перенимать не только хирурги.

– Для многих хирургов IRCAD – это прежде всего возможность получить практические навыки в области малоинвазивной хирургии. Чем Ваш институт отличается от других тренинг-центров?

– У нас преподают более 500 экспертов со всего мира, имеющих и академические заслуги, и педа-

гогический опыт в области малоинвазивной хирургии. Они разделяют наше убеждение в том, что все заинтересованные специалисты должны иметь возможность перенимать опыт экспертов.

Тот факт, что образовательная работа находится в центре научно-исследовательской и опытно-конструкторской деятельности, гарантирует актуальность всех курсов. Боль-

шую роль играет техническая база: не только инструментарий малоинвазивной хирургии и оснащение операционных, но и аудиовизуальное оборудование аудиторий.

Успех всех наших проектов, в том числе и финансовый, позволил создать бесплатный видеоресурс www.websurg.com, на котором мы еженедельно публикуем около 50 образовательных видео. На сайте их уже более 5000. Этот формат позволяет нам расширить аудиторию и сделать доступ к экспертной базе знаний еще более свободным. Сегодня у сайта более 250 тыс. подписчиков. С переводом его на русский язык, который берет на себя российская организация «Медицина Сегодня», мы сделаем еще один важный шаг к выполнению нашей миссии.

– В чем секрет успеха этих начинаний?

– Несмотря на кажущуюся сложность наших проектов, мы стремимся к простоте решений и к прозрачности управления. Результаты нашей работы востребованы и применимы во всем мире, поскольку мы решаем универсальные задачи. Именно поэтому в 2008 и 2011 гг. в Бразилии и на Тайване открылись



Жак Мареско (2-й слева) встретился со специалистами РОНЦ им. Н.Н. Блохина

региональные филиалы IRCAD. И мы убедились, что наша модель работает в странах с совершенно разными культурами и экономико-политическим климатом.

– Чего можно ожидать от института IRCAD в будущем?

– Одно точно – мы не перестанем развиваться. О ближайшем же будущем можно говорить более конкретно. В настоящий момент мы полным ходом развиваем несколько крупных проектов.

Совсем недавно, например, мы открыли центр Biocluster. Основная

задача – привлечение амбициозных стартапов, которые будут разрабатывать новые инженерные решения для применения в хирургии. Пока проект на стадии организации, но мы уверены, что в будущем эта мобильная и креативная микроиндустрия позволит хирургам не просто участвовать в технологическом трансфере, но и проявлять стратегическую инициативу в разработке новых технологий.

Подготовила
Евгения Старкова

События

Лучшие в «ЗдравоПисании»

Корреспонденты газеты «Онкология сегодня» выиграли четыре призовых места в номинациях конкурса журналистских работ по онкологии «ЗдравоПисание».

Лучших журналистов, пишущих о борьбе с раком, наградили в Казани на церемонии открытия VIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Победителями конкурса «ЗдравоПисание» стали 11 журналистов из России и врач из Украины, они были удостоены денежных призов и памятных дипломов.

Все три призовых места в номинации для специализированных изданий **«В поисках истины»** заняли журналисты газеты «Онкология сегодня». Первое место в номинации присуждено Алле Солодовой (Белгород) за материал «Рак простаты: современная стратегия». Остальные призовые места разделили София Хакимова (Москва) и Сергей Шевченко (Тюмень), их статьи «Таргетная тера-

пия: сердце-мишень» и «Ранняя диагностика рака молочной железы: большие числа и маленькие опухоли» заняли второе и третье места соответственно.

По словам Аллы Солодовой, в своем материале она постаралась раскрыть тему рака простаты не только как журналист, но и как исследователь. *«Порой трудно составить единую и универсальную схему использования всех лекарств, поэтому специалисту важно иметь знания и возможность применять каждый из препаратов и, конечно же, грамотно оценивать состояние пациента и предполагать его ответ на терапию. Этот момент я постаралась отразить в своем материале»,* – отметила Алла Солодова.

Второе место в номинации **«Острый вопрос»** было также присуждено журналисту ОС – Катерине Печуричко – за посвященный проблеме обезболивания материал «Справляться с болью и законом». Первое место

в этой номинации досталось Ольге Островской (Санкт-Петербург) за статью «Михаил Давыдов: «Противорак» заняла Ольга Ларионова из Северодвинска. Ее материал «Жить надо так, чтобы не было мучительно больно» посвящен остросоциальной теме – проблеме обезболивания онкологических пациентов.

Лучшим материалом в номинации **«Здоровый интерес»** было признано интервью Эммы Ситдиковой (Казань) «Профессор Ильгиз Гатауллин: «Ранняя диагностика может победить рак»». Победительница давно занимается онкологией и считает, что эта область нуждается в более широком освещении. *«Поднятая мною тема очень важна, поскольку, к сожалению, еще есть люди, которые ничего не знают о причинах возникновения рака, его симптомах и лечении. И зачастую для таких людей диагноз «рак» звучит как приговор»,* – отмечает Эмма Ситдикова.

Второе и третье места разделили журналисты Татьяна Гурьянова из Москвы и Оксана Бурдукова из Гурьевска (Калининградская область). Их материалы «Атака на боль» и «Солнце: друг или враг» получили наиболее высокие оценки в этой номинации.

Неизвестная онкология

В номинации **«Оригинальный метод»** (за нестандартный подход к теме) лучшим был признан материал «Опухолевая болезнь на временной шкале» врача-онколога из Донецка Ивана

Максименко. Присланная на конкурс работа является отрывком из его книги «Неизвестная онкология», которую сегодня можно прочитать в интернете: *«В книге я попытался порассуждать на тему – что же такое онкология? То, что сейчас принято называть «медицина», да еще и с разъяснением – «здоровоохранение»,* – подчеркнул Иван Максименко.

Второе место в номинации присуждено Елене Быковой (Бирск, Башкортостан) за статью «Рак научил жить»,

Подобные конкурсы не только стимулируют СМИ чаще обращаться в своих материалах к теме онкологии, но и повышают статус профессии онколога

третье место досталось журналистке из Санкт-Петербурга Веронике Севостьяновой за цикл материалов «Про меня и Свету. Дневник онкологического больного».

Интересно, что наибольшее количество заявок на конкурс поступило из Центрального, Северо-Западного и Уральского федеральных округов. Присланные работы оценивало жюри, в состав которого вошли известные врачи-онкологи, ученые, редакторы специализированных, общественно-политических и социальных медиа.

Материалы оценивались по шести критериям: яркий заголовок, глубина раскрытия темы, доступность изложения, корректность употребления терминов, яркость подачи материала, его этичность. По словам **председателя жюри, заведующего отделением биотерапии опухолей ФГБНУ**

«РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Льва Демидова, конкурс показал, что сегодня многие журналисты интересуются темой онкологии:

«На конкурс присылались материалы из разных уголков России, стран ближнего зарубежья, многие из них были интересными, некоторые – очень интересными, и мне как специалисту особенно было приятно, что в конкурсе участвовали материалы, подготовленные для специализированных изданий.»

Многие из них были написаны профессионально и на высоком уровне», – отметил Лев Демидов.

Как подчеркнул **председатель Съезда, главный онколог Приволжского федерального округа Рустем Хасанов**, конкурс проводился с целью популяризации онкологической тематики. *«Подобные конкурсы не только стимулируют СМИ чаще обращаться в своих материалах к теме онкологии, но и повышают статус профессии онколога»,* – уверен Рустем Хасанов.

Конкурс был организован Республиканским клиническим онкологическим диспансером Минздрава Республики Татарстан, Общероссийским союзом общественных объединений «Ассоциация онкологов России» при поддержке Союза журналистов России.

Подготовила
Анастасия Прядко



Ольга Островская получила награду за «острый вопрос»

Стандарты для патоморфолога

Долгое время в иммуногистохимических лабораториях не существовало единых стандартов подготовки, окрашивания и оценки препаратов, а также надлежащего контроля качества этих манипуляций, что нередко приводило к неверному диагнозу. Ряд серьезных ошибок заставил патоморфологов обеспечить должный контроль над исследованиями.

Уже в XXI веке в патологоанатомических лабораториях произошло несколько скандалов, причиной которых стала неправильная иммуногистохимическая диагностика (ИГХ-диагностика).

Случай в Сент-Джонсе

Самый крупный скандал разразился в лаборатории в канадском городе Сент-Джонс, столице провинции Ньюфаундленд и Лабрадор. На рубеже XX–XXI веков система контроля качества не применялась. Подобная практика и привела к тому, что с 1997 по 2005 г. 386 пациенткам с раком молочной железы, обратившимся в лабораторию, был неправильно определен рецепторный статус опухоли и назначено неверное лечение. Из женщин, получивших неправильный диагноз, 108 умерли, хотя, согласно данным статистики, смертность от рака молочной железы в то время составляла 2865 человек на 10 000 заболевших. Правда открылась случайно лишь в 2007 г., после того как химиотерапевт засомневался в результатах ИГХ-диагностики. Специалист направил свою пациентку с дольковым инвазивным раком с заявленной в лаборатории отрицательностью по экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона на повторное обследование – в другой город. Как и следовало ожидать, ИГХ-диагностика в патлаборатории в Оттаве показала положительную экспрессию, и последовало семимесячное судебное разбирательство пациентов с лабораторий в Сент-Джонсе. Было установлено, что доля неверно проведенных тестов на определение рецепторных статусов в лаборатории достигала 42%. Главными факторами, которые привели к масштабной ошибке, оказались неправильная фиксация материала опухоли и несоблюдение

протокола при окрашивании. Однако то, что в течение восьми лет сотни ошибок в определении эстроген-рецепторного статуса не были обнаружены, указывает на недостатки не только конкретной лаборатории, но всей системы здравоохранения. Разразившийся скандал и подтолкнул канадцев к созданию Национального комитета по контролю качества.

Рождение стандартов

Ошибки, стоящие пациентам жизни, дали толчок к разработке четкой схемы мероприятий для надлежащего контроля качества за проведением и трактовкой тестов. Было принято решение валидировать методы, прежде чем внедрять их в клиническую практику. Стандарты определения рецепторов эстрогена и прогестерона при раке молочной железы появились уже в 2010 г. По словам Никиты Александровича Савелова, золотой стандарт валидированности – клинический от-

Золотой стандарт валидированности – клинический ответ на терапию.

вет на терапию. ИГХ-специалисту рекомендуется знать, действительно ли эстроген-позитивные больные отвечают на проводимую терапию в долгосрочной перспективе. Для валидации может быть применен и референсный материал с известными уровнями экспрессии некоторых маркеров. Если оценка по клиническому ответу невозможна, приемлемой считается 90-процентная конкордантность для позитивных окрашенных случаев и 95-процентная – для негативных при тестировании на тех же блоках, которые использовались при клинической валидации в центральных лабораториях. Был введен периодический внешний контроль качества, регулярное обслуживание оборудования, причем его частота зависит не только от указаний производителя (допустим, раз в год), но и от потока больных. Для эффективной работы ИГХ-лабораторий важно проводить начальное периодическое обучение персонала, рутинную оценку внешнего и внутреннего по-

зитивного контроля, регулярную (не реже раза в полгода) оценку схемы протокола окрашивания, независимо от того, проводится работа на аппарате или вручную, регулярный мониторинг доли позитивных и негативных случаев. Любые изменения в протоколе или смена типа реагентов требуют новой валидации метода.

Под внешним контролем



С.В. Сазонов
Д.м.н., проф., зам. главного врача по науке
ГБУЗСО Институт медицинских клеточных технологий

prof-ssazonov@yandex.ru

В Российской Федерации до сих пор нет официальной, утвержденной Минздравом централизованной системы по контролю качества в патологической анатомии и диагностики. В то же время, появились первые примеры организации референс-лабораторий под патронажем профессионального сообщества врачей – Российского общества патологоанатомов (РОП). Таким примером может являться создание системы внешнего контроля при проведении HER-2 тестирования рака молочной железы. Территорию России, согласно целесообразности, поделили на 8 основных регионов, соответственно федеральным округам, в каждом округе была определена своя референс-лаборатория, в арсенале которой имеются методы иммуногистохимии и молекулярной биологии, были обучены кадры, организованы интерактивные мастер-классы по проведению исследований и интерпретации их результатов. Центральная референс-лаборатория определена при кафедре патологической анатомии РМАПО под руководством главного патологоанатома РФ – академика РАН профессора Георгия Авраамовича Франка. Региональные лаборатории обеспечивают возможность проведения современных протоколов лечения на местах, выполнение необходимого спектра и количества исследований на HER-2 статус. Они осу-

ществляют контроль и мониторинг качества проводимых исследований в первичных патологоанатомических лабораториях, занимаются обучением специалистов. Сегодня все вопросы о точности иммуногистохимического анализа по HER-2 тестированию материала пациентки можно решить в региональной референс-лаборатории, и только сложные и спорные случаи направляются в центральную. Система контроля достаточно проста. На анализ ежемесячно направляются все случаи, оцененные при ИГХ-исследовании как 2+ (неоднозначный результат, требующий проведения дополнительного молекулярно-биологического исследования). Помимо этого, раз в полгода референс-лаборатории проверяют качество работы первичной лаборатории: для этого отсылается каждый 20-й случай ИГХ HER2/3+ и каждый 20-й случай ИГХ HER2/0/1. Перед

отправкой материала информация заносится в электронные модули. Заключение выдается через 20 рабочих дней. При сопоставлении результатов исследований в первичной и референс-лабораториях производится анализ несоответствий, проводятся корректирующие мероприятия. Желательно, чтобы процент совпадений результатов исследований в центральной и региональной референс-лабораториях и первичной лаборатории составлял 90–95%. В настоящее время значительной части лабораторий, входящих в референс-систему, удалось достичь этого высокого показателя, что подтверждает эффективность системы контроля качества, возможность ее использования и в других направлениях диагностики.

Подготовили
Сергей Шевченко,
Надежда Маркевич

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид-депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы¹

№1*



Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

60%*

снижение уровня ПСА²

88%*

отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.²

80%*

уменьшение или отсутствие болевого синдрома²

85%*

объективный положительный ответ на лечение¹



ДЕПО ФОРМА
в/м 1 раз в 28 дней

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8
Тел:(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

* – % количества пациентов.
1. А.Д. Капкин, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: «Октреотид-депо в комбинации с терапией больных с гормонорезистентным раком предстательной железы». Москва, 2009.
2. И.Г. Русаков, А.А. Трицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т.13 №3, 2012г.
Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения». Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул, 2012 г.



**ФАРМ
СИНТЕЗ**

Новости

Экзосомы – новая цель для жидкой биопсии

Ученые из университета штата Канзас попытались применить экзосомы для неинвазивной диагностики рака легкого. Свой подход они назвали «лабораторией на чипе».

По мнению авторов исследования, «лаборатория-на-чипе» с поиском экзосом-маркеров может стать быстрым, малоинвазивным, экономичным и специфичным методом диагностики, который

получит повсеместное распространение. Экзосомы – межклеточные везикулы, выполняющие в том числе транспортную функцию. Их содержимое – нуклеиновые кислоты и белки – давно пытались использовать в качестве маркеров различных заболеваний, включая онкологические. Трудности представляют отделение экзосом от элементов крови и точная идентификация аминокислотных последовательностей. Решением является применение недавно разработанных «лабораторий-на-чипе».

По словам автора исследования, доцента нанобиотехнологий Юн Цзэна – «Лаборатории-на-чипе занимают мало места (умещаются на ладони), работают с малыми объемами жидкости (до одной триллионной литра) и позволяют провести очищение образца, собственно биохимические реакции и статистический анализ. Наша цель – использовать эту технологию для изучения влияния экзосом на канцерогенез. Полученные данные позволят разработать новые биомаркеры и повысить эффективность существующей таргетной терапии».

Иммуногистохимия: ключевые риски

В иммуногистохимическом исследовании существуют места, где ошибка наиболее вероятна. Она может быть обусловлена как некачественными реактивами, так и человеческим фактором. Но путь к достоверным результатам всегда начинается не с микроскопа, а с операционной.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) появилось еще в первой половине XX века, оно долгое время оставалось уделом научных лабораторий. Значительным шагом в распространении ИГХ-метода в широкую клиническую практику стала необходимость классифицировать лимфомы в соответствии с их молекулярным типом и появление таргетной терапии.

Качество в руках клинициста

В авангарде шло ИГХ-исследование рака молочной железы. По двум основным причинам оно стало базой для расширения метода. Во-первых, значительная заболеваемость раком молочной железы и наличие антигормональной терапии и терапии трастузумабом позволили клиницисту сформулировать задачу перед морфологом: каким молекулярным фенотипом обладает опухоль. Во-вторых, с точки зрения морфолога ИГХ-исследование рака молочной железы является относительно простым в применении и трактовке результата. Оно не уникально по своей методологии и построено на принципе взаимодействия антиген-антитело с последующим окрашиванием продукта реакции и микроскопией. Подобно таргетным препаратам, которые связываются с конкретным белком-мишенью в клетке, при ИГХ-реакции с белком-мишенью в клетке связывается антитело. Как это ни парадоксально, качество ИГХ-реакции начинается в операционной. И в руках онколога возможность обеспечить себя качественной диагностикой. Безусловно, ошибиться можно и на следующих этапах, но па-

рафиновые блоки из правильно фиксированного материала будут пригодны для большинства молекулярных методов в любой лаборатории. Связано это с тем, что при фиксации материала белки утрачивают антигенные свойства и большинство из них становится недоступным для ИГХ-реакции. Поэтому среди подготовительных этапов присутствует «демаскировка» – этап восстановления антигенных свойств белков. Если фиксация была проведена нестандартным образом (слишком поздно, слишком долго, использовалась нестандартная фиксирующая жидкость и т. д.), то стандартные методы демаскировки могут не привести к ожидаемым результатам, а за ними тянутся ложноположительные и лож-

ное нанесение различных реактивов, многие из которых – белковые и чувствительны к температурному режиму. Каждый реактив должен иметь корректный pH, концентрацию, температуру и время инкубации, потому что это обычная химическая реакция, и изменение хотя бы одного условия снова может привести к ложноположительному или ложноотрицательному результату. Таким образом, второй важный сегмент, влияющий на диагностику – лаборатория. ИГХ-реакция в лаборатории должна быть максимально автоматизирована: от депарафинизации до гематоксилина, аппарат сам должен контролировать температуру и нанесенные реактивы, а реактивы должны быть адаптированы для данного аппара-

Важно

Хирургу-онкологу следует запомнить лишь несколько простых правил:
а) время между изъятием органа и помещением его в фиксирующую жидкость должно быть минимальным, поэтому нельзя затягивать с доставкой материала в патологоанатомическое отделение;
б) рекомендуемая фиксирующая жидкость – нейтральный забу-

ференный формалин – возьмите его в лаборатории своего учреждения;
в) объем фиксирующей жидкости должен превосходить объем ткани хотя бы в 10 раз;
г) время фиксации 6–24 часа, поэтому на флаконе необходимо указывать время, когда материал был помещен в формалин.

в этом заключается финальная сложность ИГХ-исследования. Врач-патологоанатом, исходя из своих знаний морфологии процесса, сопоставляет выявленные белки с результатом тра-

(в процентах) или полуколичественному признаку, исходя из принятой в учреждении практики. Намного сложнее обстоят дела с белком HER2/neu: его оценка особенно чувствительна к качеству ИГХ-реакции. Это наглядно демонстрируют результаты международной системы контроля качества ИГХ-исследований NordiQC (Дания), которая на протяжении нескольких лет исследует воспроизводимость ИГХ-реакции HER2/neu в различных лабораториях с различными реактивами. На рисунке изображены несколько кривых, которые отображают долю корректных результатов ИГХ-реакции HER2/neu в зависимости от производителя. Желтая линия, которая на начальных этапах не поднимается выше 50% – это результат либо применения реактивов для научных целей, либо смешения реактивов от различных производителей. Синяя линия наоборот отражает использование не только автоматизированной методики, но и адаптированных под нее стандартных реактивов, что обеспечивает стабильность и воспроизводимость ИГХ-метода. Несмотря на достижения в области автоматизации и стандартизации, метод еще остается во многом «капризным», и онколог должен понимать, что качественная диагностика может быть обеспечена лишь качеством на каждом этапе. И первый из них – это операционная.

Подготовил
Артем Борбат,
врач-патологоанатом, к.м.н.



ноотрицательные результаты реакции и ошибки в диагностике.

Стандартизация в лаборатории

Онколог, обеспечивший патологоанатомическое отделение качественным материалом, вправе ожидать максимального качества и от лаборатории. Собственно ИГХ-реакция представляет собой последователь-

та – только это позволит свести к минимуму человеческий фактор и риск неправильной диагностики. Экономия на реактивах при использовании концентратов для научных целей (маркировка «RUO») и проведении нескольких ИГХ-реакций на одном стекле – это экономия на качестве диагностики, которая однажды приведет к непоправимым ошибкам в лечении. Картинка, которую увидит морфолог, должна быть трактована, и именно

диционного гистологического исследования и формулирует заключение о характере процесса, тканевой природе опухоли или о количественной экспрессии белка. При ИГХ-исследовании рака молочной железы базовым набором являются следующие ИГХ-реакции: рецепторы к эстрогену и прогестерону, Ki-67 и HER2/neu. Первые три расположены в ядрах клеток, и их оценка происходит по количественному

Мнение эксперта



Д.В. Буланов
К.м.н., врач-патологоанатом
отделения
диагностики
Европейского
медицинского
центра

patros-ru@yandex.ru

Узкие места в диагностике

дования. Вместо этого его, согласно правилам, нужно поместить в 10-процентный раствор формалина. Порой мы получаем от хирургов слишком маленькие образцы или объекты с выраженными посткоагуляционными изменениями. Поэтому клиницистам не стоит удивляться, когда патоморфолог говорит о том, что такой образец для ИГХ не подходит ввиду возможных нарушений антигенных свойств ткани.

Представления о возможностях ИГХ также неотчетливы. Клиницисты возлагают на этот метод слишком много надежд, и заключение патолога, что опухоль является низкодифференцированной, без четкой органопринадлежности, с указанием лишь перечня органов с ве-

роятной локализацией, не всегда удовлетворяет клиницистов. Следует помнить, что ИГХ не может быть единственным методом диагностики. Он является хорошим дополнительным методом к классическому морфологическому исследованию, на основании которого у патоморфолога формируется окончательный морфологический диагноз. Сегодня иммуногистохимическое окрашивание проводится двумя способами: вручную или с помощью автоматизированного оборудования (иммуностейнера). В ручном методе большую роль играет человеческий фактор, автоматизация же позволяет стандартизировать процедуру. Это оптимизирует рабочий процесс, снижает нагрузку

на врачей и лаборантов, позволяет снизить вероятность ошибок. Практически все крупные региональные центры оснащены автоматическими системами окрашивания тканей. Конечно, к недешевому прибору приходится постоянно покупать реактивы, однако существуют альтернативные и менее затратные пути использования в рутинной практике патоморфолога автоматизированных систем по иммуногистохимическому окрашиванию. В России нередко вместо готового к употреблению раствора антител приобретают концентрированные антитела и затем разводят их самостоятельно, что позволяет отчасти снизить себестоимость иммуногистохимического исследования.

Автоматизация не полностью исключает человеческий фактор при интерпретации результатов. К сожалению, патоморфологическая служба испытывает недостаток в высококвалифицированных кадрах и нуждается во внешнем контроле качества. Частично эту проблему помогают решить фирмы-дистрибьютеры оборудования, представители которых выезжают в регионы и обучают врачей работе с прибором. Но отечественным специалистам не хватает возможности самим отправляться за границу и проходить обучение там. Оптимальная конфигурация ИГХ – это автоматизированные системы, хорошие реактивы, высококвалифицированные врачи, проводящие визуальный анализ, а также внутренний и внешний контроль качества проводимых иммуногистохимических исследований.

Альтернативная биопсия

◀ Продолжение, начало на стр. 1

Вектор развития: ДНК



С.А. Румянцев
Д.м.н., проф., зам.
директора по научной
и учебной работе
ФГБУ «ФНКЦДГОИ
им. Дмитрия
Рогачева»

s_rumiantsev@mail.ru

она болезненна, дорого стоит, и, самое главное, подготовка к ней, ее выполнение и работа с гистологическим образцом требует времени. Кроме того, с учетом внутриопухолевой гетерогенности, различий клонов клеток в первичной опухоли и в метастазах отдельный образец ткани не способен дать представление о молекулярном профиле. Тогда как методами жидкой биопсии мы способны охватить все разнообразие опухолевых клеток. Как известно, генетический профиль опухоли меняется под воздействием терапевтического лечения. Жидкая биопсия позволяет контролировать эти изменения: при необходимости – после каждого курса химиотерапии. Это позволяет нам быстро отменять неэффективные лекар-

Сегодня чувствительность и специфичность разных методов жидкой биопсии серьезно различается. Но успехи в сфере молекулярных технологий вселяют в специалистов осторожный оптимизм.

Появились методы секвенирования генома нового поколения – CAP-Seq, SafeSeqS. Благодаря цифровым методам мы способны проанализировать объем полученных данных.

тод количественный и валидированный. Проводится стандартный забор крови, и материал исследуют в лаборатории с помощью автоматического анализатора циркулирующих опухолевых клеток. ЦОК в кассетах помечаются флуоресцентными антителами для обеспечения точности подсчета. Исследование проводится по четырем каналам: три параметра – общий лейкоцитарный антиген, эпителиальная молекула клеточной адгезии и DAPI (позволяет визуализировать ядра клеток) – стандартны. Четвертый канал можно настроить в зависимости от необходимого иммуноцитохимического параметра в каждом конкретном случае. В той германской лаборатории, где я познакомился с этим методом, специалисты исследовали Her-2. То есть врач может выбрать еще один параметр, характеризующий агрессивность опухоли или ее потенциальную чувствительность к терапии. Кроме этого, в настоящее время активно разрабатываются другие методики исследования ЦОК, например, секвенирование их генома. Но эта процедура уже не относится к методикам, применяемым в клинической практике – пока что она представляет скорее исследовательский интерес.

Исследования: подбираясь к клинике

Сегодня только начинают публиковаться работы о применении анализа на циркулирующую ДНК в клинической практике. Группа ученых из Японии под руководством Т. Ямады (Т. Yamada), Токио, на конгресс-

выделили из 1 мл сыворотки. По результатам были отобраны пациенты, восприимчивые к терапии ингибиторами тирозинкиназы. Такое лечение было назначено 9 пациентам с диким KRAS, а также пациентам с KRAS, но без BRAF-мутации. Для контроля использовалась компьютерная томография через 3 месяца после начала эксперимента. Пациенты с диким KRAS показали хорошие клинические результаты. У одного пациента с KRAS-мутацией, но без BRAF-мутации наблюдался частичный ответ на лечение. У двух пациентов с KRAS-мутацией и без BRAF-мутаций не было клинического ответа. У одного пациента методом жидкой биопсии KRAS-мутация была обнаружена через 12 месяцев после начала EGFR-блокады, а через 2 месяца после этого на рентгеновских снимках появились свидетельства прогрессирования заболевания.

Гораздо большими массивами данных специалисты оперируют в исследованиях, дизайн которых не предусматривает влияния результатов жидкой биопсии на выбор подхода к лечению. Четан Бетегоуда, доцент кафедры онкологии и нейрохирургии университета Джона Хопкинса, совместно с коллегами провел исследование анализов крови у 640 пациентов с различными видами рака. Опухолевую ДНК удалось обнаружить у 75 % пациентов с поздними стадиями болезни (III и выше). Также болезнь отразилась в крови у половины пациентов с небольшими опухолями, не распространяющимся за пределы органа, в котором локализованы. У пациентов с локали-

статическим колоректальным раком, чувствительность опухолевой ДНК для определения мутаций гена KRAS составила 87,2 %, специфичность – 99,2 %. Также было выяснено, что опухолевая ДНК может дать ключ к разгадке механизмов, лежащих в основе возникновения резистентности к EGFR-блокаде у больных, первоначально положительно ответивших на терапию. У 96 % людей из этой группы была обнаружена одна или несколько мутаций в генах, участвующих в пути митоген-активированной протеинкиназы.

Еще более высокую точность метод показал в исследовании, которое проводила группа из Стэнфорда во главе с Аароном Ньюманом и Скоттом Братманом. Циркулирующая опухолевая ДНК была обнаружена у 100 % пациентов с немелкоклеточным раком легких II–IV стадий и у 50 % пациентов с I стадией. Специфичность исследования на фракции мутантных аллелей составила 96 %. Максимилиан Дин (старший преподаватель отделения радиационной онкологии Стэнфордского университета), принимавший участие в исследовании, и его команда расшифровали крошечную часть генома – 0,004 %. Мутации в этой его части регулярно встречаются при раке легких. Тысячекратное секвенирование этих фракций позволяет обнаруживать даже фрагменты, содержание которых в образце крови крайне низко.

Специалисты говорят, что жидкая биопсия, определяющая циркулирующие опухолевые ДНК, – более чувствительный, и, соответственно, перспективный метод, по сравнению с поиском циркулирующих опухолевых клеток и анализами на другие онкомаркеры. Максимилиан Дин считает, что данная методика будет использоваться в клинической практике не только для диагностики различных типов опухолей, прогнозирования и мониторинга результатов лечения, выявления минимальной остаточной болезни и возникающих мутаций резистентности к направленной терапии, но и, вероятно, для неинвазивного скрининга рака.

Подготовила
Надежда Маркевич

Неинвазивные методы помогают понять роль изменений сигнальных путей в приобретении клетками метастатического потенциала.

ства, а также отслеживать появление новых молекулярных мишеней, которые могут быть полезны для лечения. Важно, что неинвазивные методы помогают нам понять роль изменений сигнальных путей в приобретении клетками метастатического потенциала. В недалеком будущем внедрение жидких биопсий упростит доступ специалистов к молекулярным методам диагностики. Думаю, что это кардинально изменит облик здравоохранения.

В настоящее время диагностическое значение циркулирующих опухолевых клеток изучено лучше, чем роль опухолевой ДНК. Хотя ЦОК и требуют от метода высокой чувствительности, они дают информацию и на клеточном, и на молекулярном уровне. Сегодня CellSearch – технология, основанная на поиске циркулирующих опухолевых клеток эпителиального происхождения, используемая для контроля ответа на лечение пациентов с метастатическими раками молочной железы, предстательной железы или толстой кишки – является единственной, одобренной FDA.

Свободно циркулирующая опухолевая ДНК – эффективная альтернатива циркулирующим опухолевым клеткам, упрощающая сбор и анализ материала. Важно, чтобы мы стандартизировали анализы, используемые для оценки цДНК, а также определили оптимальный подход к взятию пробы, остановившись на сыворотке или плазме. Идеальной была бы стандартизация по всем аспектам: сбор крови, обработка, хранение, выделение ДНК, подсчет, анализ и предоставление данных. Для будущего успешного развития метода необходимо будет предоставить отчет, показывающий экономическую эффективность неинвазивной диагностики, идентифицировать большую часть генов, которые будут периодически встречаться в каждой опухоли. И конечно, для внедрения метода в рутинную практику необходимы масштабные проспективные исследования.

Все это позволяет на другом уровне подойти к неинвазивной диагностике. Исследователи рассчитывают получить технологию, которую затем можно будет успешно использовать в клиниках. Она предполагает комплексное исследование целой группы локусов и их сочетаний, так как сами по себе в отдельности они мало о чем говорят.

Теоретически жидкая биопсия может использоваться в диагностике любого онкологического заболевания, кроме опухолей головного мозга. Ведь мозг – забарьерный орган, неизвестно, что попадает через гемэнцефалитный барьер в кровоток, а что – нет.

Валидированные клетки



Н.А. Савелов
Врач патологоанатом,
ФГУЗ МГОБ № 62

niksavelov@yandex.ru

Жидкая биопсия – это собирательное понятие. К ней относят анализ циркулирующих опухолевых клеток и опухолевой ДНК, однако эти методы используются с разными целями и в разных ситуациях. Исследования ЦОК проводятся на предоперационном этапе и служат для прогнозирования течения заболевания: по количеству клеток можно оценить риск развития рецидива и появления отдаленных метастазов. Жидкая биопсия, основывающаяся на анализе ДНК, ставит перед собой более широкий круг задач. Этот метод можно использовать даже на предбиопсийном этапе, делая вывод о биологических свойствах опухоли, а также – на послеоперационном этапе, оценивая эффективность лечения и отслеживая рецидивы.

Сегодня в клинической практике анализ на опухолевые клетки – ме-



Свободно циркулирующая опухолевая ДНК – альтернатива циркулирующим опухолевым клеткам

Управление по-канадски



М.В. Забелин
Д.м.н., заместитель
главного врача
Московского област-
ного онкологического
диспансера, проф.
кафедры хирургии
ФГБОУ ВПО «МГУП»

maximzabelin@mail.ru

В марте российские управленцы в сфере онкологической помощи побывали на обучающих курсах в Канаде. Через полгода некоторые зарубежные решения уже внедрены в работу клиник РФ.

– Канадские реалии во многом похожи на наши: тот же суровый климат, невысокая плотность населения – в основном оно сосредоточено в крупных городах, даже объемы финансирования здравоохранения не намного превышают российские. И тем не менее средняя продолжительность жизни в Канаде выше 80 лет – значит, система здравоохранения эффективна.

– В чем же тогда отличие нашей системы от канадской?

– По сравнению с Канадой, у нас страдает первичное звено. Хотелось бы, чтобы наш участковый терапевт или врач семейной практики обладали более обширными знаниями и большими возможностями. В Канаде после поступления больного в приемный покой им занимается один врач, который владеет ультразвуком, может провести эндоскопические исследования, оценивает рентгенограммы, делает инъекции, проводит необходимые манипуляции. У нас же для того, чтобы сделать анализы, вызывают лаборанта, ждут врача УЗИ, и все это занимает время. В приемном покое канадской больницы находится аналог нашего дневного стационара. Там проводят время больные, которые не подлежат госпитализации. У нас проблема в том, что больных часто направляют в специализированную онкологическую клинику слишком поздно или недостаточно обследуют в первичном звене. Организационная «пробуксовка» в приемном покое или у семейного врача усложняет работу не только в неотложной хирургии, но не меньше и в онкологии.

– Непосредственно повлиять на институт семейных врачей Вы не мо-

жете. А что Вы подметили в Канаде и внедряете в диспансере?

– Обучающие комнаты, где начинающие хирурги, эндоскописты, медицинские сестры овладевают мануальными навыками, знакомятся с работой хирургического инструментария, высокими технологиями – комплексами эндоскопического оборудования для коагуляции, диссекции, эндоскопических операций. Обучающиеся работают не только на трупном материале, но и на кусках мяса, на которых они изучают работу гормонов, оттачивают навыки сшивания, диссекции тканей. Мы готовим такую же комнату у нас, уже нашли помещение, начали устанавливать оборудование. У наших хи-

За бюджет канадской клиники отвечает не главный врач, а совет и экспертная группа. По итогам года ими делается оценка работы и определяется поощрение отличившихся сотрудников.

рургов есть большое желание овладеть эндоскопическими технологиями, отточить мануальные навыки. Эта комната будет открыта и для ординаторов и студентов. Особенно важно, что в таких комнатах мы сможем обучать операционных сестер работе на эндоскопическом оборудовании – лучше делать это на тренажерах и симуляторах, чем за операционным столом. И если для врачей существуют специальные курсы, то обучить нужное количество медсестер можно только на месте.

– Есть ли какие-то структурные черты, отличающие канадское здравоохранение, которые Вы также намерены позаимствовать?

– Скорее эти черты можно назвать идеологическими. Я обратил внимание на то, насколько плотно канадские специалисты общаются с пациентом и его близкими. Родственники имеют беспрепятственный доступ к пациенту в стационаре и могут лично убедиться, что их близкому оказывают необходимую помощь. Даже когда больной, находясь в реанимации, подключен к аппарату искусственной вентиляции легких. Такая открытость врачей и персонала позволяет избежать множества конфликтов, которые нередко случаются в российских клиниках. В нашей больнице мы также решили позаботиться о впечатлении, которое остав-

ся о нас у больных. На нашем сайте мы запускаем интернет-форум, где пациенты и их близкие смогут непосредственно пообщаться с нашими специалистами. Уже ввели внутренний контроль качества. Пациент после выписки заполняет анкету, при желании – анонимно, где ставит оценку качеству оказанной ему помощи. В учреждении есть почтовые ящики для сбора писем. С помощью этой внутренней почты любой желающий может связаться с главным врачом.

– Во время поездки Вас познакомили и с местной системой финансирования. Какие у канадцев преимущества в этом плане?

– Как я уже говорил, траты из канадского бюджета на здравоохранение

сопоставимы с размерами этой статьи расходов в России, однако помощь у них оказывается на порядок лучше, в том числе и онкологическая. Разумеется, не в плане квалификации врачей-онкологов, а в плане ухода за пациентом, отношения к нему – т. е. того, о чем мы только что говорили. Система финансирования здравоохранения в Канаде несколько отличается от нашей в плане распределения денежных средств и контроля за их использованием. Большая часть денег выделяется государством, но в значительной мере регионы обеспечивают сами себя, заметную роль играют и частные страховые компании.

Интересен и опыт в сфере управления отдельной клиникой. За ее бюджет отвечает не главный врач, а совет и экспертная группа. По итогам года ими делается оценка работы и определяется поощрение отличившихся сотрудников. Это стимулирует канадских управленцев думать, предлагать новые решения, распределять силы и средства для достижения наибольшей эффективности.

– После поездки в Канаду Вы как заместитель главного врача внесли немало изменений в работу своего учреждения. Как Вы считаете, кому еще из управленцев было бы полезно принимать участие в подобных программах?

Новость

Россия и Казахстан: вместе против рака

Российский и казахстанский общественные фонды «Вместе против рака» начали сотрудничать и намерены в 2015 г. представить свои первые совместные проекты.

9–10 октября 2014 г. в г. Алматы (Республика Казахстан) состоялась международная конференция по проблемам рака молочной железы Евро-азиатского общества рака молочной железы (EURAMA) при поддержке общественного фонда «Вместе против рака» Казахстана.

На открытии конференции выступила руководитель российского фонда «Вместе против рака» Катерина Ярова, рассказав о начавшемся сотрудничестве двух фондов. Объединение усилий этих организаций в борьбе против онкологических заболеваний способствует улучшению работы онкологических служб обеих стран, повышению информированности пациентов и улучшению качества

жизни больных. Одним из приоритетных направлений совместной деятельности фондов на следующий год станет осуществление образовательных программ для специалистов системы здравоохранения обеих стран. Другие проекты будут направлены непосредственно на поддержку пациентов. В столицах обоих государств в январе-феврале 2015 г. будут проведены «Праздники жизни» – мероприятия, приуроченные к Всемирному дню борьбы против рака. Для России это уже второе подобное мероприятие, и казахстанские коллеги успешно перенимают опыт фонда. В нем примут участие как врачи-онкологи и онкопсихологи, так и онкологические больные и их близкие. Фонды «Вместе против рака» России и Казахстана к праздникам совместно подготовят информационный буклет, предназначенный для онкологических пациентов.

– Организованная компанией «Медицина сегодня» поездка отличалась от типичных курсов, на которых врачи под руководством опытных специалистов изучают новые методики или оттачивают навыки уже используемых. Данная программа носит не обучающий, а познавательный характер. Гораздо эффективнее увидеть своими глазами удачные организационные решения, получить информацию о них из первых рук, а затем внедрить их в практику, нежели лишь читать об этом. Мне кажется, в таких поездках должны участвовать заместитель главного врача, главный врач, руководитель департамента, руководитель министерства регионального уровня. Для людей, принимающих масштабные решения, программа должна быть более расширенная. Ведь наша поездка длилась пять дней, мы посетили лечебные и научные учреждения в Торонто и Монреале, увидели множе-

ство деталей, поняли, как их внедрять. Особенно мне понравился опыт клиники при университете Макгилла в Монреале, но досконально понять за это время, как работает система здравоохранения, очень тяжело.

– Поездка в Канаду была продуктивной. Опыт каких стран также может быть полезен Вашему диспансеру?

– Хотелось бы посетить Японию, если представится такая возможность. В этой стране борьба с раком стала практически национальной идеей, а в клиниках используется самое современное оборудование. Из европейских стран интерес вызывают Англия и Франция. Было бы неплохо посетить США, программа здравоохранения которых разительно отличается от нашей, и понять принципы ее работы.

Подготовил
Сергей Шевченко

ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

ЗА РУБЕЖОМ

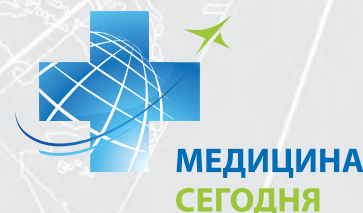
для работников здравоохранения

www.mctoday.ru

- КУРСЫ, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ВЕДУЩИМИ МЕЖДУНАРОДНЫМИ АССОЦИАЦИЯМИ
- ИНДИВИДУАЛЬНО РАЗРАБОТАННЫЕ КУРСЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ – ОТ СЕСТЕР И ВРАЧЕЙ ДО РУКОВОДИТЕЛЕЙ КЛИНИК И СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКОНОМИКИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- СТАЖИРОВКИ НА БАЗЕ МНОГОПРОФИЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ
- УЧАСТИЕ В ПОКАЗАТЕЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ УНИВЕРСИТЕТСКИХ КЛИНИК

ЗАЯВКУ НА ОБУЧЕНИЕ МОЖНО ОФОРМИТЬ по телефону: +7 495 419 02 99, по e-mail: info@protiv-raka.ru



ПКР: лечение после прогрессии



Эффективность таргетных препаратов не бессрочна, и у абсолютного большинства пациентов развивается резистентность к антиангиогенной терапии. Выбор 2-й линии терапии при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР) эксперты обсудили на Съезде онкологов и радиологов СНГ, прошедшем в сентябре текущего года.

Вторая линия: TKI или mTOR?

У каждого пятого-второго пациента после хирургического лечения развиваются метастазы, а значит – этим больным требуется системное лечение. По данным Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), в «дотаргетную эру» медиана выживаемости пациентов с мПКР не превышала 10 мес., ни один химиотерапевтический или гормональный препарат не давал ответа более чем у 10 % пациентов, и лишь у 5–7 % эффективной была иммунотерапия. Благодаря применению таргетных препаратов стабилизация регистрируется у 38–74 % больных.

При неоспоримой эффективности, частота полных ремиссий на фоне таргетной терапии остается крайне низкой – не более 3 %. У абсолютного большинства развивается резистентность; в зависимости от группы прогноза по MSKCC и используемого препарата, прогрессирование наступает через 5–11 мес. после начала лечения.

Наиболее целесообразная последовательность таргетной терапии – острый вопрос в современной научной дискуссии. Существуют две группы препаратов для лечения мПКР во 2-й линии – ингибиторы тирозинкиназы (TKI) и mTOR. Их механизмы действия различаются, а клинические рекомендации позволяют выбрать последовательность дифференцированно, в зависимости от различных факторов.

Обсуждая этот вопрос, участники Съезда обратились к данным исследований, которые представил старший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им П.А. Герцена А.С. Калпинский.

Эверолимус (ингибитор mTOR) стал первым препаратом, рекомендованным для применения после ингибиторов TKI. По результатам исследования RECORD-1 (2010 г.) в группе эверолимуса ВБП составила 4,9 мес., в группе плацебо 1,9 мес. Однако данные этого исследования до сих пор обсуждаются.

Так, отметили эксперты, RECORD-1 – это исследование скорее 3-й, а не 2-й линии терапии. Ведь большинство пациентов (327 из 416) предварительно получало таргетную терапию в одной и более линиях, и всего 21 % получали эверолимус во 2-й линии (в том числе 16 % больных в 1-й линии получали сунитиниб в качестве антиангиогенной терапии). Более того, в исследовании были включены больные, прекратившие лечение не из-за резистентности к TKI, а из-за непереносимости. С биологической точки зрения эта группа, напротив, могла иметь лучший ответ при продолжении терапии VEGFR-TKI и со-

ответствующей сопроводительной терапии.

Участники Съезда обратили внимание на то, что есть опасения по поводу перекрестной резистентности между препаратами одной группы. Однако экспериментальные и клинические данные подтверждают целесообразность последовательности TKI-TKI, т. е. продолжения терапии VEGFR-TKI.

Исследование третьей фазы INTORSECT (2013 г.), одно из последних, в котором пациенты были рандомизированы в группы сорафениба (VEGFR-TKI) или темсиrolимуса (ин-

В исследовании третьей фазы INTORSECT была продемонстрирована эффективность последовательной таргетной терапии двумя ингибиторами тирозинкиназы.

гибитор mTOR). И хотя не было выявлено достоверных различий в ВБП, общая выживаемость оказалась более продолжительной в группе сорафениба (16,64 и 12,27 мес., соответственно). Значимость этой работы в том, что в исследовании были включены только пациенты с приобретенной резистентностью к сунитинибу; плохая переносимость 1-й линии или иная предшествующая терапия были критериями исключения. Таким образом, в исследовании была продемонстрирована эффективность последовательной таргетной терапии двумя ингибиторами тирозинкиназы. Продолжая обсуждение последовательности TKI-TKI, эксперты обратились к исследованию AXIS, по результатам которого в 2012 г. акситиниб – новый высокоселективный ингибитор тирозинкиназы (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3) – был зарегистрирован FDA и в настоящее время появился в России. Более 700 пациентов, рефрактерных к терапии 1-й линии, были рандомизированы в две группы, получающие сорафениб или акситиниб. Акситиниб продемонстрировал высокую эффективность в качестве препарата 2-й линии и по эффективности на 43 % превосходит сорафениб: медиана ВБП составила 6,7 и 4,7 мес., соответственно. У пациентов, ранее получавших цитокины, ВБП в группе акситиниба практически в два раза превосходила таковую в группе сорафениба (12,1 и 6,5 мес., соответственно).

Все чаще и чаще встречаются пациенты с метастатическим раком почки, которые получают более двух линий таргетной терапии. В клинических рекомендациях ESMO и EAU после двух ингибиторов тирозинкиназы рекомендован эверолимус. А далее, как отмечают эксперты, после развития рефрактерности к mTOR-ингибиторам действенными снова могут оказаться TKI.

Биомаркеры эффективности таргетной терапии

Следующая веха в терапии мПКР, уверены эксперты, – это поиск биологических причин резистентности к антиангиогенной терапии и, соответственно, преодоление ее, в том числе с применением новых препаратов. Исследователи также наце-

лены на поиск маркеров, которые должны дополнить прогностические модели (MSKCC, по Heng и т. д.) и помочь прогнозировать эффективность терапии. В этом контексте биологи рассматривают полиморфизмы одиночных нуклеотидов (SNPs), уровень экспрессии VEGF, мутации VHL и c-MET, гиперэкспрессию фактора роста фибробластов (FGF) и экспрессию карбонангидразы IX (CaIX).

Г.Ю. Харкевич, ведущий научный сотрудник отделения биотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в своем выступлении обратила

внимание, что идеальный маркер должен легко измеряться и быть дешевым, отражать степень подавления потенциальной мишени и присутствовать до начала лечения или на ранних этапах терапии. С учетом таких требований, а также уровня верификации имеющихся данных, потребуется еще несколько лет, прежде чем молекулярные и генетические маркеры изменят клиническую практику.

Поэтому сейчас в ежедневной практике актуальны не перспективы, а возможности современной терапии. И здесь решающее значение имеет последовательность лечения, а также управление нежелательными эффектами, некоторые из которых уже могут рассматриваться в качестве своего рода маркеров высокой противоопухолевой активно-

Артериальную гипертензию на фоне применения акситиниба исследователи рассматривают как независимый прогностический маркер увеличения общей выживаемости, что было показано в регистрационном исследовании AXIS (2011 г.).

сти препарата у конкретного пациента. К таким нежелательным явлениям относят артериальную гипертензию (АГ), ладонно-подошвенный синдром и гипотиреоз. Их проявления ассоциируются с лучшими результатами лечения, потому побочные эффекты порой должны быть не показанием к отмене препарата, а поводом для более качественной корректирующей и сопроводительной терапии.

Гипертензия как маркер

В своем докладе Г.Ю. Харкевич особое внимание обратила на взаимосвязь нежелательных явлений и противоопухолевой активности VEGFR-TKI. Эксперт пояснила, что АГ характерна для всего класса антиангиогенных препаратов вследствие блокады сигнального пути VEGF, снижения скорости клубочковой фильтрации и повышения резистентности периферических сосудов, структурно-функциональных изменений в артериолах и капиллярах.

Согласно мировому опыту применения наиболее изученного препара-

та – сунитиниба, при развитии гипертензии эффективность терапии выше по показателям выживаемости без прогрессирования, частоте объективного ответа и общей выживаемости. Так, в ретроспективном анализе трех рандомизированных исследований II–III фазы (N = 544) была изучена связь между АГ и результатами лечения (Brian I. Rini et al., J Natl Cancer Inst 2011). Повышение систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. отмечено у 81 % больных, повышение диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. – у 67 %. При этом частота объективного ответа (ОО), медиана ВБП и ОВ достоверно коррелировали с развитием артериальной гипертензии. Так, при систолической гипертензии частота ОО составила 54,8 %, в то время как при нормальном САД – всего 8,7 %. Не менее выражено различие в медианах ВБП и ОВ – данные показатели были в 4 и более раз выше при систолической гипертензии в сравнении с нормотонией. Достоверное увеличение соответствующих показателей в два и более раз было отмечено в группе ДАД ≥ 90 мм рт. ст. – в сравнении с пациентами, у которых ДАД оставалось в норме.

Г.Ю. Харкевич обращает внимание, что, независимо от дальнейшей медикаментозной коррекции артериального давления, общая выживаемость у пациентов с повышением САД ≥ 140 мм рт. ст. более длительна, чем у пациентов с нормотонией.

Артериальную гипертензию на фоне применения акситиниба исследователи тоже рассматривают как независимый прогностический маркер увеличения общей выжи-

ваемости, что было показано в регистрационном исследовании AXIS (2011 г.). Аналогичные выводы сделаны и по данным фармако-кинетического и фармако-динамического анализа у 168 больных (Rini et al., J Clin Pharmacol, 2013). Так, медианы ВБП и ОВ в группе с ДАД ≥ 90 мм рт. ст. составили 14,6 мес. и 29,5 мес., по сравнению с 7,86 мес. и 18,5 мес., соответственно, при нормотонии.

В этом же анализе исследователи показали, что можно увеличить эффективность терапии, повышая дозу акситиниба у ряда пациентов. У пациентов, не имеющих нежелательных явлений выше II степени тяжести в течение двух недель приема стартовой дозы 5 мг 2 раза в день, можно повысить дозу до 7 мг 2 раза в сутки, если АД не превышает 150/90 мм рт. ст. и они не получают гипотензивных препаратов. По аналогичным критериям в дальнейшем доза акситиниба может быть повышена до 10 мг 2 раза в сутки.

Подводя итог, эксперт обратила внимание, что АГ наиболее полно отвечает требованиям, предъявляемым к «идеальному» прогностическому

маркеру эффективности. Более того, на сегодняшний день акситиниб является единственным препаратом в онкологической практике, допускающим возможность индивидуального подбора дозы в зависимости от уровня артериального давления пациента. И уже есть доказательства, подтверждающие эффективность такого подхода.

Ладонно-подошвенный маркер

Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) характерен для препаратов класса ингибиторов тирозинкиназы, что связано с изменением сосудов кожи и апоптозом эндотелиальных клеток, а также нарушением репарации сосудов в зонах хронической травмы. Так или иначе, но ЛПС встречается при применении всех препаратов данной группы. По данным рандомизированных исследований, наиболее часто ЛПС развивается при применении сорафениба (51 %).

ЛПС может рассматриваться как маркер эффективности. По данным ретроспективного анализа данных 770 пациентов, получавших терапию сунитинибом в 5 клинических исследованиях, ЛПС зарегистрирован у 23 % пациентов, из них у 63 % – в течение первых трех циклов терапии. При наличии ЛПС частота ОО составила 55,6 %, при отсутствии – 32,7 %. Достоверно выше оказалась медиана ВБП (14,3 по сравнению с 8,3 мес. при наличии и отсутствии ЛПС, соответственно) и медиана ОВ (38,2 и 18,9 мес. при наличии и отсутствии ЛПС, соответственно).

Обсуждая нежелательные явления, исследователи отмечают, что их коррекция не снижает противоопухолевую эффективность ни одного из таргетных препаратов. Однако из всех клинических параметров только гипертензия в наибольшей степени отражает чувствительность конкретного пациента к противоопухолевому действию таргетного препарата.

Социально значимое заболевание

Почечно-клеточный рак относится к социально-значимым заболеваниям – увеличивается и заболеваемость, и стоимость лечения. Ежегодно в мире выявляется более 200 тыс. больных ПКР, т. е. 2–3 % в структуре всех злокачественных новообразований. В России с 2002 по 2012 г. прирост заболеваемости составил 29 %, смертность же снизилась незначительно – всего на 2,2 %.

С появлением новых препаратов и возможности продолжать пожизненное лечение при адекватной сопроводительной терапии неизменно увеличиваются и затраты. Учитывая это, эксперты призывают клиницистов больше внимания уделять вопросам выбора терапии при ПКР.

Подготовила
Алла Солодова

Онкофертильность: право на надежду

Онкофертильность – новая область медицины на границе онкологии и вспомогательных репродуктивных технологий. Так как выживаемость при раке значительно возросла, сохранение фертильности становится задачей мирового масштаба. О клинических и экспериментальных методиках материнства после онкологического диагноза, пригодных как для женщин, так и для детей, корреспондент ОС побеседовала с ведущими мировыми экспертами. О возможностях и ограничениях банкинга ооцитов эмбрионов и яичников при онкологическом диагнозе ОС расскажет в следующем номере.

«Вы мне говорите о бесплодии – а разве не достаточно того, что у меня уже рак? Я пытаюсь бороться с ним, а вы хотите, чтобы я делала еще что-то?» – так в газете The Denver Post описывает свои ощущения после разговора с врачом Дженетт Шафер, пациентка с РМЖ. Через 20 дней после обнаружения РМЖ ей сделали операцию, а начало химиотерапии планировалось через 10 недель. Времени для экстракорпорального оплодотворения было в обрез, однако тридцатитрехлетней Дженетт и ее жениху Джону удалось добиться успешной заморозки трех эмбрионов. В самые худшие моменты болезни мысль о будущем ребенке была лучом надежды: «Эй, у нас есть будущее! Нужно просто пережить рак». При онкологическом диагнозе «теряешь часть себя, которая уже не вернется» и невозможность иметь детей «была бы еще одним напоминанием о раке», – вспоминает Дженетт. На момент интервью пара с нетерпением ждала УЗИ, чтобы определить пол будущего ребенка. Джон шутит: «Когда ему будет пять лет, мы скажем: ну, на самом деле тебе уже семь».

Дженетт Шафер повезло, ведь, по данным американской социологической службы (An American survey), только половине пациенток врачи до лечения говорили о влиянии противоопухолевого лечения на фертильность (Fedro A. Peccatori, Cancer Breast Care 2012).

Информированность

Уже более 2 млн детей по всему миру рождены благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям – и доля рожденных при сохранении фертильности у онкобольных растет. «Увеличение выживаемости сталкивает онкологов с пациентами, которым могут помочь методы сохранения фертильности, – говорит Цезарь Диас (César Díaz) в интервью ОС. – К сожалению, более 20 % этих пациентов не получают достаточный объем информации. Гораздо хуже то, что до 19 % медицинских работников считают, что подобные техники ставят под вопрос успех противоопухолевого лечения».

Для повышения информированности и обеспокоенности пациентов уже создано несколько интернет-платформ, где доступным языком изложено, как противоопухолевое лечение влияет на половую систему и какие методы сохранения фертильности при лечении рака. Причем вопрос бо-

лее актуален для женщин – после онкологического диагноза они рискуют никогда не зачать посредством своих яйцеклеток. И если сохранение фертильности мужчин проще благодаря банкингу спермы до начала ле-

20 % пациентов не получают достаточный объем информации. Гораздо хуже то, что до 19 % медицинских работников считают, что подобные техники ставят под вопрос успех противоопухолевого лечения.

чения, то для женщин хранение гамет технически гораздо сложнее и на настоящий момент менее успешно, отмечают Shakuntala Chhabra и Imran Kutchi в обзоре Fertility preservation in gynecologic cancers.

По рекомендациям ASCO (American Society of Clinical Oncology) и ASRM (American Society for Reproductive Medicine) онкологические центры, участвующие в лечении РМЖ, долж-

дышами, задержкой внутриутробного развития ребенка, более частыми осложнениями при родах и ростом младенческой смертности. К примеру, количество спонтанных абортс повышается более чем в 3 раза (38 %

против 12 %), вероятность преждевременных родов – в 7 раз (62 % против 9 %), число детей с низкой массой тела при рождении – больше чем в 10 раз (62 % против 6 %). Лучевая терапия на область матки, проведенная в детском или подростковом возрасте, дает себя знать гораздо позже: увеличиваются риски спонтанного выкидыша и задержки внутриутробного развития в по-

Нельзя упускать из виду, что чем старше женщина, тем сложнее проблема: в среднем в 37 лет около 290 тысяч из 300 тысяч предшественников яйцеклеток, присутствующих при рождении, уже подверглись апоптозу. Какие же опции существуют для женщин, решивших бороться за возможность быть матерью? Их много, однако выбор зависит от рисков, количества времени на стимуляцию яичников и общего состояния здоровья на момент постановки диагноза, а также возраста и половой зрелости (ребенок, подросток или сформировавшаяся женщина), наличия партнера, этических и религиозных убеждений.

ЭКО

В конце 1970-х годов Лесли Браун, пациентка с девятилетним диагнозом первичного бесплодия, вторичного по отношению к трубной окклюзии,

забор яйцеклеток. Единственный ооцит, оплодотворенный в лаборатории, был помещен обратно в матку. Дочь Луизы Браун родилась в июле 1978 г.

Поскольку гормональная стимуляция яичников является необходимой частью, высказывались опасения по поводу гормонально зависимых опухолей: информации о краткосрочных гормональных воздействиях на новообразование мало. Кроме того, испытания на животных позволяют предположить, что эстроген может играть роль в усилении роста при эстроген-рецептор отрицательном РМЖ.

Стимуляция яичников связана также с высокими концентрациями эстрогена в сыворотке крови, и поэтому следует избегать использования ее для пациентов с гормончувствительными опухолями, в том числе РМЖ и раком эндометрия. Хотя альтернативные протоколы стимуляции, например, с использованием тамоксифена или летрозолола, показали некоторый результат для больных РМЖ, но они все еще мало изучены.

«Основательных исследований проблем канцерогенеза и стимуляции яичников при ЭКО все еще нет, – говорит Цезарь Диас. – Возможно повышение рисков пограничных опухолей яичников у субфертильных женщин, проводящих ЭКО. Но неясно: прямая ли эта связь или это просто следствие субфертильности, когда стимуляция яичников становится отягощающим фактором. Не получено и доказательств связи между стимуляцией яичников и злокачественными опухолями: РМЖ и инвазивным раком яичников».

Актуальными остаются общие для всех пациенток побочные эффекты – синдром гиперстимуляции яичников и многоплодная беременность. «При использовании гормональной стимуляции в методе ЭКО, – продолжает Мария Санчес-Серрано (María Sánchez-Serrano), – существуют риски для здоровья: например, синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) или все увеличивающееся количество многоплодных беременностей, что может сказаться не только на матери, но и на будущем ребенке». И хотя риск тяжелого СГЯ низок



«Главная разница в том, что я больше не описываю себя словом «рак». Теперь просто одна из мам на детской площадке».

ны предложить тщательную консультацию, а решения должны приниматься с минимальной задержкой и с поиском оптимального варианта для конкретного случая. Причем онкопациентке придется проплыть между Сциллой и Харибдой: ведь для проведения процедур по сохранению фертильности может потребоваться отложить лечение рака.

Фертильность и рак

Наиболее сложная ситуация возникает при лечении опухолей половой системы. Поэтому сохранение фертильности рассматривается как важная часть комплексного подхода к раку шейки матки, высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия, и некоторых опухолей яичников (пограничные эпителиальные и герминогенные опухоли), указывают Shakuntala Chhabra и Imran Kutchi. Исследования показывают, что абдоминальная лучевая терапия может привести к повреждению яичников, пропорциональному дозе, а облучение всего тела – к преждевременной недостаточности яичников примерно в 97 % случаев. Последствия облучения матки зависят от дозы облучения и приводят к необратимым изменениям ее мускулатуры и кровотока. Более того, это оказывается связанным не только с бесплодием, но и с выки-

следующих беременностях, рассказывают авторы Fertility preservation in gynecologic cancers. Для уменьшения риска можно раздробить дозы радиации во время общего облучения и экранировать органы малого таза. Как пишет Erin R. West (Pediatr Blood Cancer. 2009), при тазовом облучении хирургическая транспозиция яичников от поля излучения может уменьшить повреждения, хотя и не исключает их.

Последствия химиотерапии не многим легче. Например, примерно у 40 % женщин после этого типа лечения развивается недостаточность яичников, указывают Alberto Revelli и коллеги в Oocyte cryostorage to preserve fertility in oncological patients (Obstetrics and Gynecology 2012). Мишенями препаратов оказываются примордиальные фолликулы, клетки гранулезы и строма яичников. Апоптоз этих типов клеток ученые обнаружили через 12 и 24 ч после воздействия циклофосфамида, вместе со снижением плотности фолликулов больше чем на 90 % через 48 часов. Кроме того, Fedro A. Peccatori и соавторы сообщают о значительном повреждении сосудов яичников – утолщении и распространении кортикальных сосудов, фокусном кортикальном фиброзе и сегментарных отложениях коллагена.

обратилась за помощью к Патрику Стептою и Роберту Эдвардсу в Royal Oldham Hospital (Англия). Тогда оплодотворение яйцеклеток вне организма человека считалось полностью экспериментальным методом и заканчивалось выкидышами и неудачными беременностями в маточной трубе. Без стимуляции яичников Лесли Браун провели лапароскопический

Кстати

Сейчас ЭКО входит в стандартный алгоритм сохранения фертильности у онкологических больных. Однако часть пациентов не реагируют на стандартные протоколы стимуляции при ЭКО, а это иногда приводит к ухудшению качества и/или количества ооцитов, собранных во время цикла, пишет Erin R. West. В зависимости от возраста пациента, как указывает Dittrich и коллеги (Reproductive Biology and Endocrinology 2013) можно добиться от 35 и до 90 % выживаемости эмбрионов после оттаивания, до 30 % успешности имплантации и 30–40 % совокупной частоты наступления беременности.

Совершенствование технологии ЭКО отделило две другие репродуктивные методики середины 1980-х годов: GIFT и ZIFT. Первый метод – это внутрифаллопиевая передача гамет (gamete intrafallopian transfer – GIFT): лапароскопически извлеченные ооциты сразу переносят в маточные трубы вместе со спермой. Затем была введена методика внутрифаллопиевой передачи зиготы (zygote intrafallopian transfer – ZIFT). Извлеченные ооциты в этом случае оплодотворяли in vitro и в пронуклеарной стадии переносили в фаллопиевы трубы второй лапароскопией. В 2003 г. они использовались только в 0,1 % и 0,4 % всех циклов вспомогательных репродуктивных технологий, в то время как на ЭКО приходилось оставшиеся 99,5 %.

как в общей популяции, так и, в частности, у онкобольных (при условии отсутствия беременности), его не следует недооценивать, считает Dittrich. К тому же имеются и такие недостатки стимуляции гонадотропином, как высокая цена лекарств, ежедневные инъекции, частый мониторинг и побочные эффекты – вздутие живота, болезненность груди, перепады настроения и тошнота. Более того, метод ЭКО не подходит детям, подросткам, женщинам без партнера. Вдобавок, у многих просто не хватает времени для стимуляции яичников и последующей заморозки эмбриона.

IVM

Созревания ооцита в пробирке (in vitro maturation; IVM) – это получение незрелых ооцитов из нестимулированных преантральных фолликулов, деление которых остановлено в профазе первого мейоза. Используют два способа проведения IVM. Первый – органная культура, где участки корковой ткани яичников культивируют нетронутыми, второй – изоляция культуры фолликулов, когда отдельные фолликулы удаляются из окружающей ткани до культивирования. Технология была описана почти 80 лет назад для ооцитов кролика и сначала использовалась в сельском хозяйстве для разведения ценных пород через ЭКО. Исследования IVM на человеческих клетках начались в 60-е годы, а первая успешная беременность и роды состоялись в 1989 году. Созревание в пробирке было предложено в качестве альтер-

нативы обычным ЭКО для сведения к минимуму риска СГЯ у пациентов с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ). Особенно подходящим методом может стать для женщин, которым необходимо незамедлительное сохранение фертильности или у которых возможен рецидив эстроген-чувствительной опухоли. Также авторы In vitro maturation of human oocytes: Its role in infertility treatment and new possibilities (Clin Exp Reprod Med 2014), обсуждая преимущества этого варианта, пишут, что IVM исключает необходимость частых ультразвуко-

развилась у девочки, то возможно выделить кору яичников или даже весь яичник с целью выращивания в пробирке изолированного примордиального фолликула. Хотя в настоящий момент еще и нет успешных родов по такому алгоритму, этого можно ожидать вместе с развитием технологий».

Но плюсы IVM остаются скорее теоретическими. Скорость созревания и развития эмбрионов при IVM значительно ниже, чем в естественных условиях. Вдобавок, частота наступления беременности с IVM пока ма-

дов после IVM/ЭКО оценивается более чем в 2500, большинство случаев не описаны должным образом, и для обработки пригодна лишь малая часть данных, пишут Eun Mi Chang и коллеги в In vitro maturation of human oocytes: Its role in infertility treatment and new possibilities (Clin Exp Reprod Med 2014). Эти данные не позволяют напрямую сравнить IVM-детей с детьми, рожденными с помощью других репродуктивных технологий, и с детьми, зачатыми естественным способом.

Крупнейшее исследование по двумстам беременностям показало только прибавку веса младенцев при рождении на 178 г, увеличения же неблагоприятных исходов не было. Однако ученые предполагают, что IVM, возможно, влияет на риск эпигенетических заболеваний и imprinting disorders, поскольку может оказывать влияние на метилирование и деметилирование генома зародышевых клеток.

Красота материнства

Многообразие методов сохранения фертильности позволяет найти подходящую стратегию для женщин с разными медицинскими показателями, семейными ситуациями и религиозно-этическими взглядами. Вдобавок, разрабатываются новые технологии и способы увеличения эффективности уже используемых методов.

Например, как упоминают Dittrich и коллеги, успешным оказался такой алгоритм – сначала удалять ткань яичника, а потом начинать сти-

муляцию яичников приблизительно на 1–2 дня. Частичное удаление ткани яичников существенно не влияет на среднее количество или качество яйцеклеток после стимуляции яичников.

Среди недавно появившихся методик – рост фолликулов в пробирке (in vitro follicle growth; IVG) и трансплантация изолированного фолликула. В методе IVG для мышиных клеток удалось извлечь примордиальные фолликулы из замороженной ткани и с помощью факторов роста и дифференцировки превратить в графовы пузырьки. Еще одна возможная технология – изоляция стволовых клеток яичника до лечения, с возвращением их туда после. В некоторых статьях идет речь о «in follicle maturation» или IFM системах, поддерживающих развитие фолликула и здоровье ооцитов в пробирке при длительном культивировании. Хотя IFM-системы находятся на ранних стадиях разработки, для пациентов с ограничениями по возрасту, семейному положению и раком их перспективы огромны.

Но самое прекрасное в методиках сохранения онкофертильности – не красота методик, а возможность после лечения опухоли почувствовать себя снова живой. Как говорит сорокачетырехлетняя Сара Левин, счастливая мама девятнадцатимесячного сына, прошедшая через лечение рака эндометрия, «главная разница в том, что я больше не описываю себя словом «рак». Теперь просто одна из мам на детской площадке».

Подготовила
Анна Петренко

Вопрос онкофертильности более актуален для женщин – после онкологического диагноза они рискуют никогда не зачать посредством своих яйцеклеток.

вых обследований и стоит дешевле, так как нет дорогих инъекций гонадотропина.

«IVM – привлекательная альтернатива, поскольку метод не требует стимуляции яичников, может быть выполнен в любое время менструального цикла и объединен с использованием криобанкинга, – рассказывает Мария Санчес-Серрано. – К примеру, IVM рекомендуют использовать при лейкемии. Как и другие органы, яичники должны быть инфильтрованы раковыми клетками, однако предполагают, что это не затрагивает ооциты». Эксперты обращают внимание, что методика созревания фолликулов в пробирке исключает необходимость пересадки тканей и, следовательно, риск имплантации (?) опухолевых клеток. Если болезнь

ла по сравнению с ЭКО. «На сегодня, к сожалению, IVM не доработан настолько, чтобы рассматриваться как реалистичная опция, – продолжает Мария Санчес-Серрано. – Эта методика в повседневной практике пока недостаточно эффективна ни у онкологических, ни у других пациентов».

«В целом нет причин предпочесть именно IVM – соглашается Цезарь Диас. – Единственная группа женщин, которая может выиграть от IVM – это те, кому не хватает времени на обычную стимуляцию яичников. В этом случае IVM может сопровождать другие методики, например, криосохранение кортекса яичников». Достоверных данных о здоровье детей, рожденных по стратегии IVM, очень мало. Хотя число ро-



МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ФОРУМ ROOM

ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РМЖ В СЕВЕРО-КАВКАЗСКОМ И ЮЖНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

(V мероприятие ROOM)

10 апреля 2015

Россия, г. Пятигорск, Бульварная улица, д. 17, Гостиница «Бештау»

II ЕЖЕГОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (ROOM)

(VI мероприятие ROOM)



12 июня 2015

Франция, Канн 58, Boulevard de la Croisette, «Отель InterContinental Carlton Cannes»



II ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (ROOM),
ИННОВАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РМЖ

(VII мероприятие ROOM)

3-5 сентября 2015

Россия, г. Сочи, ул. Голубая, д. 1А, отель «Radisson Blu Resort & Congress Center»

Протезирование молочных желез и лимфомы

Международная группа ученых под руководством Лукаса Кеннера (Medical University of Vienna) выявила связь между протезированием молочных желез и новым подтипом редкого встречающейся злокачественной опухоли – анапластической крупноклеточной лимфомой (АКЛ).

Средняя частота развития АКЛ после протезирования молочных желез – 1–6 случаев на 3 млн операций, и в настоящее время описан 71 клинический случай. Возможной причиной развития лимфом после протезирования молочных желез является аутоиммунный ответ. Специалистов удивило необычное для лимфом сочетание прогноза и молекулярного подтипа. Связанная с протезированием лимфо-

ма обладает благоприятным прогнозом и в тоже время не экспрессирует киназу анапластической лимфомы. Ранее выделялось два типа опухоли: с экспрессией этой киназы, что служило благоприятным прогностическим признаком, и без нее.

«Это впервые выделенный, новый подтип АКЛ. Теперь первоочередная задача – определить точную причину его развития», – говорит Лукас Кеннер (Lucas Kenner), специалист по сравнительной патологии (comparative pathology), который координировал работу ученых из Кембриджа, Ливерпуля, Суонси и Австралии. Исследование опубликовано в журнале Mutation Research.

АКЛ – один из видов неходжкинской лимфомы. Она наиболее распро-

странена среди молодых пациентов, как правило, первично локализуется в лимфатических узлах, впоследствии может распространиться на кожу. В некоторых случаях развитие данного вида неходжкинской лимфомы начинается в коже. Наиболее эффективным подходом к лечению является сочетание лучевой и химиотерапии. Комбинированная терапия особо эффективна, если опухолевые клетки пациента экспрессируют киназу анапластической лимфомы. Если хотя бы один курс мультиагентной химиотерапии не приносит ожидаемого результата, применяется таргетный препарат из группы моноклональных антител, вводимый в виде инъекций. Эффективность такой терапии достигает 80 %.

Пищевод Барретта: стенты бесполезны?

Результаты австралийского исследования (Westmead Hospital), показывают, что стентирование после эзофагэктомии по поводу пищевода Барретта не спасает от развития одного из самых частых осложнений – стриктуры. В раннем послеоперационном периоде она развивается в 17–88 % случаев.

В Европе и США от 10 до 20 процентов населения страдают гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Одно из грозных осложнений ГЭРБ – развивающийся в 8–20 % случаев пищевод Барретта, являющийся предраковым состоянием. За год малигнизация выявляется у 5–8 пациентов на 1000 случаев.

Методом выбора при хирургическом лечении пищевода Барретта с высокой степенью дисплазии и большой площадью поражения является эзофагэктомия. Она сопряжена с высокой послеоперационной смертностью

(до 15 %) и значительным риском развития осложнений (до 67 % случаев). В австралийское исследование включено 14 пациентов с высокой степенью дисплазии и большой площадью поражения, 12 пациентам успешно произведено временное стентирование пищевода после эзофагэктомии в раннем послеоперационном периоде (на 10 день). Спустя семь с половиной недель стенты удалены, при этом в половине случаев потребовалась баллонная дилатация пищевода в связи с дисфагией, в четырех случаях стенты удалены из-за выраженной дисфагии или болевого синдрома, в трех случаях наблюдались осложнения (бронхо-пищеводная фистула, за грудиные боли, смещение стента в дистальные отделы пищевода). На момент удаления у 8 пациентов выявлены изъязвления в области проксимального конца стента, у 4 – ущемление в области дистально-

го конца. Эти результаты опубликованы в онлайн-журнале Gastrointestinal Endoscopy.

Руководитель исследования, доктор Майкл Бурке (Dr. Michael Bourke) отмечает: «Одно из направлений для улучшения существующих стентов – разработка методов эндоскопического прошивания всей толщи стенки пищевода при установке стента. Стент не должен смещаться, вызывать ощущение дискомфорта или приводить к образованию язв».

В Казанском онкологическом диспансере совместно со специалистами первичного звена налажена система раннего выявления пищевода Барретта и его лечения. Благодаря этому заболеваемость раком пищевода снизилась в Татарстане более чем в два раза. Материал об опыте казанских онкологов будет опубликован в следующем номере «Онкологии сегодня».

Эффективные лучи

Ранее считалось, что применение лучевой терапии при распространенных стадиях мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) нецелесообразно. Результаты третьей фазы клинических испытаний показывают, что лучевая терапия органов грудной клетки улучшает долгосрочную выживаемость.

Лучевая терапия снижает частоту внутригрудных рецидивов на 50 %, увеличивает показатель двухлетней выживаемости до 13 %. Средний показатель двухлетней выживаемости для пациентов с распространенным МРЛ составляет менее 5 %. Результаты исследования позволяют предположить, что в будущем терапия распространенного МРЛ будет носить комплексный характер.

После курса химиотерапии у большинства пациентов сохраняется распространенное поражение

органов грудной клетки. Поэтому в настоящее время проводится изучение целесообразности облучения грудной клетки для пациентов с МРЛ. Серьезные побочные эффекты наблюдались у 26 из 249 пациентов, получавших комбинированную терапию и у 18 из 249 пациентов, получавших только химиотерапию. Пациенты первой группы получили 30 Гр во время фракционной лучевой терапии. Третья фаза рандомизированного контролируемого мультицентрового клинического испытания проведена в 42 клиниках, из которых 15 в Нидерландах, 22 в Великобритании, 3 в Норвегии и 1 в Бельгии. В исследование включены пациенты с подтвержденным МРЛ, ответившие на химиотерапию.

Как говорит автор исследования, онколог-радиолог Бен Слотман (Dr. Ben J. Slotman) из свободного уни-

верситета Амстердама, учитывая снижение частоты рецидивов на 50 % и улучшение общей выживаемости, лучевая терапия должна быть рекомендована всем пациентам, получающим химиотерапию. Следующий шаг – изучение эффективности лучевой терапии в снижении внегрудных рецидивов заболевания (кости, надпочечники, лимфатические узлы).

Около двух лет назад группа ученых под руководством Иванова И.Н. из Медицинского радиологического научного центра опубликовала результаты сравнительного исследования эффективности методов лучевой терапии при МРЛ. Согласно их выводам проведение лучевой терапии по методике ускоренного гиперфракционирования с паллиативной целью позволяет повысить эффективность лечения распространенного МРЛ, хорошо



ДЖЕВТАНА® — ЗА ГРАНЬЮ ВОЗМОЖНОГО!¹⁻⁵

Увеличение общей выживаемости больных с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы после химиотерапии доцетакселом¹⁻⁵

ДЖЕВТАНА®
(кабазитаксел)

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Джевтана® (кабазитаксел), Российская Федерация. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-001500. ²Garmey E. G., Sartor O., Halabi S., Vogelzang N. J. Second-line chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer. Clin Adv Hematol Oncol. 2008; 6 (2): 118–122, 127–132. ³Rosenberg J. E., Weinberg V. K., Kelly W. K. et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. Cancer. 2007; 110 (3): 556–563. ⁴Sternberg C. N., Petrylak D. P., Sartor O. et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. J Clin Oncol. 2009; 27 (32): 5431–5438. ⁵De Bono J. S., Oudard S., Ozguroglu M. et al; for the TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010; 376 (9747): 1147–1154. Реклама.

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru