

ФОНД ПОДДЕРЖКИ ПРОТИВОРАКОВЫХ
ОРГАНИЗАЦИЙ РОССИИ
«ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ОНКОЛОГИЯ

сегодня
www.netoncology.ru

№ 6 (9) 2014

Найти и обезвредить

Профилактика и ранняя диагностика рака головы и шеи

При информационной поддержке «Мерк Сероно» более 6 тыс. россиян приняли участие во II Европейской неделе ранней диагностики рака головы и шеи – социальной инициативе European head and neck society. «Около 90 % пациентов выживают, если лечение назначено на ранних стадиях», – говорят организаторы скрининга. Однако в настоящее время нет идеальной программы скрининга, появление ее в ближайшее время вряд ли возможно. Поэтому увеличение осведомленности медицинских работников о симптомах и профилактике ОГШ и мультидисциплинарный подход – основной вектор развития.

О методах диагностики, их эффективности, перспективах программ по раннему выявлению заболеваний ОГШ и результатах Европейской недели журналист ОС беседовала с ведущими экспертами: д.м.н. А.М. Мудуновым и профессором И.В. Решетовым.

«Сейчас, когда меня больше нет, я прошу вас: Не курите! Делайте, что хотите, но только не курите», – так говорил с экрана в 1985 году Юл Бриннер (Yul Brynner), известный американский актер с русскими корнями. Он основал Фонд по борьбе с раком головы



и шеи, сейчас – Head and Neck Cancer Alliance (<http://www.headandneck.org>). На момент выхода антитабачного ролика Юл Бриннер уже умер от рака. Однако проблема ОГШ продолжает волновать и сейчас, спустя почти 30 лет. Единственный способ справиться с ОГШ – развивать профилактику

и методы раннего обнаружения болезни. Диагностическая задержка – фактор риска. Причем ответственность лежит и на врачах, как отметил еще в 1981 году Harry W. Southwick: «Внимательный доктор имеет уникальную возможность выявить рак головы и шеи на ранней стадии».

Важную роль играет время обращения пациента, доступность к системе здравоохранения и скорость оказания медицинских услуг, считают Jean-Philippe Foy с соавторами (Otolaryngol Clin North Am., 2013).

Продолжение на стр. 2 ▶

В номере:

Региональный опыт

Шаг за шагом

В Казани внедрена система диагностики и лечения пациентов с пищеводем Барретта ▶ **5**

Хирургия

Нефрэктомия и таргеты

Специалисты рассуждают о факторах риска, и показаниях к циторедуктивной операции ▶ **13**

Актуально

Рак простаты: отсрочить ли химиотерапию?

Б.Я. Алексеев приводит дискуссию года к общему знаменателю ▶ **16**

Междисциплинарный подход

Консервированная беременность

Выбор метода сохранения фертильности женщин с онкологическим диагнозом ▶ **17**

Обмен опытом

Переходный возраст

Подростки и молодые взрослые – сложные пациенты для онколога



Н.В. Жуков
К.м.н., руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Как показывают исследования, выживаемость подростков и молодых взрослых зачастую хуже, чем у детей или людей старшего возраста с аналогичными заболеваниями. Для исправления этой ситуации врач при продумывании лечения пациентов этой возрастной категории должен учитывать не только гистологический тип и стадию опухоли, но и ее биологию, используя лучшее из подходов детских и взрослых онкологов.

Может показаться, что проблема выделения подростков и молодых взрослых как особой сложной группы больных надумана, ведь это молодые сохраняющие пациенты без длинного перечня сопутствующих заболеваний, страдающие определенным онкологическим заболеванием, для которого, казалось бы, уже давно существует стандартное лечение. Более того, нередко юный пациент вызывает у врача большее сочувствие и, как следствие, особое отношение. Специалист старается сделать все, что в его силах, перераспределяя ресурсы в пользу такого больного. Тем не менее, даже в США результаты лечения больных данной возрастной категории значимо хуже, а смертность от онкологических заболеваний среди подростков и молодых взрослых занимает лидирующую пози-

цию, уступая лишь несчастным случаям и суицидам. В России схожая ситуация. Такие факторы, как молодость и сохранность, работали в пользу больного в период зарождения химиотерапии: на заре развития лекарственного лечения у группы подростков и молодых взрослых была самая высокая выживаемость. Но с годами арсенал онколога пополнился новыми средствами. Пятилетняя выживаемость детей и возрастных пациентов увеличилась, а выживаемость подростков и молодых взрослых осталась на месте. Одной из причин наблюдающейся стагнации результатов лечения является то, что данная возрастная категория оказывается «переходной» между детской и взрослой онкологией и зачастую нишей.

Продолжение на стр. 6 ▶

Обучение

Точное попадание

Биопсия предстательной железы под контролем МРТ

Чувствительность стандартной биопсии предстательной железы составляет всего 30 %. При этом забор материала может спровоцировать ряд осложнений. Профессор Йелле Баренц (Jelle Barentsz) стремится улучшить эффективность биопсии с помощью магнитно-резонансной томографии. Российские специалисты лучевой диагностики начинают осваивать эту методику.



Г.И. Ахвердиева
Врач-рентгенолог, отдел лучевой диагностики и интервенционной радиологии рентгенодиагностического отделения ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

doctor_gulya@mail.ru

Йелле Баренц – профессор, доктор медицины, глава исследовательской группы департамента радиологии университета Неймегена, Нидерланды – крупнейший специалист в области использо-

вания магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Своим опытом МРТ-диагностики и биопсии предстательной железы под магнит-

Продолжение на стр. 4 ▶

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 условиях, когда ресурсы отечественного здравоохранения ограничены, особую важность приобретает проблема организации эффективной ранней диагностики онкозаболеваний и превентивной медицины вообще. Поэтому центральный материал номера мы решили посвятить теме не слишком часто поднимаемой в среде специалистов – вопросам профилактики и ранней диагностики опухолей головы и шеи. Для решения подобных задач онкологу нужно не только быть хорошим профессионалом, но ещё и овладеть новыми методами диагностики и делиться своими знаниями с представителями других медицинских специальностей. Отрадно, что наши коллеги в регионах разрабатывают и внедряют собственные механизмы предотвращения онкозаболеваний, начиная работать с пациентами из группы риска ещё до возникновения злокачественных новообразований. В этом номере мы рассказываем о подобном опыте казанских специалистов. Нам, взрослым онкологам, стоит обратить внимание не только на достижения в регионах, но и на подходы к лечению, которых придерживаются наши коллеги, работающие с детьми. Особенно значимым их опыт использования более интенсивных протоколов химиотерапии может оказаться для лечения молодых взрослых. В этом номере мы не могли обойти вниманием и другую тему, которая всё чаще становится центральной на многих научных конгрессах и конференциях. Сейчас система паллиативной помощи только выстраивается, поэтому обычно на первый план выходят организационные проблемы. Однако клиницистам интересны и прикладные вопросы продления жизни и повышения её качества, в частности, – касающиеся показаний и противопоказаний к паллиативным вмешательствам. К тому же достижения в таргетной терапии могут корректировать наши подходы к циторедуктивным операциям. Умение ориентироваться в информационных потоках всегда было одним из основных качеств профессионала. В наступившем году мы продолжим обсуждать на страницах «Онкологии сегодня» знаковые исследования и изменения клинических рекомендаций. Спасибо Вам, что были с газетой в 2014 году! Пусть в Новом году вам сопутствует успех во всех начинаниях, а в ваших семьях царят гармония и уют!

Найти и обезвредить

Профилактика и ранняя диагностика рака головы и шеи

◀ Продолжение, начало на стр. 1

Победить ОГШ



А.М. Мудунов
Д.м.н., руководитель отделения верхних дыхательно-пищеварительных путей ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»



И.В. Решетов
Д.м.н., проф., директор научно-клинического образовательного центра пластической хирургии ПМГУ им. И.М. Сеченова, научный консультант ФМИЦ им. П.А. Герцена

Значительное влияние имеют скрининговые программы и социальные инициативы, но насколько они распространены? «В России принят ряд мер, ограничивающих курение и потребление алкоголя – например, закон «О запрете рекламы табака и алкоголя в СМИ», – комментирует проблему в интервью ОС Али Мурадович Мудунов, д. м. н., руководитель отделения верхних дыхательно-пищеварительных путей ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». – Общественных же программ мало». За рубежом социальные инициативы тоже находятся в стадии становления. «Наиболее известные – это акции по заболеваниям головы и шеи», – рассказывает проф. Игорь Владимирович Решетов, д. м. н., директор научно-клинического образовательного центра пластической хирургии ПМГУ им. И.М. Сеченова, научный консультант ФМИЦ им. П.А. Герцена. «В ведущих онкологических центрах мира ежегодно проводятся бесплатные программы по раннему выявлению предопухоловой патологии

и ОГШ», – рассказывает А.М. Мудунов. Как отмечают эксперты, успешная стратегия имеет три компонента: первичный – здоровый стиль жизни с исключением канцерогенов, вторичный – скрининг и обнаружение рака на ранних стадиях, третичный – диагностика рецидивов и новых опухолей. Однако эффективность профилактики, скрининга и ранней диагностики ОГШ до настоящего времени остается дискуссионной темой.

Первичная профилактика

Так как основные триггеры канцерогенеза известны давно, то первичная профилактика в основном на совети пациента, считают эксперты. Вредитель ДНК номер один – это табак и содержащиеся в нем бензапирен

Увеличение осведомленности медицинских работников о симптомах и профилактике ОГШ и мультидисциплинарный – основной вектор развития скрининга и ранней диагностики.

и нитрозамины. Вреден и алкоголь, что обусловлено его метаболитом – ацетальдегидом. В группе риска и пассивные курильщики и люди, постоянно контактирующие с токсичными веществами – асбестом, цементом, дегтем, красителями/красками, растворителями и пр. Наконец, вероятность ОГШ повышается при инфицировании ВИЧ, ВПЧ и ВПГ, желудочно-пищеводном рефлюксе. Существует гипотетическая тактика превентивной атаки на рак – химиопрофилактика, в частности, потребление овощей и фруктов, с чем многие ученые связывают снижение риска ОГШ. Но, к сожалению, удовлетворительные выводы пока не получены. Исследователи не обнаружили действующее вещество, способное дать

такой эффект: изолированное изучение предполагаемых «защитников» – 13-цис-ретиноидной кислоты, витаминов А и N-ацетилцистеина – оказалось бесполезным. В настоящее время биологи исследуют лиганды рецепторов ретиноидов, селективные ингибиторы циклооксигеназы, p53-таргетные агенты, агонисты PPARγ и EGFR ингибиторы.

«Мы вступаем в новую эру химиопрофилактики [...]. Новшества позволяют надеяться на разработку эффективных стратегий снижения распространенности заболеваемости и смертности от рака головы и шеи в ближайшем будущем», – оптимистично заявляют Jean-Philippe Fouy и соавторы.

Мнения других специалистов более сдержанно. «Великие надежды, возложенные на концепцию химиопрофилактики, не сбылись», – считает

Andreas O.H. Gerstner. Говорить о химиопрофилактике ОГШ можно только в контексте возможного применения вакцин против ВПЧ и вируса Эпштейн-Бар, считает проф. И.В. Решетов.

Вторичная профилактика

Говоря об относительной простоте тщательного осмотра и пальпации, Harry W. Southwick в 1981 году описывает и новые для своего времени методы ранней диагностики ОГШ: ксерография, ядерное сканирование, УЗИ, компьютерная томография, ангиография (Head and Neck Cancer: early detection, 1981).

В обзоре 1995 года John M. Loré (Early Diagnosis and Treatment of Head and

Neck Cancer) акцентирует внимание на исключительной важности визуальной и тактильной оценки, вплоть до осмотра под анестезией. По мнению John M. Loré, следует серьезно отнестись к повторяющимся жалобам на боль в горле или дискомфорт в ухе. Замечание справедливо, однако, обращает внимание А.М. Мудунов, во многих случаях развитию ОГШ вообще не предшествуют никакие клинические проявления.

Что же прибавилось в медицинском арсенале за прошедшее время и каковы ожидания ученых? Проф. И.В. Решетов считает целесообразным использование эндоскопов со специальными насадками для лучшей детализации образа. «Крайне важны эндоскопическая визуальная оценка с аутофлюоресценцией и биопсией подозрительных новообразований на приеме у ЛОР-врача, УЗИ узловых новообразований в области шеи и околоушной области, дерматоскопия пигментных новообразований и цитологическое исследование соскоба узловых и язвенных поражений кожи на приеме у дерматолога», – отвечает А.М. Мудунов на вопрос ОС. Стандарт обследования – это эндоскопия, жесткая гипофаринголаринго-эзофагоскопия (hyoropharyngolaryngo-esophagoscopy) и гибкая видеоэзофагоскопия. Формирование изображений с КТ и/или МРТ помогает установить исходную стадию заболевания и оценить результаты лечения. Кроме того, ПЭТ-КТ в сравнении с КТ/МРТ более надежно в обнаружении первичных опухолей и метастазов (98 против 86 % и 92 против 85 % соответственно), хотя все же имеют место быть ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Также в оценке состояния регионарных лимфатических узлов важная роль отведена УЗИ шеи, пишут Andrea Gallamini и коллеги в Positron Emission

Новости

Лечение рефлюкса при ОГШ

Ученые из университета штата Мичиган (University of Michigan) показали, что применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) или блокаторов H2-гистаминовых рецепторов для лечения желудочно-пищеводного рефлюкса увеличивает выживаемость при плоскоклеточном раке головы и шеи.

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) продолжительностью до 3 минут не вызывает патологических изменений в организме, поэтому не требует лечения и может наблюдаться и у здоровых людей. Назначение консервативной терапии необходимо, если пациент отмечает проявления ГЭР с частотой два и более раза в неделю на протяжении более месяца. Такая форма рефлюкса часто встречается у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, для его

лечения используются ИПП или блокаторы H2-гистаминовых рецепторов. При медиане наблюдения 55 мес смертность в группах больных, получавших ИПП или блокаторы H2-рецепторов была меньше на 45 и 35 % соответственно. В ретроспективное исследование включены 596 пациентов с впервые выявленным за период с января 2003 по ноябрь 2007 г. плоскоклеточным раком головы и шеи. После постановки диагноза препараты принимали 410 пациентов, из них 32 % принимали ИПП, 14 % – блокаторы H2-рецепторов, а 23 % использовали лекарства из обеих групп. Расчет с помощью многомерной статистики (multivariate statistics) выявил положительную связь между применением любого блокатора H2-гистаминовых рецепторов и выживаемостью. Из группы ин-

гибиторов протонной помпы наибольший прирост в выживаемости выявлен у пациентов, получавших омепразол.

Руководитель исследования, доктор медицины Сильвана Папагеракис (Silvana Papagerakis, MD), говорит: «Для подтверждения результатов необходимо провести крупное рандомизированное проспективное исследование. Поскольку мы выявили высокую эффективность блокаторов H2-рецепторов в отношении рака ротовой полости, нужно подробно изучить механизмы воздействия препаратов на опухоль. Я не рекомендую пациентам с плоскоклеточным раком головы и шеи начинать прием омепразола без консультации со своим лечащим врачом».

Подготовил
Иван Блохин

Редакция

«Онкология сегодня»
№ 6 (9) 2014

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Руководитель проекта: Белова А.А.
anna.belova@abvpress.ru

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Русаков И.Г.
Зам. главного редактора: Каприн А.Д.
Шеф-редактор: Жуков Н.В.
Редактор: Камолов Б.Ш.
Руководитель контент-группы: Шевченко С.Ю.
Ответственный секретарь: Сухачева Е.Л.

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 № 2897. 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.

Tomography (PET) in Oncology (Cancers, 2014).

Ученые и врачи подчеркивают: нельзя пропустить потенциально предопухолевые состояния – лейкоплакию и эритроплакию. «У пациентов даже с излеченной лейкоплакией в 30 % случаев существует риск развития рака в течение 10 лет, – рассказывает А.М. Мудунов. – Поэтому необходимы лечебные мероприятия, направленные на избавление пациента от дисплазии как фактора малигнизации». Более того, с помощью гистопатологической оценки затруднительно предсказать будущее дисплазии. «Хотя определенные клинические и гистологические особенности связаны в целом с риском прогрессирования лейкоплакии, четкой корреляции между гистологической классификацией дисплазии и прогнозом в отдельных случаях нет», – пишут Keith D. Hunter и коллеги.

Новые методы диагностики

Новые методы обнаружения ОГШ во многом связаны с современными системами визуальной оценки. «В нашей стране создан «Паспорт кожи», – рассказал в интервью ОС проф. И.В. Решетов. – Это российский проект по ранней и уточняющей диагностике меланомы, разработанный специалистами из института онкологии им. Герцена и МГТУ им. Баумана. Фирма НТ-МБЦИ осваивает производство этого диагностического комплекса». По результатам гистологической верификации, чувствительность «Паспорта кожи» – 97 %, специфичность – 92 %.

Другие современные разработки позволяют достаточно быстро заподозрить онкологическую патологию слизистой. Они базируются на изменении окрашивания тканей экзогенными красителями и изменении ответа на освещение. К примеру, интересна технология Vizi Lite Plus (Zila Pharmaceuticals, AZ, USA), использующая хемилюминесцентное освещение и метакроматический краситель толуидиновой группы (<http://www.vizilite.ru>). Процедура не затратна по времени: после полоскания раствором врач осматривает полость рта, изучая разницу отражения света от тканей, подозрительные участки маркируются красителем и пациент направляется на биопсию.

Схожий метод VELScope (LED Dental Inc, BC, Canada, <http://www.velscope.com>) требует и вовсе 2 минут. Он основан на автофлуоресценции клеток в ответ на облучение светом определённой длины волны. Однако А.М. Мудунов обращает внимание, что несовершенство данной методики часто приводит к ложноположительным результатам и неоправданным биопсиям, что не улучшает результаты скрининга. При использовании OralCDx BrushTest (<http://www.thebrushstest.com>) клетки с подозрительного участка ротовой полости направляются в лабораторию для цитологического анализа. Однако, как подмечают Jean-Philippe Fou и соавторы, пациенту с подозрением на злокачественное новообразование рациональнее сразу сделать биопсию. Также использующаяся аспирационная биопсия тонкой иглой (FNAB), например, для обследования слюнных желез показывает ложноположительные и ложноотрицательные результаты в 1–14 %

случаев. Правильный диагноз же ставится в 81–98 % случаев, пишет Andreas O.H. Gerstner.

«Сейчас уже можно говорить о молекулярной диагностике ОГШ путем определения наличия вируса папилломы и др. даже при неизмененных эпителиальных покровах», – рассказывает проф. И.В. Решетов, отвечая на вопросы ОС о современных методах диагностики. В качестве маркера можно использовать потерю гетерозигности (LOH) и инфицирование вирусом простого герпеса, пишет Andreas O.H. Gerstner. К примеру, LOH в локусах 9p и 3q обнаружена в дисплазиях и дополнительная LOH в 4q,

ального осмотра как части скрининга в странах с низким, средним и высоким уровнем дохода.

В качестве перспективы Brocklehurst P. и коллеги в Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer, 2013, выделяют три потенциально полезных направления для раннего выявления ОГШ, а именно:

- усовершенствование анализа цитологических образцов;
- поиск новых подходов для выявления опухолевых маркеров;
- улучшение методов обнаружения изменения слизистой.

Кроме того, подчеркивают Jean-Philippe Fou и соавторы, необходимо повышать

гной органов головы и шеи и четко выстраивать диагностический поиск».

Как показывают исследования, время выживания у пациентов, рутинно проходящих подобные обследования, увеличивается практически вдвое. Весь процесс наблюдения пациента, настаивают Andrzej Kawecki и Romuald Krajewski в Follow-up in patients treated for head and neck cancer, 2014, должен контролироваться многопрофильной онкологической командой.

По словам экспертов, в России необходимо развивать взаимодействие специалистов. «В нашей стране существует определенная преемствен-

но, считает Andreas O.H. Gerstner. Неэффективный скрининг, как пишет Andreas O.H. Gerstner, позволяет лишь поставить верный диагноз раньше, а хороший – повлечь гипердиагностику и гиперлечение. Как обращает внимание А.М. Мудунов, проведение скрининга по ОГШ целесообразно только в целевой группе.

Означает ли это, что Европейская неделя была бессмысленна? Нет, уверены эксперты. Европейская неделя ранней диагностики рака головы и шеи в нашей стране проходит во второй раз. В ходе акции было акцентировано внимание на мультидисциплинарном подходе: обратившихся обследу-



8p, 11q и 17r связана с повышенным риском рака. Кроме того, выявлены однонуклеотидные полиморфизмы, связанные с плоскоклеточным раком головы и шеи и участвующие в контроле клеточного цикла. В то же время, хотя клинические перспективы полученных знаний не ставятся под сомнение, требуются дополнительные исследования с участием большего количества пациентов, единогласно отмечают эксперты.

Кроме того, для ранней диагностики ОГШ возможно использование мультиплексного иммуноферментного анализа биомаркеров (Multiplexed Immunobead-Based Biomarker Profiling). «И, тем не менее, в настоящее время не существует идеальной программы скрининга», – подводит итог А.М. Мудунов. Более того, в научной среде существует мнение, что появление полноценного скрининга ОГШ невозможно даже в ближайшем будущем. Однако вместе с новыми данными изменяется и отношение ученых к ранней диагностике. Только в одном рандомизированном исследовании по Индии показано, что визуальный и тактильный осмотр в рамках программы скрининга снижает смертность от рака полости рта, но только у лиц из группы риска, т.е. при употреблении табака и алкоголя. Вклад использования красителей, FNAB и других вышеперечисленных технологий не учитывался, а возможность адаптации этих результатов к странам Запада спорна. К тому же, отмечают эксперты, следует оценить эффективность и соотношение стоимости и результата визу-

альную осведомленность и образовательную медицинских работников о ранних симптомах и профилактике ОГШ.

Третичная профилактика

«У пациентов с впервые диагностированным плоскоклеточным ОГШ в 9–19 % обнаруживается вторая опухоль в другой области верхних дыхательно-пищеварительных путей, – продолжает обсуждение А.М. Мудунов. – В половине случаев это происходит одновременно, а в половине отсрочено по сравнению с нахождением первичной опухоли». Наблюдение пациента после лечения должно проводиться с использованием тех же методов, что и во вторичной профилактике. «Онкологического пациента необходимо наблюдать пожизненно, – продолжает И.В. Решетов. – Причем онкопоиск следует проводить по всему организму». А.М. Мудунов обращает внимание, что, как правило, вторые опухоли развиваются чаще у пациентов, переживших 5-летний срок после излечения первичной опухоли. «В одном из исследований, включавшем более 20 тыс. пациентов с ранее излеченным раком гортани, было обнаружено, что частота развития вторых опухолей составила 26 % в течение 10 лет и 47 % – 20 лет после лечения, – говорит он. – Лучевая терапия в ходе предшествующего лечения – важный фактор развития вторых опухолей, в связи с чем врачу первичного звена необходимо помнить о подобной проблеме при осмотре пациента с патоло-

гическим диагнозом».

У пациентов даже с излеченной лейкоплакией в 30 % случаев существует риск развития рака в течение 10 лет.

У пациентов даже с излеченной лейкоплакией в 30 % случаев существует риск развития рака в течение 10 лет.

«Мы начали формировать междисциплинарный подход, – рассказывает в интервью ОС проф. И.В. Решетов. – Инициатива принадлежит Федерации специалистов по патологии ОГШ, которая объединяет все основные хирургические специальности – онкология, оториноларингология, челюстно-лицевая хирургия, нейрохирургия, офтальмология и др. Проводятся конгрессы, акции по ранней диагностике, издается междисциплинарный журнал «Голова и шея», имеющий позиции в международном научном мире и цитируемый в Scopus».

Скрининг и проблемы

Существует мнение, что профилактика всегда безопаснее и дешевле, чем лечение. Это невер-

но, считает оториноларинголог и стоматолог. В прошлом 2013 году у 386 человек из 3589 обследованных была выявлена онкопатология, в этом году показатели почти в два раза больше: онкопатология выявлена у 609 человек из 6242 прошедших обследование.

Вторая Европейская неделя ранней диагностики рака головы и шеи была проведена на 17 территориях РФ: Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Нижний Новгород, Чебоксары, Краснодар, Сочи, Ейск, Армавир, Новороссийск, Ростов-на-Дону, Волгоград, Курск, Кемерово, Челябинск, Красноярск, Петропавловск-Камчатский. Особенно были отмечены И.В. Решетовым активность Краснодарского края и Ростовской области. Кроме того, по его словам, в Ростове-на-Дону была апробирована методика зондовой экспедиции на предприятие Ростсельмаш. «Наша инициатива была высоко оценена европейскими коллегами, – говорит проф. И.В. Решетов. – При проведении акции крайне важной была поддержка компании «Мерк Сероно», нашего социального партнера».

Подводя итоги, организаторы отметили, что 80–90 % людей с ОГШ выживают, если лечение назначено на ранних стадиях болезни. И, как говорят участники, «борьба за жизни пациентов только начинается, и основная цель сегодня – даже не оснащение, а объединение усилий и увеличение информированности».

Подготовила
Анна Петренко

Точное попадание

Биопсия предстательной железы под контролем МРТ

◀ Продолжение, начало на стр. 1

но-резонансным контролем он охотно делится с зарубежными коллегами.

«Моя поездка состоялась при поддержке компании «Байер», Российского общества онкоурологов (РООУ) и благодаря заведующему отделением урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина профессору Всеволоду Борисовичу Матвееву. Техническим организатором выступила компания «Медицина сегодня». Йелле Баренц – не только крупнейший в мире специалист по МРТ-диагностике РПЖ, но и талантливый преподаватель. Под его руководством я совершенствовала навыки МРТ-диагностики РПЖ и училась делать биопсию под МРТ-контролем. После краткого теоретического ознакомления с ключевыми моментами я сразу включилась в рабочий процесс: наблюдала за специалистами, выполняющими биопсию, изучала устройство, которым она производится, а затем проводила биопсию самостоятельно. За две недели, которые я провела в Голландии, также успела проанализировать около 1500 МРТ-исследований предстательной железы.

В РОНЦ мы проводим биопсию под контролем УЗИ, и пациент попадает к нам уже с комплексом анамнестических данных. Стандартная биопсия предстательной железы подразумевает получение от 12 до 24 биоптатов в зависимости от размера железы. Однако передние отделы предстательной железы все равно могут не попасть в биопсийный материал. Стандартная биопсия предстательной железы, по мнению многих авторов, позволяет выявить лишь 33 % раков, при этом она чревата рядом осложнений у пациента.

В Нидерландах практически каждому пациенту сначала проводят МРТ предстательной железы, и лишь затем, если подозрительные на неопластический процесс очаги локализованы в труднодоступных для стандартной биопсии зонах, направляют на биопсию под МРТ-контролем. Биопсия под контролем МРТ, которую выполняет профессор Баренц и его сотрудники, отличается от стандартной – она прицель-

ная: специалист четко видит область, из которой нужно взять материал, и именно туда направляет иглу. Обычно подозрительный участок пунктируется дважды, вторая пункция является контрольной. Если подозрительных очагов два, пунктируется каждый из них. При этом минимизируется риск осложнений, а чувствительность диагностики приближается к 100 %. Но, конечно, для достижения такого результата врачу нужно обладать про-

При выполнении биопсии под контролем МРТ минимизируется риск осложнений, а чувствительность диагностики приближается к 100 %.

странственным мышлением и практиковаться.

МРТ-биопсия выполняется на стандартном аппарате для МРТ. Но для ее проведения нужно и дополнительное оборудование: катушка и иглы, которые устанавливаются на томограф.

Проведение МРТ предстательной железы в России и Нидерландах

Еще пять лет назад в России МРТ-диагностика РПЖ практически не применялась, а сегодня она уже широко распространена. К сожалению, не во всех областях нашей страны могут выполнить полноценное исследование. Проблемы возникают из-за низкой мощности аппаратов, их неправильной настройки. Специалисты получают недостоверные результаты, используя вместо динамического контрастирования обычное. У врачей, работающих на магнитно-резонансных томографах, случаются ошибки и в трактовке результатов. Нам кажется, для повышения эффективности МРТ-диагностики исследованиями должны заниматься узкие специалисты, которые имели бы возможность постоянно совершенствовать свои знания.

В отделении лучевой диагностики РОНЦ существует разделение специалистов на группы, прицельно занимающиеся исследованиями различных

областей: есть группы, специализирующиеся на патологии органов грудной клетки, костных опухолях, новообразованиях тазовой и внутрибрюшной локализации. Благодаря этому каждый врач отлично разбирается в своей области и при необходимости может попросить консультацию у коллеги из другого отдела. Один человек не может одинаково хорошо разбираться во всех системах организма. В Нидерландах я также

работала в составе узкоспециализированной группы, занимающейся исключительно на диагностике заболеваний предстательной железы. Но что касается распределения обязанностей среди медицинских работников, здесь между специализированными онкологическими клиниками России и Нидерландов есть принципиальная разница. В этой части мы не считаем, что внедрение голландской системы может быть нам полезно. Конечно, выполнение МРТ-диагностики лаборантом, а именно так организована работа в Нидерландах, снимает нагрузку с врача. Ему не нужно тратить время на проведение сканирования и общение с пациентом. Однако после выполнения исследования лаборантом иногда возникает необходимость в получении дополнительной информации и проведении еще одного сканирования. Лаборант выполняет задачу, поставленную перед ним врачом, и не отступает от инструкции.

Голландские специалисты широко используют шкалу оценки состояния предстательной железы PI-RADS, созданную по аналогии с более известной шкалой BI-RADS, применяемой при диагностике рака молочной железы. Использовать PI-RADS быстрее и проще, она позволяет создать единый язык общения между коллегами. Пока в нашей стране слабо знакомы с PI-RADS, но мы стараемся использовать ее. Йелле Баренц планирует продолжить работу над шка-

лой, внести некоторые изменения и расширить ее, чтобы специалисты, работающие с пациентом – урологи и радиологи – говорили на одном языке. Думаю, в будущем в нашей стране также широко будет применяться PI-RADS.

Разница в протоколах

У российских и голландских врачей различаются протоколы, используемые при работе на магнитно-резонансном томографе. В РОНЦ МРТ предстательной железы мы применяем стандартные протоколы. Мы объединяем МРТ-исследование предстательной железы с исследованием лимфатических узлов и костей таза. Такая информация необходима урологам и лучевым терапевтам

для дальнейшей работы с пациентом. Специалисты из Нидерландов в своей работе пользуются гораздо меньшим количеством протоколов. Пациенты выполняют диагностику исключительно предстательной железы. Если болезнь развилась до определенной стадии, и можно предполагать наличие метастазов, его могут отдельно направить на МРТ-исследование лимфатических узлов. Конечно, система протоколов, используемая в Нидерландах, существенно сокращает время, затрачиваемое на сканирование. Но мы считаем, что наша система работает не менее эффективно. Она позволяет клиницистам получить полную информацию о состоянии пациента, и мы не видим смысла менять ее.

Подготовила
Надежда Маркевич

Новости

Двойное подавление функции яичников

Американские онкологи впервые получили клиническое подтверждение эффективности подавления функции яичников у молодых пациенток с РМЖ.

По результатам крупного проспективного исследования Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT), подавление функции яичников при гормональной терапии значительно увеличивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость у пациенток моложе 35 лет с ЭР-положительным РМЖ.

В исследование вошли 3066 больных РМЖ в пременопаузе, которых рандомизированно распределяли между тремя вариантами адъювантной эндокринотерапии: только тамоксифен, тамоксифен и подавление функции яичников, экземе- стан и подавление функции яичников. В рамках исследования подавление функции яичников в большинстве случаев достигалось ежемесячным введением трипторелина, в некоторых случаях пациентки предпочли

облучение яичников или двухстороннюю оофорэктомию.

При медиане наблюдения 5,6 лет безрецидивная выживаемость пациенток моложе 35 лет составила 67,7 % в группе, получавшей только тамоксифен, против 78,9 % в группе, получавшей тамоксифен и подавление функции яичников, и 83,4 % для группы, получавшей экземе- стан и выключение функции яичников. Выключение функции яичников увеличило частоту побочных эффектов – симптомы менопаузы (ощущение жара, пототделение, снижение либидо, депрессия). Беверли Мой (Beverley Moy), доктор медицины, заместитель по лечебной работе Массачусетской больницы в Бостоне, считает, что полученные данные значительно повлияют на схемы лечения и рекомендации. Однако следует помнить о том, что комбинация данных препаратов связана с большей токсичностью. Необходимо тщательно оценивать соотношение «риск-польза» в каждом индивидуальном случае.

Подготовил
Иван Блохин

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



Шаг за шагом

Четырехступенчатая система диагностики и лечения пациентов с пищеводом Барретта

Предраковое состояние – пищевод Барретта – не обнаруживает себя симптомами и, как правило, диагностируется лишь случайно во время эндоскопического исследования. Вместе с тем встречаемость аденокарциномы пищевода во всем мире продолжает неуклонно расти. Осведомленность первичного звена и грамотный подход к лечению позволяют остановить болезнь на раннем этапе.

Казанский алгоритм



А.И. Иванов
К. м. н., эндоскопист,
Республиканский
клинический онкологический диспансер,
Казань

endoscopycenter@mail.ru

В Татарстане разработан четырехступенчатый алгоритм диагностики и лечения пищевода Барретта. Первая ступень – консервативное лечение ингибитором протонной помпы, которое начинается при выявлении рефлюкс-эзофагита во время эндоскопии. Длительность медикаментозной терапии зависит от тяжести изменений и составляет от четырех до восьми недель.

После внедрения в 2002 году четырехступенчатого лечебно-диагностического алгоритма заболеваемость аденокарциномой пищевода в республике Татарстан снизилась в 2,3 раза.

Больному выполняют видеоэзофагогастроскопию с NBI либо хромокопию со взятием биопсии. Патологи подвергают подозрительные участки гистологическому и иммуногистохимическому исследованию. С появлением современного оборудования стандартная методика взятия биопсии из каждого сантимента

тра измененного сегмента не имеет смысла. Используя эндоскоп с большим увеличением в режиме NBI, специалист четко видит, какой участок ему необходимо извлечь. При обнаружении пищевода Барретта врач переходит ко второй ступени алгоритма лечения: производит устранение гастроэзофагеального рефлюкса, в идеале – с помощью лапароскопической фундопликации. Спустя три месяца после оперативного вмешательства мы приступаем к третьему этапу – деструкции метаплазированных участков. Помимо классификации Р.Х. Риддла 1983 года, где описаны признаки диспластических изменений, мы используем классификацию по протяженности пищевода Барретта, выделяя три типа пищевода: короткий – когда длина пораженного участка менее 3 см, средний – 3–5 см и длинный – более 5 см. При наличии дисплазии пациенту проводится аргоноплазменная коагуляция (АПК). При коротком сегменте достаточно одной процедуры. При сегменте более 3 см мы предпочитаем проводить коагуляцию в несколько сеансов, чтобы у пациента не появились рубцовые стенозы. Количество сеансов АПК зависит от протяженности пищевода Барретта. В нашей практике проце-

дура выполнялась максимум 8 раз. После аргоноплазменной деструкции поврежденная ткань замещается плоским эпителием и заживает без рубцов.

В РКОД эндоскопическая АПК выполнялась 202 пациентам. У 49 больных операция была невозможна из-за выраженной сопутствующей патологии или отказа пациента от оперативного лечения. Это позволило нам сравнить эффективность комбинации лапароскопической фундопликации и консервативной терапии в сочетании с АПК и применения АПК совместно с лекарственной терапией. Из 153 человек, с которыми были проведены все три манипуляции, 133 излечились. Рецидив пищевода Барретта не возник ни у одного пациента. Рецидив грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеального рефлюкса произошел у 20 пациентов. В группе из 49 пациентов, которым было назначено консервативное лечение и аргоноплазменная деструкция, стабилизация процесса была достигнута у 82 % больных. Рецидив пищевода Барретта и гастроэзофагеального рефлюкса случился у 9 пациентов. Этим больным показан пожизненный прием ингибиторов протонной помпы.

После проведения аргоноплазменной коагуляции были отмечены не-



шей патологии или отказа пациента от оперативного лечения. Это позволило нам сравнить эффективность комбинации лапароскопической фундопликации и консервативной терапии в сочетании с АПК и применения АПК совместно с лекарственной терапией. Из 153 человек, с которыми были проведены все три манипуляции, 133 излечились. Рецидив пищевода Барретта не возник ни у одного пациента. Рецидив грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеального рефлюкса произошел у 20 пациентов. В группе из 49 пациентов, которым было назначено консервативное лечение и аргоноплазменная деструкция, стабилизация процесса была достигнута у 82 % больных. Рецидив пищевода Барретта и гастроэзофагеального рефлюкса случился у 9 пациентов. Этим больным показан пожизненный прием ингибиторов протонной помпы.

После проведения аргоноплазменной коагуляции были отмечены не-

которые осложнения. У 7 пациентов произошел подъем температуры до 38°C и выше, который купировался жаропонижающими средствами без применения антибиотиков. У 4 пациентов возникли стриктуры. Двум пациентам потребовалось однократное бужирование, еще двум – длительные курсы дилатации и последующая противовоспалительная терапия. Нашим специалистам удалось устранить все осложнения. Четвертая ступень нашей системы – пожизненная диспансеризация. На сегодняшний день у нас под наблюдением 207 пациентов. Оставшиеся микроскопические участки могут дать толчок к росту опухоли через 3–5 лет. Однако разработанная нами четырехступенчатая модель сводит такие риски к минимуму. После внедрения в 2002 году четырехступенчатого лечебно-диагностического алгоритма заболеваемость аденокарциномой пищевода в республике Татарстан снизилась в 2,3 раза. Мы считаем, что данный показатель – лучшее свидетельство того, что наша система диагностики, лечения пищевода Барретта и наблюдения пациентов эффективна.

Гистологическая гетерогенность



М.В. Бурмистров
Д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Приволжского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Казань

burma71@mail.ru

Одна из основных задач нашего диспансера – наладить взаимодействие с первичным врачебным звеном для повышения эффективности эндоскопического скрининга пищевода Барретта, и в этом мы достигли определенных успехов. С каждым годом осведомленность татарстанских эндоскопистов о пищеводе Барретта растет. Постепенно улучшается

техническая оснащенность поликлиник, появляются современные эндоскопические комплексы с большими диагностическими возможностями. Это позволяет специалистам вовремя диагностировать болезнь и начать лечение. Если у эндоскописта первичного звена появляются подозрения, что у его пациента пищевод Барретта, он направляет больного в РКОД.

В конце 1990-начале 2000-х годов патологи стали отмечать необычный феномен: при заборе материала с одного участка пищевода Барретта гистологи выдавали разные результаты, предполагая то кишечную метаплазию, то метаплазию желудочного или кардиального типа. Пациенты с такой гетерогенностью слизистой оболочки пищевода встречались и в практике РКОД. Впоследствии выяснилось, что это не ошибка, и на одном и том же участке пищевода Барретта действительно могут встречаться два или даже три типа эпителия. Объяснение предоставили американские исследователи, положив конец недоумению клиницистов. Они показали схему последовательного перерождения эпителия: в ответ на рефлюкс кислоты и желчи желудочный эпителий переходит в кардиальный, а затем – в кишечный. В начале XXI века скандинавские исследователи пытались связать тип эпителия и степень риска развития аденокарциномы, однако встречающиеся в практике эндоскопистов случаи, когда у пациента обнаруживается несколько типов эпителия одновременно, опровергли их доводы. «Эволюция» эпителия не несет практического значения для диагностики или выбора лечения. Эта особенность наблюдается у 22–25 % пациентов с пищеводом Барретта. В РКОД мы не отталкиваемся от типа эпителия и выполняем аргоноплазменную коагуляцию всем больным пищеводом Барретта.

Подготовила
Надежда Маркевич

Переходный возраст

Подростки и молодые взрослые – сложные пациенты для онколога

◀ **Продолжение, начало на стр. 1**

Это становится понятным даже при изучении спектра преобладающих нозологий. Часть пациентов страдает заболеваниями, ассоциирующимися с детским возрастом: эмбриональные опухоли, лимфомы, лейкозы, опухоли ЦНС. И эти болезни непривычны для «взрослых» онкологов. Одновременно увеличивается и заболеваемость типично «взрослыми» эпителиальными опухолями: рак легкого, молочной железы, онкологические заболевания мочеполовой системы, опухоли головы и шеи (которые, в свою очередь, непривычны для онкологов-педиатров).

Есть ряд опухолей, пик заболеваемости которыми попадает на данный возраст: герминогенные опухоли, меланома, саркома, опухоли щитовидной железы. Но при этом, являясь наиболее частыми в данной возрастной категории, эти опухоли часто остаются редко встречающимися в целом – например, в РФ есть регионы, в которых за год регистрируется 1–2 случая герминогенных опухолей. Такой «набор» заболеваний требует специфических знаний от врача. Но чаще происходит так, что эта группа размывается на фоне остальных пациентов взрослых и детских онкологических отделений, для которых они являются «чужими».

Проблему представляет даже само определение «подростки и молодые взрослые». Кто относится к этой категории? Если «стартом» в большинстве стран является возраст 14 лет, то «финиш» может сильно варьировать. Так, согласно определению американского национального института здравоохранения (NIH), в настоящее время молодыми взрослыми являются лица в возрасте до 39 лет. В то же время встречаются и другие определения «верхней границы» (18, 29 лет и т.д.). Однако, каковы бы ни были формальные границы, именно на эту возрастную категорию приходится переход пациента из рук педиатров в руки «взрослых» онкологов. Этот водораздел проходит между 16 и 21 годами в зависимости от законодательства страны. И подобный переход несет принципиальные изменения к лечебным подходам (о чем будет сказано ниже) и даже отношения общества к самому пациенту. Особенно видна эта проблема в РФ. Так, педиатрические пациенты (и отчасти подростки) в нашей стране могут рассчитывать на помощь благотворительных фондов, зачастую берущих на себя расходы на дорогостоящее лечение или сопутствующие парамедицинские мероприятия. Эта категория воспринимается обществом как социально незащищенная, вызывающая сочувствие и желание помочь. Однако переступив порог в 18 лет (и, по сути, оставаясь столь же зависимыми и не имеющими самостоятельных ресурсов), молодые взрослые такого сочувствия уже не вызывают. Взрослые пациенты в нашей стране

в большинстве случаев могут рассчитывать на благотворительную помощь лишь в симптоматическом лечении в хосписе.

Детская и взрослая онкология: разница в подходах к лечению

Ключевые различия все же кроются в подходах к лечению, характерных для взрослой и детской онкологии (при этом данное различие прослеживается во всех странах мира). Лечение, которое получит пациент данной возрастной категории, кардинально зависит от того, в чьи руки он попал. Более того, нередко в процессе длительного лечения молодой пациент переходит из рук педиатрических в ру-

Детские онкологи используют более интенсивные протоколы, тщательно прослеживая соблюдение дозовой интенсивности, зачастую идя на риск тяжелых осложнений, понимая, что, «пощадив» больного, они могут значительно ухудшить результаты лечения. Зачастую такое лечение оправдано, и интенсивный протокол срабатывает лучше, чем осторожный «взрослый» подход.

ки «взрослых» онкологов. И здесь различия проявляются наиболее ярко. Педиатрический подход возник из самой сути детских опухолей, значительную часть которых составляют агрессивные, но потенциально излечимые гемобласты. Педиатрический онколог сталкивается с острыми лейкозами, эмбриональными, детскими солидными опухолями, требующими решительного подхода. Поэтому детские онкологи используют более интенсивные протоколы, тщательно прослеживая соблюдение дозовой интенсивности, зачастую идя на риск тяжелых осложнений, понимая, что, «пощадив» больного, они могут значительно ухудшить резуль-

За последнее десятилетие пятилетняя выживаемость детей и возрастных пациентов увеличилась, а выживаемость подростков и молодых взрослых осталась на месте. Дело в том, что данная возрастная категория оказывается «переходной» между детской и взрослой онкологией и зачастую ничей.

таты лечения. Зачастую такое лечение оправдано, и интенсивный протокол срабатывает лучше, чем осторожный «взрослый» подход.

Если обратить внимание на острый лимфобластный лейкоз у больных в возрасте 15–21 года и сравнить результаты лечения пациентов, к которым применялся «взрослый» или «детский» подход, то при использовании «детских» протоколов наблюдаются гораздо лучшие результаты. Однако это справедливо не для всех заболеваний. К примеру, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома может иметь различные биологические характеристики у пациентов разных возрастных категорий. В случае, если это подтип, характерный для детского возраста, то использование высокоинтенсивных агрессивных детских протоколов приводит к прекрасным результатам, значительно превосходящим использование «взрослых» режимов. Но если лечить подтип,

характерный для взрослых, то и менее интенсивный режим, принятый во взрослой практике, показывает хороший результат, не уступающий педиатрическим протоколам. С учетом риска токсичности (в том числе и фатальной), нарастающего с возрастом, для данной категории больных менее интенсивное лечение может оказаться предпочтительным.

Однако в ряде случаев оказывается, что взрослым пациентам требуются более интенсивные подходы, чем детям. Один из наглядных примеров – лимфома Ходжкина. В детском возрасте болезнь обладает большей химиочувствительностью, что позволяет на менее агрессивных протоколах лечения добиваться прекрасных результатов.

Онколог, специализирующийся на лечении детей, задумывается о буду-

щем своих пациентов, ведь после выздоровления им предстоит долгая жизнь, и отдаленные последствия химиотерапевтического, лучевого или другого лечения могут понизить ее качество. В связи с этим сейчас педиатры идут в сторону редукции интенсивности лечения. Целью разрабатываемого протокола является сокращение токсичности терапии при сохранении ранее достигнутых результатов. Однако лимфома Ходжкина у взрослых пациентов требует другого подхода. У больных с промежуточным и неблагоприятным прогнозом лишь интенсивные программы лечения позволяют добиться

результатов, сопоставимых с лечением педиатрических больных, получающих гораздо более «мягкие» режимы химиотерапии.

Плюсы и минусы взрослой онкологии

У «взрослых» онкологов имеются свои преимущества. Неоспоримый плюс – большой арсенал препаратов, которым владеют врачи. Однако при этом они руководствуются совершенно другой идеологией – практикуют щадящий подход, основанный на балансе эффективности и качества жизни пациента.

«Взрослый» онколог готов предоставить своим молодым пациентам весь имеющийся у него арсенал, однако при этом его главным принципом будет «не навреди». К примеру, при саркоме Юинга пациенты старше 16 лет стабильно показывали худшие результаты по выживаемости. Однако

после пересмотра данных с учетом того, кто лечил пациента: взрослый или детский онколог, выяснилось, что, даже руководствуясь одним протоколом, специалисты взрослых центров оказывали менее интенсивное лечение, и выживаемость больных у них была значительно ниже. Кроме того, «взрослым» онкологам зачастую малознакомы болезни, характерные для подростков и молодых взрослых. Пациенты с саркомой Юинга, остеогенной саркомой, герминогенными опухолями встречаются относительно редко, и специалист может попросту не иметь практики в лечении этих заболеваний.

Хирургия – одна из сильных сторон взрослой онкологии. Хирург является ключевой фигурой в лечении взрослых пациентов. Эти специалисты обладают большим опытом, они не боятся

проводить агрессивные операции, во время которых больных сопровождает команда подготовленных анестезиологов. Но нередко оперативные вмешательства оказываются более радикальными, нежели это предусмотрено педиатрическими протоколами.

Различается у детей и «взрослых» онкологов-хирургов и отношение к системной терапии. Педиатрические хирурги видят своих больных в рамках протоколов, и их не сильно волнует уровень лейкоцитов и тромбоцитов в крови пациентов – это проблема гематологов и онкологов, каким образом поддержать ребенка и дать ему пережить осложнения. «Взрослые» же хирурги порой побаиваются анализов со сниженным количеством нейтрофилов и тромбоцитов, что в итоге приводит к отсрочке операции и нарушению временных рамок протокола лечения.

Необычное течение знакомой болезни

К сожалению, в отношении подростков и молодых взрослых, мы не всегда управляем ситуацией, даже сталкиваясь с, казалось бы, знакомым и привычным заболеванием. РМЖ – одна из самых распространенных опухолей во взрослой практике, однако, как показывают исследования, выживаемость женщин младше 35 лет ниже, чем у пациенток более старшей возрастной категории. Проблема в том, что во «взрослой» онкологии опухоли одной локализации чаще всего рассматривают-

ся как единое заболевание (РМЖ, рак легкого, колоректальный рак и т.д.), требующее примерно одинакового лечения. Лишь сейчас к врачам приходит понимание, что опухоли, имеющие одинаковую органную принадлежность, могут быть совершенно различны на генетическом уровне (соответственно, иметь различное течение и требовать разного лечения).

Зачастую генетические подтипы опухолей сильно различаются с возрастом пациента. Это характерно и для РМЖ. У пациенток старшей возрастной группы значимо чаще встречается рецептор-позитивный РМЖ, в то время как молодые женщины чаще страдают от тройного негативного подтипа. Эти заболевания отличаются по общему течению, по гистологическому подтипу и по ответу на терапию, что влияет на прогноз. Именно этим, возможно, обусловлены худшие результаты лечения молодых больных, имеющих более агрессивные и хуже поддающиеся лечению опухоли.

Имеется проблема и со скринингом РМЖ у молодых взрослых. Известно, что у людей, подвергшихся в детстве лучевой терапии, а также у носителей мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, скрининг РМЖ должен начинаться гораздо раньше. Стандартный метод скрининга – маммография – не подходит этой группе. Чем раньше она будет начата, тем больше экспозиция облучения и, соответственно, тем выше риск развития индуцированных опухолей. У части больных развивается заболевание, спровоцированное скринингом. Также из-за высокой плотности молочной железы у молодых женщин врач рискует не увидеть начинающееся заболевание. Этой категории пациенток рекомендуется делать МРТ.

Клиницистам хорошо известен успех иматиниба при гастроинтестинальных стромальных опухолях. Использование иматиниба имеет разный успех в зависимости от места, где произошла генетическая поломка, приведшая к развитию болезни – в каком экзоне *c-KIT*, либо эта опухоль развилась вне отсутствия мутации в *c-KIT* или *PDGFR*. Но у детей, подростков и молодых взрослых опухоли имеют другую биологию. Мутации *c-KIT* и *PDGFR* встречаются крайне редко, при этом течение заболевания отличается от такового у взрослых с диким типом генов – оно более индолентное. Даже вне лечения пациенты могут жить достаточно долго, а в связи с отсутствием мутаций болезнь резистентна к иматинибу, но возможен ответ на сунитиниб, нилотиниб, дазатиниб, сорафениб.

Лечение подростков и молодых взрослых – это область, позволяющая наладить взаимодействие между педиатрами и взрослыми онкологами и взять лучшее из опыта своих коллег. Границу между взрослыми и детскими специалистами следует постепенно стирать. Лишь тогда мы сможем получить оптимальные для наших пациентов результаты.

Курсы IRCAD/EITS в 2015 году

Это возможность в короткие сроки повысить профессиональный уровень, овладеть новыми методами и развить навыки малоинвазивной хирургии.

Курсы по лапароскопической и роботизированной хирургии Европейского института телехирургии IRCAD/EITS (Страсбург, Франция) признаны ведущими мировыми специалистами образцом организации учебного процесса. Они одобрены Европейским советом аккредитации непрерывного медицинского образования (EACCME) и институтом Европейского союза медицинских специалистов. Программа включает теорию и практические сессии на «живых» тканях под руководством экспертов и позволяет специалисту в сжатые сроки получить новые практические навыки в области лапароскопических вмешательств. Во время курсов проводятся интерактивные сессии между экспертами и учащимися. Программа обновляется ежегодно, отражая последние мировые тенденции.

Компания «Медицина сегодня» обладает солидным опытом в обучении медицинского персонала в России и за рубежом, ее сотрудники возьмут на себя все организационные вопросы: регистрацию, визы, билеты и проживание.

Зарегистрироваться и получить подробную программу можно на сайте www.mctoday.ru и по электронной почте: info@protiv-raka.ru.

Специальность	Тема	Дата
Нейрохирургия и оториноларингология	Микроскопические и эндоскопические доступы к основанию черепа	21–23 января и 03–05 июня
Общая хирургия	Лапароскопическая общая хирургия. Интенсивный курс	16–20 ноября
	Лапароскопическая общая хирургия. Интенсивный курс	18–22 мая
Урология	Лапароскопическая хирургия в урологии. Интенсивный курс	09–13 февраля
	Лапароскопическая урология и почечнокаменная болезнь. Продвинутый курс	22–23 октября
	Лапароскопическое и роботизированное лечение рака тазовой области: простаты и мочевого пузыря. Продвинутый курс	10–12 декабря
Гинекология	Современные методики эндоскопической хирургии в гинекологии. Продвинутый курс	23–25 марта
	Практическая анатомия – современные лапароскопические методики в гинекологии.	20–22 апреля
Практическая лапароскопическая анатомия	Онкогинекология и лапароскопические доступы: новейшие достижения. Продвинутый курс	15–17 июня
	Современные методики лечения тяжелого эндометриоза. Продвинутый курс	07–09 сентября
	Новые взгляды на хирургию пролапсов: вагинальный и лапароскопический доступ. Продвинутый курс	12–14 октября
	Современные методики эндоскопической хирургии в гинекологии. Продвинутый курс	30 ноября – 02 декабря
Хирургия желудочно-кишечного тракта	Лапароскопическая хирургия пищеварительной системы. Продвинутый курс	15–17 октября
	Хирургия на аппаратах гибкой и гибридной эндоскопии. Продвинутый курс	06–07 ноября
	Интервенционная желудочно-кишечная эндоскопия. Продвинутый курс	14–15 декабря
	Новые перспективы хирургии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. Продвинутый курс	17–19 декабря
Детская хирургия	Детская хирургия. Продвинутый курс	26–28 марта
Колоректальная хирургия	Лапароскопическая колоректальная хирургия. Продвинутый курс	18–20 июня и 12–14 ноября

Членам Российского общества онкоурологов, Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Российского общества детских онкологов, Общества специалистов по нервно-мышечным болезням предоставляется скидка 10 % от стоимости регистрации.



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 ОНКОМАММОЛОГОВ (ROOM)

(VI мероприятие ROOM)



12 июня 2015

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



II ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (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»

Онкомаркеры работают только при точном применении

Онкомаркеры при раке легкого в клинической практике не всегда применяются своевременно и грамотно, поэтому их эффективность недооценена многими врачами.

Одной из основных причин высоких показателей заболеваемости и смертности от рака легкого является поздняя диагностика. А одна из основных причин поздней диагностики, в свою очередь, отказ от своевременного применения адекватных диагностических средств, в том числе от возможностей лабораторной диагностики.

Многие исследователи отмечают, что 60–90 % больных раком легкого при первичном обращении подвергаются необоснованному лечению по поводу пневмонии, туберкулеза и других заболеваний. Задержка с началом лечения, связанная с ошибочной диагностикой, составляет от 3 мес до года.

Среди доступных методов ведения пациентов с данной патологией важное место занимает определение опухолевых маркеров. Для повыше-

вичное лечение рака лёгкого определяется клиническим исследованием, включающим анамнез, эндоскопию и находки при операции.

Определение опухоли-ассоциированных антигенов не может заменить гистологическую верификацию, но полезно как дополнительный тест, когда стандартные диагностические методы не могут быть использованы или не в состоянии подтвердить диагноз – приблизительно в 20 % случаев по биопсии нет возможности установить окончательный диагноз.

В большинстве случаев высокие концентрации опухолевых маркеров отражают распространённую стадию заболевания и предвещают плохой прогноз. Но и при низкой и средней концентрациях маркеров не исключено наличие опухоли или прогрессирование заболевания.

Несмотря на все эти ограничения, определение опухолевых маркеров в момент первичного диагноза может иметь значение по двум причинам. Во-первых, опухоль-ассоциированные антигены, экспрессия которых

значительную корреляцию с объёмом опухоли, между продукцией этих маркеров и типом опухоли не обнаружено никакой существенной взаимосвязи.

На послеоперационном этапе ведения пациента лабораторная диагностика выходит на первый план. Действительно, наиболее важными направлениями использования опухолевых маркеров при раке лёгкого являются оценка эффективности терапии и постоперативный мониторинг. Что касается опухолевых маркеров при других карциномах, постоперативная скорость снижения соответствующего маркера может предсказывать исход заболевания. Снижение значений маркера после первичной операции в соответствии с полупериодом его жизни (2–3 дня для РЭА, 1 день для NSE и несколько часов для CYFRA 21.1) является первым признаком радикальности операции и, следовательно, хорошего прогноза. Если же концентрация опухолевого маркера снижается медленно, так и не снижается до референтной области, это может свидетельствовать о нерадикальности операции и о наличии остаточной опухоли.

При наблюдении пациентов в ремиссии повышение концентрации опухолевого маркера (включая повышение в пределах референтного интервала) может быть первым сигналом рецидива. Такое повышение маркера наблюдается иногда ранее чем за 12 мес до выявления прогрессирования с использованием инструментальной техники или до появления клинических симптомов. Выигрыш во времени может быть использован для проведения интенсивного обследования и начала терапии.

Технологии измерения

Важно отметить, что ошибочные результаты по онкомаркерам (особенно когда они некорректно завышены) вызывают значительно большую тревогу и переживания у пациентов по сравнению со многими другими лабораторными тестами. На лабораторию возлагается основная ответственность за гарантирован-

Важно

– Образцы для определения маркеров, ассоциированных с раком лёгкого, могут храниться при 4°C в течение короткого времени и при -70°C – длительно. Когда замороженные образцы оттаивают для анализа цитокератинов, недопустимо энергичное встряхивание образца, поскольку цитокератины могут прилипнуть к стенкам пробирки в ходе интенсивного перемешивания.

– Образцы для определения NSE должны быть отделены от сгустка в течение 60 минут после за-

бора крови, чтобы предотвратить вымывание NSE из нормальных эритроцитов и клеток плазмы. NSE не должно определяться в гемодиализных образцах, поскольку это может привести к ложно завышенным результатам.

– При определении SCC следует исключить контаминацию образца с кожей или слюной, поскольку это может привести к ошибочно завышенным результатам.

– Значения CYFRA 21.1 и SCC зависят от функции почек и могут быть повышенными при почечной недостаточности.

На послеоперационном этапе ведения пациента лабораторная диагностика выходит на первый план.

ность эффективности этого метода необходимо обращать внимание на корректный выбор онкомаркеров, технологии измерения и соблюдение всех правил, предъявляемых к преаналитическому, аналитическому и постаналитическому этапам лабораторных исследований.

Выбор онкомаркера

Согласно клиническим рекомендациям, онкомаркеры не могут использоваться для скрининга на рак лёгкого среди асимптоматических пациентов и пациентов с высоким риском заболевания – ввиду ограниченной органной и опухолевой специфичности. Иначе говоря, повышенный уровень маркера рака легкого не говорит о том, что риск рака легкого у данного пациента повышен. А если уровень онкомаркера находится в пределах референтного интервала, это не значит, что риск патологии отсутствует. В целом первичный диагноз и пер-

имела место при первичном диагнозе, служат наиболее уместными маркерами для мониторинга течения заболевания. Во-вторых, после операции скорость снижения и его надир могут обеспечить полезную информацию об оставшейся опухолевой массе и эффективности терапии.

В различных обзорах было показано, что CYFRA 21.1, РЭА являются независимыми прогностическими факторами, имеющими важное значение при немелкоклеточном раке лёгкого, NSE – при мелкоклеточном раке лёгкого.

Определение его NSE в сыворотке может быть полезным для подтверждения мелкоклеточного рака легких на момент первичного диагноза. Если CA 125 выше 100 Е/мл и РЭА выше 10 мкг/л, наиболее вероятно, что гистологически имеет место аденокарцинома или немелкоклеточный рак лёгкого. Хотя сывороточные концентрации CYFRA 21-1, NSE, CA 125 и РЭА показывают

Реагенты должны быть готовы к использованию и штрих-кодированы, их температура на борту должна контролироваться, аналитические системы должны быть закрыты и оборудованы одноразовыми наконечниками для исключения кросс-контаминаций на аналитическом этапе.

После получения результата лабораторного исследования возникает, пожалуй, одна из самых сложных задач – интерпретация его результатов. Для последнего, постаналитического этапа анализов, важно учитывать клиническую информацию от направившего на анализ врача. Она может быть краткой (состояние после операции; после пяти курсов химиотерапии), но все равно имеет важное значение при интерпретации результатов и полезна для исключения случайной лабораторной ошибки (например, перепутывания образца).

В настоящее время **не рекомендуется применять ставший привычным термин «норма»**, широко использовавшийся ранее при трактовке результатов лабораторного исследования. Вместо него для оценки результата анализа вводится понятие «референтный интервал» как менее жесткое и учитывающее относительный, «справочный» характер цифр, предлагаемых в качестве пороговых значений или нижних и верхних пределов значения аналита. Результат исследования окажется максимально информативным для больного в случае, если было проведено исходное определение онкомаркеров на старте лечения. При этом, если референтные интервалы выбраны правильно, повышение уровня маркера может быть клинически значимым, даже если оно наблюдается внутри референтной зоны. В лабораторном отчете по опухолевым маркерам также целесообразно упоминать об изменении метода исследования. Это позволяет выяснить, какова вероятность того, что изменение результата анализа вызвано именно изменением метода. При изменении технологии определения образец необходимо проанализировать и новым, и старым методами с тем, чтобы подтвердить стабильность или тренд маркера.

Подготовила
Вера Аверкиева.

Материал предоставлен компанией «РОШ Диагностика Рус»

МАРКЕР	НАЗНАЧЕНИЕ
NSE	маркер первичного выбора при мониторинге мелкоклеточной бронхиальной карциномы (повышенные концентрации обнаружены в 60-81% случаев)
CYFRA 21-1	маркер первичного выбора при мониторинге немелкоклеточной бронхиальной карциномы. Затемненный круглый очаг в легком наряду с уровнем CYFRA 21-1 выше 30 нг/мл с большой вероятностью указывают на наличие первичной немелкоклеточной бронхиальной карциномы
CEA	маркер вторичного выбора при наблюдении и лечении бронхиальной карциномы
CA125	маркер вторичного выбора при наблюдении и лечении бронхиальной карциномы

Сложное легкое

Морфологическая диагностика опухолей легкого – трудная задача и для опытного специалиста

Легкое на первый взгляд кажется не таким уж хитрым органом. Но, если вдохнуть поглубже, выясняется, что это совсем не так. Морфологическая диагностика опухолей легкого требует самых современных технологий и постоянного повышения квалификации.

«Разве это лёгкое!? Это настоящее сложное!», – нередко можно услышать не только от молодых, но и от опытных морфологов. А что, собственно, сложного-то? С точки зрения анатомии – парный орган в форме ветвящихся трубок с микроскопическими мешками на конце, в которые влетает множество капилляров, обеспечивающих газообмен. Патологические процессы в целом подчинены общим законам: те же дистрофические процессы, то же воспаление и опухоли. С той лишь разницей, что любое поражение незамедлительно отражается на газообмене, но какое это имеет значение для микроскопической диагностики. Может, возможности диагностики скромны?

Опухоли легких нередко диагностируются уже на II–III стадии и могут иметь выраженную капсулу или зоны некроза, поэтому опытные онкологи знают, что чем больше будет взято материала, тем более информативным будет исследование.

Диагностические методы, особенно рентгенологические, дают ценнейшую информацию: это размер, локализация, характер изменения тканей, динамика процесса и проч. Почему же для морфологов «сложное» гораздо ближе, чем «лёгкое»?

Непростое дерево

Во-первых, анатомия и гистология. Уменьшение диаметра бронхов до терминальных бронхиол сопровождается все большим «упрощением» эпителия. В крупных бронхах, где еще есть хрящи, железы, гладкие мышцы, он однослойный и многорядный с реснитчатыми, бокаловидными и нейроэндокринными

клетками. Далее эпителий становится однослойным двухрядным, в последующем – однорядным с прогрессирующей утратой бокаловидных клеток, в терминальных бронхиолах отсутствуют уже и реснитчатые клетки (появляются клетки Клара). В альвеолах же имеются альвеолоциты I и II типов. Первые обеспечивают газообмен, поэтому они плоские и выстилают около 95 % внутренней поверхности альвеол. Вторые же ответственны за синтез сурфактанта. Казалось бы, все очевидно, никаких сложностей. Однако вспомните, как выглядит лёгкое (пусть даже без патологического процесса) под микроскопом: изображение-то плоское и не очень соответствует тому, как мы привыкли воспринимать лёгочное дерево. Представьте себе, что морфолог, сошедший со студенческой скамьи и постигающий основы микроскопии, также должен каким-то образом сопоставить эти две картинки! Эта сложность, конечно, не должна касаться опытных специалистов.

Но для них лёгкое подготовило другое испытание: классификация ВОЗ (2004 г.) содержит 30 типов (объединенных в 8 групп) эпителиальных злокачественных опухолей только из ткани легкого. И, несмотря на столь полное знание о клетках, все еще неизвестно, какая опухоль из каких клеток происходит. Ясно лишь, что нейроэндокринные опухоли (типичный и атипичный карциноид, мелкоклеточный рак, немелкоклеточный рак с нейроэндокринной дифференцировкой) происходят из нейроэндокринных клеток, аденокарциномы «тяготеют» к дистальным отделам, а плоскоклеточные – к проксимальным, т. е. более крупным бронхам.

До внедрения молекулярных методов, классифицируя раки, опирались лишь на внешний вид клеток, что пока сохраняется и в действующей классификации ВОЗ (2004). Иммуногистохимическое исследование позволило внести ясность, но в то же время оказалось, что ранее похожие опухоли могут быть разными по молекулярному фенотипу, а значит, будет различаться и ответ на таргетную терапию. Сейчас активно исследуются мутации в генах опухолей легких, и это дополняет имеющиеся данные о том, как классифицировать типы опухолей. Кроме этого, вспомним, что обильная васкуляризация легочной ткани делает эти органы одним из излюбленных мест для метастазов других опухолей, что создает неповторимый ассортимент вариантов опухолевого роста.

Непростая диагностика

Таким образом, морфологи не только не могут установить столь привычную для них связь между нормальной клеткой и происходящей от нее опухолью, но и без современных генетических методов лишаются возможности следовать за клиникой и определять тип опухоли в соответствии с современными классификациями. Получается, что вторая сложность – ограниченный доступ к современным технологиям в рутинной практике. Морфолог, который не может получить информацию о наличии EGFR-, KRAS-мутаций, перестройке гена ALK или экспрессии PD1, обречен на профессиональную деградацию.

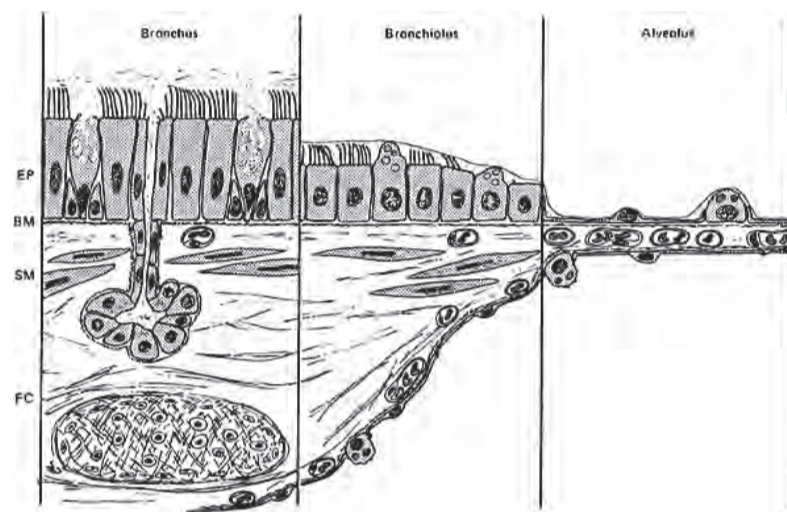
Следующая особенность, с которой сталкивается патологоанатом, – биопсии лёгких. Карциномы лёгких отличаются полиморфностью, т. е. одна и та же опухоль в разных участках может иметь различное гистологическое строение. Но тонкоигольный биоптат – обычно лишь маленький фрагмент опухоли. Этот фрагмент, если не был сразу помещен в фиксирующую жидкость

Важно

Онкологу необходимо помнить:

1. Материал должен быть незамедлительно помещен в фиксирующую жидкость.
2. Результат биопсии нередко может быть ограничен лишь определением немелкоклеточный/мелкоклеточный

3. Чем больше морфолог вовлечен в клинический разбор случаев, тем выше его квалификация в диагностике опухолей легких.



Изменение эпителиального пласта легочного дерева: бронхи содержат реснитчатые и бокаловидные клетки, железы и хрящи; в бронхиолах эпителий уплощается, бокаловидные клетки уже не встречаются, появляются клетки Клара; в альвеолах эпителий уплощен до минимальных размеров и вплотную прилежит к капиллярам

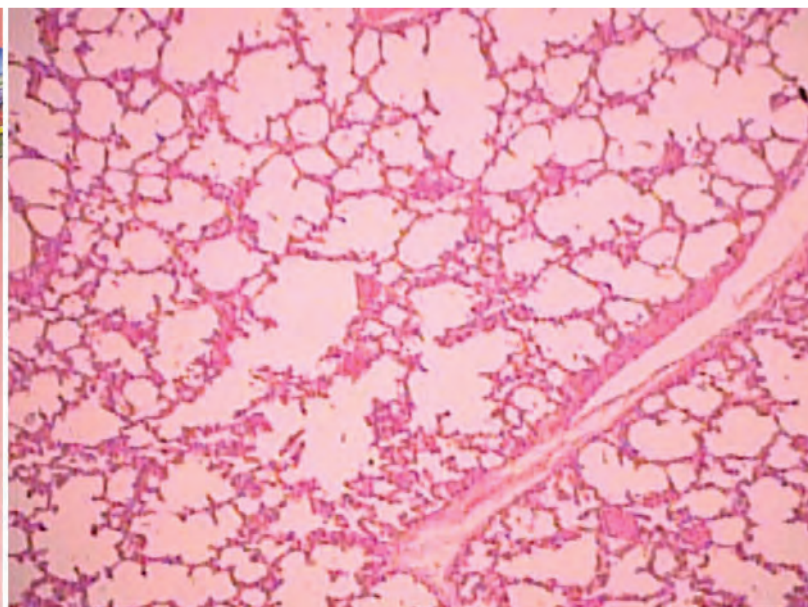
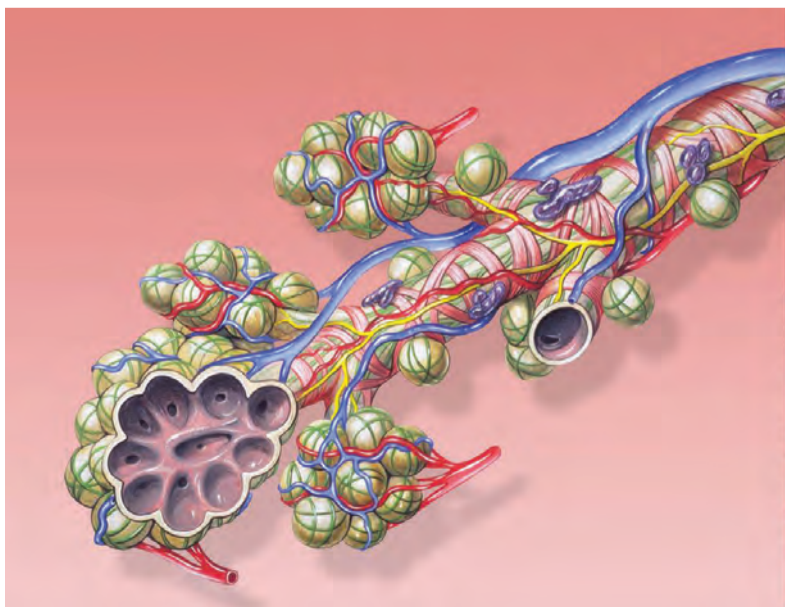
соответствующего объема и концентрации, может испортиться и потерять информативность. Кроме этого, опухоли легких нередко диагностируются уже на II–III стадии и могут иметь выраженную капсулу или зоны некроза, поэтому опытные онкологи знают, что чем больше будет взято материала, тем более информативным будет исследование. Стремление «щадить» ткань и брать на исследование минимально возможный объем материала может сыграть злую шутку и вынудить на повторную биопсию или на внутриоперационное исследование. Такая диагностика разочарует не только пациента и онколога, но и морфолога. Последняя трудность, на которую хотелось бы обратить внимание, абсолютно решаема без каких-либо дополнительных расходов

или существенных организационных изменений. Дистанцирование между диагностическими и лечебными подразделениями в онкологической клинике приводит к тому, что патологоанатомы все больше концентрируются на морфологической картинке и все меньше участвуют в полноценном обследовании пациента, включающем клинические данные, данные рентгенологических и лабораторных методов, динамику показателей.

Современные информационные системы частично решают эту проблему, позволяют врачу-морфологу получить доступ к информации о заболевании и результатах предшествующих исследований, но они не могут заменить врачебные консилиумы (tumorboard).

Таким образом, морфологическая диагностика опухолей легкого является нетривиальной задачей даже для опытного патологоанатома, а для непрерывного повышения квалификации необходим широкий ассортимент молекулярно-генетических методов. Идеальный вариант, когда в патологоанатомическом отделении один из врачей специализируется по опухолям лёгких и, являясь носителем самых современных знаний, находится в постоянном контакте с клиникой, участвует в разборе клинических случаев и оказывает методическую помощь онкологам по гистологическому исследованию, а также по дополнительным методам.

Подготовил к. м. н.
Артем Борбат



Строение терминальных отделов легочного дерева: слева – схема, справа – традиционный гистологический препарат

Обоснованный выбор в пользу продления жизни

Основной задачей терапии метастатического рака молочной железы (РМЖ) остается увеличение продолжительности жизни больных. Однако при выборе препаратов для использования в различных линиях химиотерапии не всегда можно ответить на вопрос, что эти препараты реально дают пациентам.



Д.Л. Строяковский
К.м.н., заведующий отделением химиотерапии МГОБ № 62

sdaniel@mail.ru

Большинство клинических исследований в онкологии, в том числе исследований последних лет, не ставят перед собой задачу оценить увеличение продолжительности жизни, так как доказать на большой группе больных, что мы можем удлинить жизнь, очень сложно. А потому чаще вместо понятия «общая выживаемость» (ОВ) исследователи используют такие суррогаты, как «выживаемость без прогрессирования» и «процент ответов».

Метастатический РМЖ не является исключением. Заболевание достаточно гетерогенно и имеет множество вариантов лечения. Да, сегодня мы реально имеем возможности на-

значить много линий терапии, но где доказательства их эффективности? Все это подтолкнуло исследователей препарата эрибулин (нового ингибитора микротрубочек не-таксанового ряда) к проведению крупного рандомизированного исследования III фазы (EMBRACE), в котором сравнивались эффективность и безопасность препарата с «терапией по выбору врача». Первичной конечной точкой данного исследования была ОВ.

В рамках исследования больные с местно-распространенным или метастатическим РМЖ были распределены на 2 группы в соотношении 2:1: группу эрибулина (препарат назначался в дозе 1,4 мг/м² внутривенно в течение 2–5 минут в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла) и группу «терапии по выбору врача» (эндокрино- и монокимиотерапия, био- и лучевая терапия, наилучшее поддерживающее лечение). До включения в исследование все пациентки получили от двух до пяти линий химиотерапии, включая антрациклины и таксаны (при отсутствии противопоказаний). Рандомизацию проводили в зависимости от географического региона, предыдущего лечения с использованием капецитабина и наличия рецепторов к HER2.

В группе эрибулина было продемонстрировано увеличение медианы ОВ до 13,1 мес (95 % доверительный интервал [ДИ] 11,8–14,3) в сравнении с группой «выбора врача» –

10,6 мес (9,3–12,5; относительный риск [ОР] 0,81, 95 % ДИ 0,66–0,99, $p = 0,041$). Важно, что увеличение ОВ на 2,5 мес одинаково сохраняется у всей разнородной группы больных: как у сильно предлеченных пациенток, так и у тех, кто получал мало терапии. Несмотря на то, что основным механизмом действия эрибулина является ингибирование микротрубочек, препарат доказал свою эффективность в популяции больных, которые получали таксаны ранее и болезнь потеряла к ним чувствительность.

Переносимость терапии эрибулином оказалась не хуже, чем у стандартных вариантов лечения. Только 270 пациенток из 503 (54 %) в группе эрибулина жаловались на общую слабость и утомляемость, 98 пациентов из 247 – в группе сравнения (40%). Частота развития нейтропении в группе эрибулина составила 52 %, в группе «выбор врача» – 30 %. Периферическая нейропатия, которая привела к прекращению приема эрибулина, отмечена у 5 % пациентов.

При выборе препаратов для третьей и последующих линий терапии крайне важно осмыслить цели лечения. Это не только увеличение выживаемости, но и контроль над симптомами болезни, отсрочка их появления, улучшение или поддержание качества жизни, предотвращение осложнений, связанных с прогрессированием болезни. Та-

ким образом, преимущество исследования EMBRACE не только в том, что непосредственный эффект терапии эрибулином оказался больше, чем в случае терапии по выбору врача. Эрибулин показал, что он удобен и прост в применении (короткое время инфузии не требует премедикации), а его токсичность предсказуема и управляема.

В чем слабые стороны этого исследования? К сожалению, не проводили кроссовера. Было бы очень интересно посмотреть на результат, если бы пациенты из группы «выбор врача» в дальнейшем получили бы эрибулин. К тому же сравнение происходило в группе с монотерапией, сравнивалось лекарство против лекарства по выбору врача. В реальной жизни мы часто используем комбинации, поэтому не всегда такое сравнение идеально.

Однако уже сейчас можно говорить о том, что мы получили еще одну доказанно эффективную линию химиотерапии мРМЖ. И при этом эрибулин эффективен в виде монотерапии. И в будущем эрибулин должен стать удобным партнером для исследований в комбинации с другими препаратами. Кто знает, каких результатов мы добьемся тогда?

До последнего времени последовательность назначения препаратов в терапии мРМЖ – это точка преткновения во многих спорах. Исследование EMBRACE является регистрационным исследованием

для эрибулина, после которого были получены результаты еще одного крупного исследования III фазы (301), что позволило расширить показания для применения препарата. А объединенный анализ EMBRACE и 301 исследования еще раз подтвердил эффективность препарата и позволил сделать выводы в отношении когорты больных, где эрибулин продемонстрировал наибольшие клинические преимущества.



Л.Г. Жукова
К.м.н., ведущий научный сотрудник отделения комбинированных методов лечения РОНЦ им. Н.Н. Блохина

zhukova@rambler.ru

Регистрационное исследование EMBRACE показало достоверное увеличение ОВ больных в группе терапии эрибулином по сравнению с терапией по выбору врача. На основании этого в США, Европе и в 2012 году в России эрибулин был одобрен в качестве монотерапии для лечения местно-распространенного или мРМЖ, прогрессирующего после завершения как минимум двух режимов химиотерапии. Предыдущие режимы химиотерапии должны включать антрациклины и таксаны, за исключением пациентов, которым данные препараты не могли быть назначены.



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (ПУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 25.11.14г.)
2. Cortes J, et al. Lancet. 2011;377:914–923

Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препарат способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Краткая информация о препарате: Халавен® относится к ингибиторам динамики микротрубочек не-таксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. Показания: Халавен® показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты. Противопоказания: гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза - 1,4 мг/м², вводится внутривенно в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. Побочное действие (частое и очень частое): очень часто: нейтропения, лейкопения, анемия, снижение аппетита, периферическая нейропатия, головная боль, диспноэ, кашель, тошнота, запор, диарея, рвота, апатия, артралгия, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, утомляемость и астения, лихорадка, снижение массы тела; часто (≥ 1/100, < 1/10): инфекция мочевыводящих путей, пневмония, кандидоз полости рта, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, лимфопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, гипокалиемия, гипонатриемия, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия, бессонница, депрессия, дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность, повышение слезоотделения, конъюнктивит, вертиго, тахикардия, «приливы», орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, боль в животе, стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, вздутие живота, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, гипербилрубинемия, сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, сухость кожи, эритема, гипергидроз, боль в костях, мышечный спазм, мышечно-скелетная боль, боль в груди, мышечная слабость, дисурия, воспаление слизистых оболочек, периферический отек, боль, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром.

Пациентам и специалистам, которые противостоят метастатическому раку молочной железы

ХАЛАВЕН®

БОРЕТСЯ ЗА ЖИЗНЬ

Продлите жизнь с Халавен®, первым препаратом в классе галихондринов



Борется за жизнь

ООО «Эйсай»
121099, РФ, г. Москва, Новинский бульвар, д. 8,
Бизнес-центр Лотте Плаза
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net www.eisai.ru

Параллельно с исследованием EMBRACE было инициировано и успешно завершено исследование 301, в котором эрибулин сравнивался с капецитабином, как с наиболее часто используемым вариантом терапии после антрациклинов и таксанов. В исследовании приняли участие 1102 пациентки с местно-распространенным или мРМЖ, у которых предшествующее лечение антрациклинами и таксанами оказалось неудачным. Больных распределили в группы в соотношении 1:1: больные первой группы получали эрибулин в дозе 1,4 мг/м² в 1 и 8 день 21-дневного цикла, больные второй группы – капецитабин 1250 мг/м² дважды в день с 1 по 14 дни 21-дневного цикла в качестве первой или второй линии химиотерапии по поводу мРМЖ. Пациенток рандомизировали в соответствии с географическим регионом и HER2 статусом.

Результаты исследования продемонстрировали, что эрибулин не уступает капецитабину в третьей и последующих линиях, медиана

ОВ составила 15,9 мес и 14,5 мес в группах эрибулина и капецитабина соответственно (ОР 0,879; 95 % ДИ 0,77–1,003; $p = 0,056$); выживаемость без прогрессирования – 4,1 мес и 4,2 мес соответственно (ОР 1,079; 95 % ДИ 0,932–1,250; $p = 0,305$).

Исследователи также стремились выделить когорту больных, для которых использование эрибулина после антрациклинов и таксанов было бы наиболее полезно и перспективно. Так, оказалось, что эрибулин в сравнении с капецитабином увеличивает медиану ОВ у больных, имеющих невисцеральные метастазы (27,8 мес и 18,3 мес соответственно; ОР 0,51, 95 % ДИ 0,33–0,80). Наиболее интересные результаты дал стратификационный анализ по молекулярным подтипам: у больных с HER2-отрицательным РМЖ ($n=755$) медиана ОВ составила 15,9 мес для эрибулина и 13,5 мес для капецитабина (ОР 0,838; 95 % ДИ 0,715–0,983; $p = 0,03$). Более того, у пациентов с трижды-негативным РМЖ медиана ОВ составила 14,4 мес для эри-

булина и 9,4 мес для капецитабина (ОР 0,702; 95 % ДИ 0,545–0,906; $p = 0,006$).

В отношении нежелательных явлений эрибулина не было получено никаких новых данных. Препарат по сравнению с капецитабином переносился не хуже, а по спектру токсичности даже лучше, потому что не имел таких побочных эффектов, как ладонно-подошвенный синдром (0,2 % против 45,1 %) и диарея (14,3 % против 28,8 %). Наиболее частым нежелательным явлением в обеих подгруппах была нейтропения (54,2 и 15,9 % соответственно), однако легко управляемая: в подгруппе эрибулина своевременная редукция дозы позволила в дальнейшем безопасно использовать препарат до прогрессии.

Результаты исследования позволили расширить показание к применению препарата эрибулин. На сегодняшний день эрибулин зарегистрирован для лечения местно-распространенного и мРМЖ, прогрессирующего после завершения, как минимум, одной линии

химиотерапии по поводу метастатической болезни. Предшествующая терапия по-прежнему должна включать антрациклины и таксаны, использовавшиеся адьювантно или по поводу метастатической фазы заболевания, за исключением пациентов, которым не могли быть назначены данные препараты.

Поскольку опыт применения эрибулина к моменту регистрации оказался значительным, был проведен объединенный анализ EMBRACE и 301 исследования. Результаты анализа продемонстрировали достоверные различия в медианах ОВ в пользу эрибулина по сравнению с группами контроля – порядка 2,5 мес. А для больных, у которых эрибулин был не первой, а уже, как минимум, второй линией терапии по поводу метастатической болезни, различия в ОВ имели абсолютную статистическую достоверность, как на всю группу, так и в отношении HER2-отрицательного и трижды-негативного РМЖ. В соответствии с результатами заранее запланированного стратификационного анализа

наибольшие различия в медиане ОВ были определены для подгрупп пациентов: с невисцеральными метастазами; при наличии 2-х и более зон поражения; с HER2-отрицательным РМЖ; с трижды-негативным РМЖ.

Таким образом, накопленный опыт применения эрибулина и результаты объединенного анализа двух крупных рандомизированных исследований EMBRACE и 301 позволяют говорить о том, что эрибулин должен быть препаратом выбора для больных, у которых болезнь – симптомная и у которых уже может не быть второго шанса на другой вариант лечения. Эрибулин должен быть препаратом выбора для больных, имеющих высокий риск нежелательных явлений, обусловленных иными вариантами химиотерапии и для пациентов с трижды-негативным фенотипом опухоли. В последнем случае интересной представляется опция использования эрибулина не только в монотерапии, но и в комбинации с другими препаратами.

Подготовила
София Меньшикова

Обзор

«Чаще» не всегда «лучше»

После комплексного лечения раннего рака молочной железы пациентки во всем мире находятся под динамическим наблюдением. Однако российские рекомендации предполагают более частые и подробные обследования, чем европейские и американские. Но приносит ли это дополнительную пользу?

Ассоциация онкологов РФ рекомендует регулярно проводить больным, получившим радикальное лечение ранних стадий РМЖ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и рентгенографию органов грудной клетки, клинический и биохимический анализы крови. В ряде клиник этим больным дополнительно проводится сканирование скелета (а иногда и МРТ, КТ). Теоретически эти исследования позволяют раньше выявить прогрессирование заболевания и начать лечение. В то же время данные о положительном влиянии такого подхода на выживаемость отсутствуют, а именно выживаемость (а не факт раннего выявления прогрессирования) является конечной целью любых диагностических процедур. Так могут ли детальные обследования и раннее начало лечения изменить судьбу больных в лучшую сторону?

В настоящее время проведены два крупных рандомизированных исследования влияния различных схем динамического наблюдения на выживаемость после комплексного лечения РМЖ. Результаты этих исследований положены в основу рекомендаций ESMO и ASCO.

Авторы (The GIVIO Investigators) первого разделили пациенток с РМЖ на две группы: стандартного наблюдения (только регулярный физикальный осмотр и маммография) и усиленного наблюдения (осмотр, маммография, рентгенография органов грудной клетки, остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, анализ крови на онкомаркеры). В это многоцентровое исследование вошли 1320 пациенток моложе 70 лет с гистологически подтвержденным ранним РМЖ после проведения радикального лечения и адьювантной терапии. При медиане наблюдения 71 мес статистически достоверной разницы в выживаемости выявлено не было: в группе усиленного наблюдения погибло 132 больных, в группе «стандартного» наблюдения – 122.

Результаты второго исследования (Marco Rosselli Del Turco et al.) так же показали отсутствие влияния ран-

него (за счет активного обследования) выявления костных и внутригрудных метастазов на пятилетнюю выживаемость при РМЖ. В исследование включены 1243 больных РМЖ без признаков метастазирования, период наблюдения составил пять лет. В первой группе проводились осмотр и маммография, во второй – осмотр, маммография, рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, остеосцинтиграфия. За период наблюдения выявлено 393 рецидива (104 – местных и 289 – отдаленных), при этом больше внутригрудных рецидивов обнаружено во второй группе – 71 и 112 рецидивов соответственно. Ожидается, пятилетняя безрецидивная выживаемость была значительно выше в группе стандартного наблюдения, что связано с более поздним выявлением метастазов у больных, не подвергавшихся «тщательному» обследованию. Однако статистически достоверной разницы в общей пятилетней выживаемости между группами выявлено не было (18,6 и 19,5 % соответственно) – т.е. вне зависимости от времени начала терапии распространенной болезни пациенты жили одинаковое время. Полное инструментальное обследование: есть ли смысл?

Новость

Снижение дискомфорта при маммографии

Группа ученых из Амстердама предложила стандартизировать маммографию по оказываемому во время исследования давлению и создала маммограф, измеряющий оказываемое на железу давление. Данный подход позволит значительно уменьшить дискомфорт во время исследования.

Давление на молочную железу при маммографии варьируется от 3 до 30 килопаскалей, что приводит как к значительному дискомфорту и повреждению тканей железы, так и к (при недостаточном давлении) плохому качеству изображения. Ежегодно в США проводится 39 миллионов маммографических исследований, для описания которых используется система BI-RADS.

В исследование включены 433 пациентки от 50 до 75 лет, проведено 4 сдвояжения, три из которых по 14 килопаскалей, одно – 10 килопаскалей. При создании маммографа использована прозрачная пленка для изготовления сенсорных экранов, способная измерить площадь поверхности между молочной железой и держателем.

Стамантия Дестоунис (Stamatia Destounis), врач из Elizabeth Wende Breast Care (Рочестер, Нью-Йорк) говорит: «Мы очень надеемся на воспроизведение результатов исследования в США». Стандартизация по давлению не оказала негативного влияния на качество маммограмм, при этом пациентки отметили уменьшение неприятных ощущений во время исследования.

Рекомендации включают в себя физикальное обследование и маммографию, то есть направлены на поиск локальных рецидивов, в этом случае лечение оперативное. Российские рекомендации также предполагают поиск отдаленных метастазов (остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки), при выявлении которых показана химиотерапия. Как было сказано выше, исследования не выявили статистически достоверной разницы в выживаемости при различной тактике ведения пациентов, получивших радикальное лечение ранних стадий РМЖ. Ассоциация онкологов России после завершения адьювантной терапии рекомендует динамическое наблюдение с осмотром каждые 6 мес – в те-

чение первых 3 лет, каждые 12 мес – в течение последующих лет, включая общий и биохимический анализы крови. Рекомендации Американского общества медицинской онкологии предполагают более плавное снижение частоты осмотра и сбора жалоб пациентки – каждые 3–6 мес первые три года, 6–12 мес в течение 2 лет, в последующем – ежегодно. В Европе и США особое внимание уделяется обучению пациенток самообследованию (Европа, США), контролю массы тела и здоровому образу жизни (Европа) и генетическому исследованию при отягощенном семейном анамнезе (США). Во всех странах получающим тамоксифен рекомендовано наблюдение у гинеколога.

Подготовил
Иван Блохин

Исследование	Россия	Европа	США
Осмотр, сбор жалоб	1 раз в 6 мес – 3 года, затем 1 раз в 12 мес	при каждом визите к онкологу	1 раз в 3-6 мес – 3 года, 6-12 мес – 2 года, затем ежегодно
Маммография	ежегодно	ежегодно	ежегодно
R-графия органов грудной клетки	ежегодно	не рекомендовано	не рекомендовано
УЗИ органов брюшной полости	ежегодно	не рекомендовано	не рекомендовано
Денситометрия	ежегодно	не рекомендовано	не рекомендовано
КТ, МРТ, ПЭТ	не рекомендовано	не рекомендовано	не рекомендовано
Общий, биохимический анализ крови, онкомаркеры	ежегодно	не рекомендовано	не рекомендовано
Осмотр гинеколога	получающим тамоксифен – 1 раз в 6 мес	при каждом визите к онкологу	регулярный осмотр

Хосписы и сестринские койки

Маршрутизация паллиативных больных: опыт России и Великобритании

Около 75 % больных, нуждающихся в паллиации, – это больные метастатическим раком. Сегодня в России обсуждаются контуры оптимальной системы паллиативной помощи. Проводятся конференции, где наши специалисты могут обратиться к опыту зарубежных коллег и сравнить их с собственным.

И среди российских врачей, и среди их зарубежных коллег нередко встречается путаница в понятиях. Термином «паллиативная помощь» называют и supportive care, что можно перевести как «сопроводительная терапия» – комплекс мер, направленный на борьбу с различными осложнениями противоопухолевого лечения и симптомами опухоли, проводимый в рамках основной терапии. Под непосредственно паллиативной помощью чаще всего понимают противоопухолевую терапию у пациента, которого нельзя излечить полностью, но которому можно продлить жизнь. End-of-life care или best supportive care – симптоматическое лечение, направленное на борьбу не с опухолью, а с ее проявлениями, снижающими качество жизни терминального пациента. В хосписах больным оказывается end-of-life care, нередко совместно с palliative care.

На VIII съезде онкологов и радиологов в секции паллиативной помощи д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Смоленской государственной медицинской академии Владимир Иванович Соловьев показал на примере региональной системы помощи терминальным больным, что паллиация может сводиться не только к хосписам. Четверо из пяти

Сейчас много внимания уделяется развитию паллиативной помощи, поэтому специалисты и управленцы в этой сфере обращают внимание не только на российский, но и на зарубежный опыт. По словам члена Королевской коллегии врачей общего профиля Брюса Клеминсона, британская система хосписов работает уже около полувека, и за это время специалисты сумели добиться значительных результатов в облегчении последних недель жизни неизлечимых больных.

Помощь терминальным больным в Великобритании



Брюс Клеминсон (Bruce Cleminson) врач, член Королевской коллегии врачей общего профиля, член общества поддержки онкологических больных Macmillan

br.chr.cleminson@gmail.com

«В Британии пациент может получить паллиативную помощь в больницах, где есть соответствующие специалисты, поликлиниках по месту жительства, в хосписах (стационарно или амбулаторно) либо у себя дома. Решение прекратить лечение и направить пациента на паллиацию принимает лечащий врач. Совместно с другими специалистами он оценивает состояние больного в рамках междисциплинарной оценки потребностей, после



цинская сестра в специализированном учреждении. В хосписе терминальному больному и его близким, помимо специалистов медицинской службы, оказывают поддержку психологи и социальные работники.

Случается, что врач решает направить пациента к специалисту по паллиативной помощи, но больной или его семья настаивают на продолжении лечения. В этом случае специалист беседует с пациентом и его близкими повторно. В разговоре проясняются религиозные взгляды больного, его жизненные ценности и семейное положение, еще раз дается разъяснение прогноза заболевания. При необходимости к работе с пациентом и его семьей подключается психолог. Если больной настаивает, химиотерапия и end-of-life care могут проводиться одновременно.

Пациентам, получающим паллиативную помощь в хосписе, редко требуется специализированное лечение в стационаре госпиталя. При обострении заболеваний или появлении отягчающих симптомов у людей, которые могли бы прожить еще несколько месяцев, хосписный врач оценивает состояние пациента и решает, имеет ли смысл оказывать ему помощь, и есть ли возможность сделать это на месте. Если таковой возможности нет, специалист из хосписа договаривается с врачом из нужного отделения клиники о проведении необходимых процедур или госпитализации.

Когда человеку, получающему паллиацию дома, требуется неотложная медицинская помощь, больной или его родственники связываются с наблюдающим его врачом хосписа. Специалист оценивает состояние пациента, его медицинскую историю и решает, какое подразделение задействовать – выездную службу хосписа, стационар хосписа или же лучше направить больного в клинику. Если приступ произошел в нерабочее время, пациент обращается в службу помощи хосписа. Дежурный врач, изучив электронную карту больного, приезжает на вызов и принимает решение, какой специалист поможет в данном случае, и нужна ли госпи-

тализация. По обычному номеру скорой помощи больной и его близкие звонят реже, так как врачи, приехавшие на вызов, не обладают информацией о диагнозе и сопутствующих заболеваниях терминального пациента, а также назначенных ему процедурах и лекарствах.

Система хосписов в Великобритании довольно хорошо отлажена, однако и там случаются нестыковки. Нередко трудности возникают, когда пациенту хосписа требуется экстренное вмешательство. О нужной процедуре врач хосписа вынужден договариваться со специалистами из клиники, в которой может просто не оказаться свободной бригады хирургов».

Когда пациенту, получающему паллиацию дома, требуется неотложная медицинская помощь, он связывается с наблюдающим его врачом из хосписа или обращается в службу помощи хосписа.

пациентов, которым требуется уход такого рода – онкологические больные, поэтому в Смоленской области успешно развивают региональную паллиативную систему помощи на базе онкологического диспансера. В областном центре при нем имеется хоспис. В регионах действуют онкологические кабинеты и сестринские койки, где больной может получить паллиацию.

чего составляет план по их удовлетворению. Схему действий обсуждают с пациентом и его родственниками и выбирают оптимальное место для получения паллиации. В целом большинство мероприятий по уходу за больным, проводимых в хосписе, можно выполнить и в домашних условиях, но наилучшую помощь окажут квалифицированный врач и меди-

Кстати

Первый в мире хоспис нового типа, где больной получал качественную всестороннюю поддержку, появился в Англии в 1967 году. Своим созданием он обязан Сисели Сондерс. Работая медсестрой в госпитале Святого Луки, она познакомилась с Дэйвидом Тасма, польским беженцем с неоперабельным раком легкого. Беседы, которые велись между медсестрой и терминальным пациентом, легли в основу идеологии хосписов нового типа. Перед смертью Тасма завещал свое со-

стояние Сондерс. На пожертвование и был открыт хоспис Святого Христофора. Потребности Тасма, которые он озвучивал, стали руководством к действию: с неизлечимыми больными стали работать не только врачи и медсестры, которые уделяли внимание проблемам каждого пациента, но также психологи и социальные работники. Спустя 25 лет паллиативная помощь стала отдельным направлением подготовки врачей с четырехлетней программой обучения и аккредитации специалистов.

Новости

Мутации и иммунотерапия

Эффективность иммунотерапии при меланоме ассоциирована с высокой мутационной нагрузкой опухоли.

К таким выводам пришли ученые из мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (Нью-Йорк).

В исследование вошли 25 пациентов с меланомой, прошедших курс лечения ипилимумабом. У 11 из них отмечен выраженный ответ на терапию. Про-

изведен анализ генома опухоли и нормального биологического материала (крови). Прирост в выживаемости ассоциирован с высоким разнообразием и частотой мутаций. Результаты исследования подтверждены в другой группе из 39 пациентов, пятеро из которых получали тремелимумаб (tremelimumab).

Доктор медицины Вассилики Боуссиотис (Vassiliki Boussiotis) в первой статье того же выпуска NEJM от-

мечает: «По-видимому, воздействие ультрафиолетовых лучей или вирусов приводит к формированию новых антигенных детерминант, схожих с таковыми у бактерий и вирусов. Наличие этих детерминант благоприятно сказывается на эффективности иммунотерапии. Иммунная система непрерывно ищет патологические последовательности тетрапептидов. Сейчас необходимо выявить эти последовательности и создать доступ-

ный тест, который поможет с выбором тактики лечения».

Один из исследователей, онколог Джед Волчок (Jedd Wolchok), говорит: «Мы начинаем понимать причины различного ответа на иммунотерапию. Одна из причин связана с мутациями и, следовательно, чужеродностью опухоли для организма. К примеру, рак легких, головы, шеи, почек, мочевого пузыря ассоциирован с высокой мутационной нагрузкой и именно в этих случаях

отмечалась высокая эффективность иммунотерапии». Генетик Тимоти Чан (Timothy Chan), один из соавторов, соглашается: «Впервые обнаружена связь между иммунологическими характеристиками опухоли и эффективностью иммунотерапии. Мы планируем продолжить исследования в свете изучения неопитопов рака легкого и их связи с эффективностью лечения».

Подготовил
Иван Блохин

Нефрэктомия и таргеты

Факторы риска, противопоказания и возможные результаты циторедуктивной операции

Проведенные 10–15 лет назад исследования показали положительное влияние паллиативной нефрэктомии на выживаемость больных с метастатическим раком почки, получающих иммунотерапию. Пока не опубликованы результаты аналогичных испытаний для пациентов, которым назначены таргетные препараты, но уже есть данные о значимых факторах прогноза.

Каждый третий пациент с раком почки на момент обращения имеет диссеминированный опухольчатый процесс. И даже несмотря на то, что часть больных с локализованным раком получит радикальное лечение, у 25–40 % из них разовьются метастазы. Выполнение паллиативной операции не приводит к излечению, а больные погибают, как правило, не из-за роста первичной опухоли, а от прогрессирования метастатического процесса. Но целью паллиативной нефрэктомии как циторедуктивной операции служит увеличение выживаемости и потенциальное возрастание частоты ответов оставшихся метастазов на системную терапию, а также повышение качества жизни больных.

Паллиативная нефрэктомия по-прежнему остается стандартом лечения пациентов с диссеминированным раком почки (ДРП).

По мнению специалистов, в настоящее время паллиативная нефрэктомия по-прежнему остается стандартом лечения пациентов с диссеминированным раком почки (ДРП). Основанием для такой концепции послужили результаты двух рандомизированных исследований в начале 2000-х годов, сравнивших эффективность иммунотерапии цитокинами и нефрэктомии с последующей иммунотерапией. Результатом было достоверное увеличение общей выживаемости при использовании комбинированного лечения. Однако в последние годы актуальным стал вопрос: будет ли сохраняться такое преимущество при использовании таргетной терапии. Таргетные препараты, в отличие от цитокинов, способны влиять и на первичную опухоль, поэтому можно предположить, что паллиативная нефрэктомия не только не нужна пациентам, которым планируется таргетная терапия, но и способна привести к прогрессированию процесса за счет отдаления начала таргетной терапии. Тем не менее, получены данные, подтверждающие эффективность комбинированной схемы. В американском исследовании (Choueiri et al., 2011) 314 пациентов с ДРП получали анти-VEGF-терапию вместе с нефрэктомией или без нее. Было продемонстрировано достоверное повышение медианы выживаемости (19,8 и 9,4 мес соответственно). Аналогичные данные были получены в исследовании EU-ARCCS (сорафениб с паллиативной нефрэктомией или без нее): нефрэктомия увеличивала частоту ответов

на таргетную терапию. К 2016 году также ожидаются результаты многоцентрового проспективного исследования CARMENA, изучающего влияние паллиативной нефрэктомии до таргетной терапии сунитинибом в режиме 50 мг/сут 4/2 нед на общую выживаемость у больных светлоклеточным раком почки без предшествующей системной терапии.

Оптимальный кандидат для нефрэктомии

Существуют данные, которые, с одной стороны, оправдывают проведение паллиативной нефрэктомии при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР), а с другой – указывают на ее возможные слабые стороны. С одной стороны, паллиативная нефрэктомия уменьшает опухолевую массу, а значит и интенсивность метастатического процесса. Также в 1–2 % существует возможность спонтанного регресса отдаленных метастазов, особенно метастазов в легкие. С другой стороны, нефрэктомия – операция, сопря-

женная с риском послеоперационных осложнений и смерти, особенно в случае ее выполнения при множественном метастатическом поражении и опухолевой венозной инвазии. По данным РОНЦ, частота тяжелых осложнений и госпитальная летальность достоверно выше после нефрэктомии при наличии метастазов, нежели при отсутствии таковых. Также существует риск прогрессирования за время ожидания системной терапии. Факторами неблагоприятного прогноза общей выживаемости больных ДРП, подвергнутых паллиативной нефрэктомии, служат метастазы в два органа и более, поражение головного мозга, опухолевой венозный тромбоз, наличие регионарных метастазов, неполное удаление первичной опухоли и возраст старше 60 лет. И если у больных, имеющих меньше двух факторов риска, выполнение паллиативной нефрэктомии увеличивает общую выживаемость, то больные группы плохого прогноза (два и более факторов риска) не выигрывают от паллиативной нефрэктомии в плане выживаемости, а имеют лишь ассоциированные с хирургией риски.

Кому отказывать?

Дискуссионным остается вопрос, надо ли отказывать в паллиативной нефрэктомии «неподходящим» больным? Эксперты из РОНЦ склоняются к отрицательному ответу, поскольку паллиативная нефрэктомия может перевести пациента в группу промежуточного прогноза, повысить соматический статус, снизить интенсивность органной дисфункции и улучшить показатели клеточного состава крови. Особо важным представляется принятие решения об операции у больных с опухолевым венозным тромбозом, ведь данное состояние ассоциировано с риском возникновения таких серьезных осложнений, как массивная тромбоэмболия легочной артерии, синдром Бадда-Киари и синдром нижней полой вены. По данным РОНЦ паллиативная нефрэктомия с тромбэктомией обеспечивает преимущество в выживаемости лишь тем пациентам, у которых отсутствуют региональные метастазы (NO) и отдаленные метастазы выявляются не более чем в одном органе.

Кому однозначно не показана паллиативная нефрэктомия, согласно опубликованным мировым исследованиям? Прежде всего, больным с неудаляемыми метастазами, угрожающими жизни и/или приводящими к тяжелой органной недостаточности. Также в эту группу попадают пациенты с бурным прогрессированием процесса (появление новых и увеличение существующих метастатических очагов на 50 % в течение месяца), наличием множественных массивных метастазов (бесперспективных в отношении ожидаемого результата системного лечения) и операционным риском ASA IV степени.

Сегодня данные об эффективности паллиативной нефрэктомии у больных ДРП получены лишь в ретроспективных исследованиях, показавших увеличение общей выживаемости боль-

ных во время перерыва в лечении. Индукционный режим применения таргетной терапии на данный момент находится лишь в стадии изучения. Наиболее интересным представляют-

Классическим вариантом является выполнение циторедуктивного вмешательства до системного лечения, что позволяет уменьшить объем опухоли и предотвратить осложнения.

ся ожидаемые результаты рандомизированного исследования III фазы SURTIME, которое сравнивает немедленную и отсроченную паллиативную нефрэктомия с сунитинибом у больных с мПКР. Таким образом, неоадьювантный режим пока малоизучен и на данный момент стандартом остается выполнение нефрэктомии до таргетной терапии».

До или после таргетной терапии?



М.И. Волкова
К.м.н., отделение урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

mivolkova@rambler.ru

«Существуют два подхода: классическим вариантом является выполнение циторедуктивного вмешательства до системного лечения, что позволяет уменьшить объем опухоли и предотвратить осложнения. Однако срок ожидания таргетного лечения увеличивается. Проведение операции после индукционной терапии потенциально также является обоснованным, ведь системное лечение начинается сразу, что позволит оценить чувствительность к лечению, уменьшить первичную опухоль. Но у этого подхода также есть негативные стороны: риск осложнений со стороны первичной опухоли, фиброз забрюшинного пространства, приводящий к техническим трудностям, замедление заживления раны и риск прогрессиро-

Селекция пациентов



А.В. Климов
Онколог, аспирант урологического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина

klimov_a@bk.ru

«Около 30 % пациентов после выполнения паллиативной нефрэктомии не получают дальнейшего таргетного лечения из-за госпитальной смерти или прогрессирования заболевания за время ожидания второго этапа лечения. Это говорит о том, что мы должны отбирать пациентов, которые получат наибольшее преимущество от паллиативной нефрэктомии, т.е. должны выделить факторы риска осложнений, госпитальной летальности и неблагоприятного прогноза».

Подготовил
Владислав Бугаев

Для женщин в постменопаузе, больных эстроген-положительным распространённым раком молочной железы (ЭР+ РМЖ), резистентным к эндокринной терапии

Выход есть

АФИНТОР® в комбинации с ингибитором ароматазы более чем в два раза увеличивает выживаемость без прогрессирования по сравнению с эндокринной терапией¹

Зверолимус входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов²

АФИНТОР® (эверолимус) таблетки

NOVARTIS ONCOLOGY
000 «Новартис Фарма», 125315 Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3, тел. +7 (495) 967 1270, факс +7 (495) 967 1268
www.novartis.ru

Опора и поддержка

Роль бисфосфонатов в терапии РМЖ

Онкологи давно и успешно используют бисфосфонаты (БФ) с целью предотвращения потери минеральной плотности костей и снижения риска переломов у пациенток с раком молочной железы (РМЖ). Однако все ли пациенты одинаково выигрывают от такой терапии? Долгое время этого никому не удавалось определить, так ряд исследований противоречили одно другому. Наконец, Матти Аапро, член совета директоров Международной ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), ответил на все вопросы.

ABCSG-12



Матти Аапро (Matti S. Aapro)
Член совета директоров Международной ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии; клиника Женевле, Швейцария

maapro@genolier.net

Одним из самых первых исследований, в котором изучали отдаленную противоопухолевую активность золедроновой кислоты, стало исследование Австрийской группы по изучению РМЖ и колоректального рака – ABCSG-12 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial-12). В него включили 1803 женщин, не достигших менопаузы, с гормоночувствительным РМЖ на ранних стадиях. После оперативного вмешательства пациентки в течение 3 лет получали адъювантную эндокринотерапию (гозерелин в сочетании с тамоксифеном или анастрозолом) в комбинации с золедроновой кислотой (4 мг в/в каждые 6 мес) или без добавления БФ.

В группах пациенток, получавших золедроновую кислоту дополнительно к адъювантной эндокринотерапии, было отмечено меньшее количество рецидивов во всех областях, включая метастазы во внутренние органы и локально-региональные рецидивы. Относительный риск прогрессии заболевания снизился более чем на треть (отношение рисков [ОР] 0,64; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,46–0,91, $p = 0,01$). Риск рецидивов был ниже на 35 % ($p = 0,02$). Тем не менее, общая выживаемость (ОВ) существенно не возросла – в основной группе погибло 26 больных, в исследуемой – 16 (ОР 0,60; 95 % ДИ 0,32–1,11; $p = 0,11$).

Устойчивые положительные эффекты в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) сохранялись в течение более 3 лет после завершения лечения (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,55–0,92, $p = 0,011$). При медиане наблюдения 5 лет относительное снижение риска рецидива составило 32 % (ОР = 0,68; 95 % ДИ 0,51–0,91; $p = 0,009$). Также было выявлено статистически значимое улучшение показателя ОВ (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,39–0,96; $p = 0,033$). Относительный риск смерти в подгруппе пациенток, которые были

старше 40 лет на момент включения в исследование и получали золедроновую кислоту, снизился на 43 % (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,33–0,99; $p = 0,042$).

Тем не менее, к непосредственным результатам ABCSG-12 мировое сообщество отнеслось с осторожностью. Например, после того, как исследование было представлено на ASCO-2008, эксперты так и не пришли к единому мнению, нужно ли на основании полученных данных менять устоявшуюся практику.

AZURE

Вскоре после ABCSG-12 завершилось исследование AZURE (Adjuvant Zoledronic Acid to Reduce Recurrence), результаты которого были чуть ли не противоположными.

В AZURE включили 3360 пациенток с II или III стадиями РМЖ, как пре-, так и постменопаузального возраста. Все пациентки получали стандартную адъювантную системную химиотерапию, но половине из них дополнительно назначили 4 мг золедроновой кислоты внутривенно сначала каждые 3–4 нед (суммарно 6 доз), затем 3 мес (суммарно 8 доз) и далее каждые полгода (суммарно 5 доз) – и так в течение 5 лет. При медиане наблюдения 84 мес показатели ОВ (ОР 0,93; 95 % ДИ 0,81–1,08, $p = 0,37$), ВБП (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,82–1,06, $p = 0,3$) и БВ (ОР 0,93; 95 % ДИ 0,81–1,07, $p = 0,22$) в группах практически не различаются. Правда, прием золедроновой кислоты позволил увеличить время до развития первых костных метастазов (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,63–0,96, $p = 0,02$), так и время до развития костных метастазов на протяжении всего периода наблюдения (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,68–0,97; $p = 0,022$). Противоопухолевый эффект абсолютно не зависел от эстрогенового статуса РМЖ. Остеонекроз верхней челюсти был зафиксирован у 26 пациенток, получавших БФ (1,1 %; 95 % ДИ 0,6–1,7).

В итоге, исследователи пришли к выводу, что адъювантная терапия БФ не улучшает эффективность стандартного лечения пациенток с ранними стадиями РМЖ, однако снижает риск развития костных метастазов. Однако несмотря на то, что в группе БФ не увеличились показатели ВБП, в исследовании наметился определенный тренд: золедроновая кислота может улучшать показатели ОВ не во всей популяции, а у какой-то определенной подгруппы пациенток. Так, например, улучшилась выживаемость без инвазивного РМЖ у женщин, у которых менопауза длилась как минимум 5 лет до момента начала терапии (78 % против 71 %; ОР 0,75; 95 % ДИ 0,59–0,96; $p = 0,02$). В этой же подгруппе лечение золедроновой кислотой показало статистически значимое снижение риска летального исхода на 26 % (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,55–0,98, $p = 0,04$).

ZO-FAST

Исследователи ZO-FAST (Zoledronic Acid and Femara Adjuvant Synergy Trial) изучали эффективность немедленного и отсроченного назначения золедроновой кислоты с целью сохранения костной ткани на фоне адъювантной терапии ингибиторами ароматазы. Дополнительной целью исследования было оценить противоопухолевый потенциал золедроновой кислоты. В рамках исследования 1065 женщин постменопаузального возраста, получающие летрозол, были распределены в две группы, золедроновую кислоту назначали либо сразу (4 мг внутривенно каждые 6 мес в течение 5 лет), либо отсроченно. После 5 лет наблюдения оказалось, что ранний прием БФ улучшает показатели ВБП на 34 % (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,44–0,97, $p = 0,038$), снижая риск локальных рецидивов (0,9 % против 2,3 %) и развития отдаленных метастазов (5,5 % против 7,7 %) по сравнению с более поздним назначением золедроновой кислоты. Тем не менее, даже отсроченная терапия БФ показала лучшие показатели ВБП (25 %) по сравнению с пациентами контрольной группы, не получавшей БФ (ОР 0,46 %, $p = 0,0334$).

EBCTCG

На первый взгляд может показаться, что результаты всех трех исследований друг другу противоречат. Например, в ABCSG-12 было показано существенное увеличение ВБП у всех женщин, независимо от гормонального статуса, в то время как исследователи AZURE, наоборот, отметили такую тенденцию только у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. Дело в том, что в первом исследовании все женщины репродуктивного возраста получали гозерелин. Это повлияло на функцию яичников – почти у всех пациенток развилась аменорея, и остаточные уровни эстрогена у них были примерно такими же, как у женщин в постменопаузе (Gnant et al., 2009). В исследовании AZURE пациентки получали только стандартную химиотерапию, что в итоге сделало популяцию однородной в отношении гормонального статуса, а результаты самого исследования довольно невнятными.

Появились гипотезы о том, что менопауза (физиологическая или вследствие супрессии активности яичников у молодых женщин) – важный компонент успеха ответа на терапию БФ, вне зависимости от эстрогенового статуса первичной опухоли.

Все это привело к тому, что Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) во главе с R. Coleman провели мета-анализ 36 исследований, сравнивающих адъювантную терапию БФ (клюдронат, золедроновая кислота или ибандронат) с отсутствием таковой (всего около 22982 наблюдений).

В общей популяции БФ не показали никаких статистически значимых различий в отношении отдаленных и костных метастазов и выживаемости. Тем не менее, среди 11036 женщин постменопаузального возраста (включая женщин старше 55 лет в случае, если их менопаузальный статус был неизвестен) было отмечено сокращение относительно риска развития костных метастазов на 34 % и риска смерти от РМЖ на 17 %. Эти результаты не зависели от типа БФ, схем лечения, эстрогенового статуса опухоли и состояния лимфоузлов.

При анализе результатов среди пациенток в постменопаузе выяснилось, что относительный риск развития отдаленных метастазов в группе БФ составил 18,4 % против 21,9 % в контрольной группе ($p = 0,0003$), а костных метастазов – 5,9 и 8,8 % соот-

ветственно ($p < 0,00001$). 10-летняя смертность от РМЖ составила 15,2 % в группе БФ и в 18,3 % в группе, не получавшей БФ ($p = 0,004$), а 10-летняя смертность от всех причин – 21,5 против 23,8 % соответственно ($p = 0,007$).

Несмотря на то, что ESMO до сих пор не рекомендует использовать БФ в качестве дополнительных противоопухолевых агентов при адъювантной терапии РМЖ, St. Gallen International Expert Consensus в 2013 году сделали другие выводы. Если адъювантная терапия БФ позволяет сохранить костное здоровье и увеличить ВБП у женщин, которые достигли постменопаузы, физиологической или вследствие гормональной супрессии, нужно ли их назначать? Конечно, нужно.

Подготовила

София Меньшикова

№1*

РЕЗОРБА

*Первая российская золедроновая кислота

В терапии костных метастазов солидных опухолей, множественной миеломы и гиперкальциемии

Найти и обезвредить

- Снижает риск возникновения костных событий¹
- Быстро купирует болевой синдром²
- Оказывает прямое противоопухолевое действие³

Новый готовый набор для в/в инфузии

4 мг 1 раз в 3-4 недели

1. «Многоцентровое открытое клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Резорба для лечения костных осложнений при метастатическом раке предстательной железы». ФГУ НИИ Урологии Росмедтехнологий. Москва 2009 г.
2. И.Э. Кулиева, И.С. Бесова «Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами». Журнал «Эффективная фармакотерапия» №4 2012 г.
3. Groucher P. The antitumor potential of zoledronic acid//Symposium at EBCC, Barcelona, 2002 (По материалам симпозиума)/ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Резорба, 2012

ФАРМ
СИНТЕЗ

3АО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Рошинский проезд, 8
Тел:(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru

Опыт Австралии обсудили в Петербурге

19 декабря в Санкт-Петербурге на круглом столе, организованном РООМ и СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», специалисты рассмотрели организационные решения, которые могут улучшить качество медицинской помощи больным раком молочной железы в СЗФО.



Г.М. Манихас
Д.м.н., проф., главный врач СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», вице-президент РООМ

стола – ранняя диагностика и профилактика РМЖ. Массовый скрининг – слишком дорогое и трудозатратное мероприятие. Сейчас основной акцент делается на раннюю диагностику рака при прохождении диспансеризации. Однако для увеличения эффективности диагностики необходимо учитывать рекомендации Минздрава, VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и РООМ. Именно их строгое выполнение позволит поднять возможности диспансеризации в регионах на должный уровень.

– Сейчас врачи активно обсуждают вопросы финансирования здравоохранения. Была ли эта тема затронута на круглом столе?

– Мы обсуждали конфигурацию финансирования здравоохранения, обращая внимание на опыт зарубежных стран. Я думаю, стоит попробовать совместить российские реалии с международным опытом. Систе-

ма, принятая в Австралии, Норвегии и ряде других государств позволяет пациенту принимать участие в оплате собственного лечения не только в частных клиниках, невзирая на то, что в этих странах высокий уровень социальной защиты. Большой не боится отдавать свои деньги, так как уверен, что они будут использованы исключительно для его блага. Существующая за рубежом система позволяет контролировать, на что потрачены деньги пациентов. К сожалению, доля теневых вложений в российских клиниках доходит до 30 %. Одним из путей выстраивания системы софинансирования путем сооплаты может стать легализация подобных добровольных вкладов. Это даст толчок для более активного развития добровольного страхования.

– А что из опыта отдельных российских клиник заслуживает внимания?

– Да, интересные решения есть в регионах. Но наш опыт может быть воспринят в контексте международного. В Вологодском областном онкологическом диспансере было создано отделение, специалисты которого занимаются новообразованиями и органов малого таза, и молочной железы. Подобные отделения, занимающиеся опухолями всей женской репродуктивной системы, существуют в клиниках Германии, Бельгии, Швейцарии, Австрии, однако для России этот опыт уникален. В условиях ограниченных ресурсов такое решение позволяет получить неплохие результаты. Думаю, что в следующем году мы пристально изучим практику вологодских специалистов, и тогда сможем дать полноценную оценку этого «опыта».

– Были ли на круглом столе обозначены другие вопросы из регионов, на которые нужно обратить внимание?

– Многим врачам показалось удивительной статистика из Новгородской области. В этом регионе зафиксировано снижение смертности от РМЖ. На первое место по количеству летальных исходов вышел рак печени, хотя Новгородская область никогда не относилась к регионам с повышенной заболеваемостью этой патологией. Мы полагаем, что в основе таких данных лежат не изменения в эпидемиологии, а проблемы со статистическими подсчетами. В медицине любые организационные решения принимаются на основании статистики, поэтому такая ситуация не может не вызывать беспокойства. В будущем году мы совместно с НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова поможем нашим новгородским коллегам разобраться со сложившейся ситуацией.

Подготовила
Надежда Маркевич

– Какие организационные задачи по улучшению медицинской помощи больным РМЖ Вы считаете первоочередными?

– Один из основных вопросов, который обсудили участники круглого

Бисфосфонаты – профилактика рака эндометрия

Ученые из Детройта показали, что бисфосфонаты снижают риск развития рака эндометрия на 50 %.

В исследовании случай-контроль изучено влияние на заболеваемость раком эндометрия бисфосфонатов, содержащих азот, описанных ранее как антиканцерогенных. Проанализированы 29254 истории болезни. В группе пациен-

ток, получавших бисфосфонаты, рак эндометрия развивался в 8,7 случаев на 100 тыс. человеко-лет. Во второй группе рак развивался в 17,7 случаев на 10 тыс. человеко-лет. Таким образом, абсолютный риск развития рака эндометрия при применении бисфосфонатов снижается в два раза. Предыдущие исследования выявили антиканцерогенный эффект бисфос-

фонатов в отношении некоторых видов рака, но влияние бисфосфонатов на развитие рака эндометрия изучено впервые. Существуют два варианта развития рака эндометрия – гормонозависимый (частота 70 %) и автономный (частота менее 30 %). Настоящее исследование изучило влияние препаратов на более распространенный гормонозависимый

тип рака. Для изучения эффективности бисфосфонатов в профилактике рака эндометрия автономного типа нужны дальнейшие исследования. Какой именно вид рака может развиваться у той или иной женщины предсказать невозможно. При раке эндометрия независимо от его стадии пятилетняя выживаемость равна 65–69 %. На первой стадии этот пока-

затель равен 76 %, на второй – 59 %, на третьей – 29 %, а на четвертой – только 10 %. Рак эндометрия является четвертым по частоте среди женщин. В структуре общей смертности от рака он занимает восьмое место. Почти половина всех новообразований женской репродуктивной системы – именно рак эндометрия, который выявляют на шестой декаде жизни.

Уважаемые дамы и господа!

Приглашаем вас принять участие в мероприятиях организуемых ООО «Агентство «АБВ-экспо» в 2015 году:

 20-21 февраля 2015 г. КОНФЕРЕНЦИЯ (20 ФЕВР) И МАСТЕР-КЛАСС (21 ФЕВР) «ТОНКОСТИ И УЛОВКИ В ХИРУРГИИ ГРЫЖ». Место проведения Конференции: ГК «Космос», г. Москва, Проспект Мира, 150 Место проведения Мастер-класса: Городская Клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова (хирургический корпус №5), г. Москва, Ленинский проспект, 10	 8-9 апреля 2015 г. КОНФЕРЕНЦИЯ «СТАНДАРТЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛУЧЕВОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ В УРОЛОГИИ». Место проведения: г. Москва	 октябрь 2015 г. КОНФЕРЕНЦИЯ «ХИРУРГИЯ ОПУХОЛЕЙ ВНУТРИГРУДНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ (РАК ЛЕГКОГО, ПИЩЕВОДА, ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ)». Место проведения: Конференц-зал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва, Каширское ш., 23/2.
 17 апреля, 2015 г. КОНФЕРЕНЦИЯ РООУ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ. Место проведения: г. Тюмень	 1,2,3 октября, 2015 г. X КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ. Место проведения: ГК «Космос», г. Москва, Проспект Мира, 150	 4 декабря, 2015 г. КОНФЕРЕНЦИЯ РООУ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ. Место проведения: СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56
 10 апреля 2015 г. МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ФОРУМ РООМ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РМЖ В СЕВЕРО-КАВКАЗСКОМ И ЮЖНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ. Место проведения: Гостиница «Бештау», г. Пятигорск, Бульварная улица, 17	 12 июня 2015 г. СИМПОЗИУМ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (РООМ). Место проведения: Отель «InterContinental Carlton Cannes», Франция, г. Канн, 58 La Croisette	 3,4,5 сентября 2015 г. II ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (РООМ). ИННОВАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РМЖ (С СЕССЕЙ ЗАРУБЕЖНЫХ ДОКЛАДОВ). Место проведения: Отель «Radisson Blu Resort & Congress Center», Россия, г. Сочи, ул. Голубая, 1а
 22 мая 2015 г. I КОНФЕРЕНЦИЯ ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ «ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: СТАНДАРТЫ ИЛИ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД?» Место проведения: Конференц-зал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва, Каширское ш., 23/2.	 15-16 октября 2015 г. II КОНФЕРЕНЦИЯ ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ. Место проведения: Конференц-зал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва, Каширское ш., 23/2.	<p>ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ В МЕРОПРИЯТИЯХ ОБРАЩАЙТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, К СОТРУДНИКАМ ООО «АГЕНТСТВО «АБВ-ЭКСПО»</p> <p>Адрес: Москва, Каширское шоссе, д.24, стр.15 тел./факс: 8 (495) 988-8992 e-mail: info@abvexpo.ru www.abvexpo.ru</p>

Рак простаты: отсрочить ли химиотерапию?

Б.Я. Алексеев приводит дискуссию года к общему знаменателю

Немедленная или отсроченная химиотерапия при РПЖ, токсичность лечения и «цена» жизни, измеренная ее качеством – основные вопросы, обсуждаемые онкоурологами в 2014 году. В течение года на страницах ОС публиковались новые данные и мнения ведущих мировых исследователей. В этом материале мы подводим итоги дискуссии, но не завершаем ее.

Новые данные ставят вопрос о роли химиотерапии. «Место доцетаксела – либо до, либо после гормональной терапии второй линии, – считает Чарльз Райан, доктор медицины, профессор в области клинической медицины и урологии Университета Калифорнии, Сан-Франциско, и ведущий исследователь протокола COU-AA-302. – Но при КРПЖ в настоящее время наиболее оправданно после терапии абиратероном. Если же обращаться к данным исследования CHAARTED, то, судя по полученным результатам, при гормонально-чувствительном РПЖ назначение доцетаксела оправданно при новодиагностированном метастатическом (!) заболевании».

В интервью ОС доктор Райан отметил, что результаты CHAARTED, по всей видимости, для россиян окажутся наиболее значимыми и прикладными. «Назначение доцетаксела имеет очевидное преимущество для пациента с распространенным метастатическим процессом, не получившим ранее никакого лечения. Полагаю, в России немало таких мужчин», – сказал он.



Б.Я. Алексеев
Д.м.н., проф., заместитель директора по науке ФМИЦ им. П.А. Герцена

– Какое у Вас представление о роли доцетаксела?

– Доцетаксел – один из препаратов выбора при кастрационно-рефрактерном раке предстательной железы. Причем выбор в пользу химиотерапии справедлив для большинства больных, так как, к сожалению, мы часто встречаемся с пациентами с выраженным болевым синдромом и массивным метастатическим процессом. Поэтому роль доцетаксела в первой линии химиотерапии (ХТ) достаточно очевидна, хотя пока мы не можем раннее назначение химиотерапии при гормонально-чувствительном РПЖ возводить в ранг однозначной рекомендации.

Однако увеличение общей выживаемости на полтора года, отмеченное в CHAARTED, – это серьезный довод, и мы можем рассматривать такую возможность и обсуждать ее с больными с массивным метастатическим процессом – т.е. при наличии пяти и более метастатических очагов, крупных очагов

в костях или висцеральных метастазов.

– По окончательным данным COU-AA-302, применение химиотерапии можно отсрочить. «Раннее применение абиратерона [...] – направление, в котором мы должны двигаться», – отметил Берtrand Томбаль ранее в интервью ОС. Как Вы относитесь к возможности отдалить ХТ, кто должен быть кандидатом для терапии абиратероном?

– При терапии абиратероном сохраняется высокое качество жизни, низки риски нежелательных явлений, отдалается необходимость применения наркотических анальгетиков. В этом году опубликованы окончательные данные и важно, что после двух дополнительных лет наблюдения характеристики безопасности остались неизменными.

Пока мы не можем раннее назначение химиотерапии при гормонально-чувствительном РПЖ возводить в ранг однозначной рекомендации. Однако увеличение общей выживаемости на полтора года, отмеченное в CHAARTED, – это серьезный довод.

Однако ответ на вопрос о назначении гормональной терапии второй линии очевиден из дизайна исследования: кандидат для абиратерона – это пациент без симптоматики или с болями, которые купируются приемом обычных анальгетиков. Мы также знаем, что пациенты, имевшие длительный ответ на АДТ, чувствительны к манипуляциям на уровне андрогенного рецептора – применение абиратерона у таких пациентов будет наиболее эффективным. В противном случае гормональная терапия второй линии, как правило, менее эффективна – такие пациенты должны быть направлены на химиотерапию.

– Выбирая последовательность лечения, как часто стоит делать выбор в пользу препарата с иным механизмом действия?

– С биологической точки зрения, смена механизма действия должна дать лучший клинический эффект. Однако данное утверждение не всегда справедливо. Если пациент в первой линии получал доцетаксел, то важно понимать, почему он был отменен – из-за низкой эффективности, высокой токсичности или иных причин. И если терапия доцетакселем оказалась малоэффективна, то я бы не стал назначать абиратерон – несмотря на то, что механизм действия совершенно иной, пациент очень быстро прогрессирует и, вероятнее всего, получит большую пользу все-таки при назначении кабазитаксела.

Это показано в клинических исследованиях – кабазитаксел стал первым препаратом, увеличившим общую выживаемость пациентов после терапии доцетакселем,

что продемонстрировано в исследовании TROPIC. С чем связана чувствительность доцетаксел-резистентных клеток к кабазитакселу? Из-за низкого сродства к Р-гликопротеину (P-GP) – основному драйверу резистентности к таксанам – между кабазитакселем и другими таксанами отсутствует перекрестная резистентность.

Совершенно иным может быть решение, если доцетаксел отменен из-за токсичности. В таком случае, действительно, может быть целесообразным перейти на терапию абиратероном, и уже при прогрессировании назначить кабазитаксел.

– Есть мнение, что в последовательность доцетаксел-кабазитаксел можно включить абиратерон, таким способом дав возможность пациенту «отдохнуть» от химиотерапии. В каких

случаях возможны «химиотерапевтические каникулы»?

– В случае, когда мы провели 6–10 курсов терапии доцетакселем и получили хороший и быстрый ответ, действительно, можно отменить препарат и оставить пациента вообще без лечения, чтобы потом вернуться к лечению тем же доцетакселем. Использование же абиратерона ради «каникул» я не считаю правильным – после химиотерапии он может быть с успехом использован у медленно прогрессирующих пациентов. Если быстро прогрессирующему больному вы назначите абиратерон, то вы можете вообще не успеть использовать кабазитаксел.

– С применением кабазитаксела связаны опасения относительно токсичности. Эксперты ASCO отмечают, что после доцетаксела пациенту может быть предложен кабазитаксел, но оптимальное соотношение польза/токсичность демонстрируют гормональные препараты.

– Действительно, препарат обладает довольно высокой токсичностью. По результатам TROPIC, в группе кабазитаксела было зафиксировано несколько смертей из-за нейтропении и ее осложнений, в связи с чем последовала рекомендация Независимого комитета по мониторингу данных (IDMC) строго соблюдать указания Американского общества клинических онкологов (ASCO) по профилактике фебрильной нейтропении.

В исследованиях широкого доступа, проведенных более чем в 20 странах ЕС, профиль кабазитаксела оказался более благоприятным. Это связано с тем, что больным

Кстати

В 2014 году появились новые данные. Отвечая на одни вопросы, исследователи неизменно приходят к новым. Так, обсуждая CHAARTED, эксперты отмечают, что данные по ранней химиотерапии не всегда однозначны. Более того, пока не совсем ясно, как влияет раннее назначение химиотерапии на дальнейшую эффективность лечения при разви-

тии кастрационной рефрактерности. Дискуссия не заканчивается – продолжается работа с пациентами, имевшими длительный ответ на гормональную терапию второй линии в PREVAIL и COU-AA-302, ожидается дополнительный анализ CHAARTED. Онкология сегодня продолжает следить за научными новостями и новыми данными.

профилактически назначался курс Г-КСФ, что не было предусмотрено в TROPIC. Как результат, например, эпизоды летальности, зарегистрированные в German compassionate use program (CUP) отмечены только (!!!) после первого цикла и у пациентов, не получавших Г-КСФ.

По данным дополнительного анализа TROPIC показано, что эффективность терапии кабазитакселем зависит от общего соматического здоровья. Однако вне зависимости от факторов негативного прогноза, применение кабазитаксела значительно увеличивает продолжительность жизни по сравнению с митоксантроном.

– Эксперты обращают внимание, что в программах расширенного доступа погибшие не испытывали значимую гематотоксичность во время предшествующей терапии доцетакселем, поэтому целесообразным может быть назначение Г-КСФ всем больным, получающим кабазитаксел. Согласны ли Вы с этим?

– Я считаю, что правильный мониторинг позволяет обеспечивать своевременное адекватное лечение и сохранять качество жизни на высоком уровне. Профилактиче-

Кабазитаксел стал первым препаратом, увеличившим общую выживаемость пациентов после терапии доцетакселем, что продемонстрировано в исследовании TROPIC.

ское назначение Г-КСФ необходимо во всех случаях, когда есть риск гематологической токсичности. В критериях ASCO отмечены факторы риска – это возраст > 65 лет, плохое общее состояние, предыдущие эпизоды фебрильной нейтропении. Назначение Г-КСФ – необходимое мероприятие и при кахексии у пациентов с низким резервом костного мозга, т.е. при облучении более 20 % костного мозга.

Используя эти рекомендации, мы назначаем Г-КСФ. В нашей клинике порядка пятидесяти пациентов получили лечение кабазитакселем в рамках международных исследований, еще более двадцати – в рутинной практике. Гематологическую токсичность III–IV степени мы наблюдали всего 3–4 раза – я считаю, что это связано с применением Г-КСФ.

– Эксперты ASCO в Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer отмечают, что применение абиратерона более экономически целесообразно, Вы согласны с этим мнением?

– Мы не проводили специальных исследований по финансовой нагрузке, поэтому оперировать конкретными цифрами я не могу и не берусь отвечать на вопросы о стоимости. На мой взгляд, лечение кабазитакселем не выглядит значительно более затратным по сравнению с гормональными препаратами второй линии: препарат вводится амбулаторно – один раз в три недели, поэтому дополнительные расходы на пребывание в стационаре отсутствуют, хотя может и потребоваться дополнительная поддерживающая терапия.

С клинической точки зрения этот вопрос не всегда однозначный. Так, если было прогрессирование после доцетаксела, то клинический эффект применения кабазитаксела будет лучше по сравнению с абиратероном, в результате и качество жизни больного тоже будет лучше. Что касается больных в целом,

то во второй линии кабазитаксел должен быть более эффективным, что связано именно с механизмом действия препарата и низким сродством к Р-GP.

– Есть данные, что результаты лечения лучше, если кабазитаксел применяется до абиратерона... Действительно ли стоит переходить как можно скорее к терапии кабазитакселем?

– Такие данные есть, но они не многочисленны и ретроспективны, не включают информацию о нежелательных явлениях, критериях отбора пациентов и применении поддерживающей терапии. Поэтому безапелляционно выводы делать нельзя. Однако, действительно, быстро прогрессирующему больному лучше назначить химиотерапию.

Подготовила
Алла Солодова

Консервированная беременность

Выбор метода сохранения фертильности женщин с онкологическим диагнозом

При онкологическом диагнозе сохранить фертильность мужчины проще благодаря банкингу спермы. Хранение женских гамет гораздо сложнее и на настоящий момент менее успешно – вероятность появления ребенка из замороженного эмбриона всего 4%. Тем не менее, уже появились на свет младенцы из эмбрионов, замороженных более 12 (!) лет назад.

Продолжая материал о вспомогательных репродуктивных технологиях при онкологическом диагнозе, ОС рассказывает о возможностях и ограничениях банкинга ооцитов, эмбрионов и яйчников. Криоконсервация эмбрионов, ооцитов и тканей яичника значительно увеличила вероятность стать родителями для тех пар, кто прошел через стимуляцию яйчников и ЭКО. О первой успешной консервации эмбрионов мыши две независимые группы исследователей заявили еще в 1972 г.; сообщение об успешной витрификации относится к середине 1980-х годов.

Криоконсервация и банлинг

Сейчас криоконсервация – обычное дело в клинической практике и все более широко применима, хотя работа с ооцитами и корковыми полосками яичника все еще считается экспериментальной. Криоконсервация основана на общих для всех объектов принципах. Однако для разных «материалов» имеются особенности и на выживаемость влияют различные факторы. Так, существует два основных типа замораживания: медленное и быстрое/сверхбыстрое (витрификация). При медленном замораживании обезвоживание эмбрионов/ооцитов начинается при скорости охлаждения 0,3 °C/мин, затем скорость повышается до 50 °C/мин. При достижении -80–150 °C эм-

риона эмбрионов в связи с риском гиперстимуляции яйчников, эндометриального кровотечения, повышенного уровня сывороточного прогестерона в день запуска или при любых других незапланированных событиях. Как пишет Erin R. West (Pediatr Blood Cancer, 2009), этот метод не подходит для женщин с очень агрессивными опухолями, в частности, для больных лейкемией, некоторыми видами лимфом и сарком, требующих незамедлительного лечения. Существуют и некие социальные ограничения – например, в католической Италии с 2004-го замораживание эмбрионов не допускалось законом, и лишь в этом году граждане сами пролоббировали отмену этого правила. Гарантирует ли консервация успешную беременность и роды? Нет, но наличие шанса всегда лучше, чем его отсутствие. Так, János Koncs отмечает, что из замороженного эмбриона разовьется ребенок с вероятностью около 4%, и такие дети не составляют более 8–10% от общего количества рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Более того, успешность метода подтверждается тем, что уже рождены дети из эмбрионов, замороженных более 12 (!) лет назад.

Замораживание неоплодотворенных ооцитов решает часть проблем, связанных с работой с эмбрионами: исчезает необходимость партнера/донора спермы, меньше спорных религиозных, этических, правовых и моральных вопросов. Замораживание ооцитов подходит для онкобольных, которым противопоказано повышение уровня эстрадиола, например, для женщин с РМЖ, – пишут Alberto Revelli и коллеги в Oocyte Cryostorage to Preserve Fertility in Oncological Patients (Obstetrics and Gynecology International Volume, 2012). После усовершенствования протоколов, например, при витрификации, получены результаты,

на опасения исследователей, на настоящий момент (Cryopreservation of Embryos and Oocytes in Human Assisted Reproduction, 2014) не отмечены врожденные аномалии или осложнения во время родов. Нет и увеличения числа аномальных хромосом в оттаявших ооцитах и хромосомных аномалий в человеческих эмбрионах, развившихся из них. Изучая рожденных детей, ученые не обнаружили отклонения в кариотипе или формировании органов,

жесткие, поэтому врачи успевают провести только один цикл ЭКО, получая недостаточное количество материала. Эту проблему может решить криоконсервация ткани яичников. При такой процедуре ткань яичников выделяется хирургически – корковые полоски замораживаются для будущей аутоимплантации или изоляции фолликулов и их последующего созревания в пробирке (IVM). Хотя второй вариант еще и ни разу не привел к беремен-

ний, в том числе ишемии в ткани. Подобная ситуация может привести к атрезии фолликулов и угрожает долгосрочному функционированию пересаженных клеток. Чтобы предотвратить ишемические изменения, варьируют размер пересаживаемой корковой полоски и место ее имплантации. Кроме того, сейчас ученые пробуют при подготовке к имплантации использовать факторы, способствующие ангиогенезу. Помимо хирургических осложне-

Банлинг ткани яичников – это единственный приемлемый метод для препубертатных девочек и предпочтительный вариант для женщин с гормонально-чувствительными опухолями. При такой процедуре ткань яичников выделяется хирургически – корковые полоски замораживаются для будущей аутоимплантации или изоляции фолликулов и их последующего созревания в пробирке.

весе при рождении, изменения общего развития и умственных способностей.

На настоящий момент, основной лимитирующий фактор для пациенток, нуждающихся в криозамораживании ооцитов, – это возраст. Поскольку вероятность успешного зачатия после 40 лет очень мала, авторы Oocyte Cryostorage to Preserve Fertility in Oncological Patients (Obstetrics and Gynecology International Volume, 2012) пишут, что оценка резерва яичников также очень важна: необходим подсчет антральных фолликулов, снятие гормональных параметров (ФСГ и АМГ) должны быть тщательно продуманы. Так как для стимуляции яичников необходима полностью сформировавшаяся гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось, то криоконсервация ооцитов недоступна и для препубертатных девочек. Другим ограничивающим вопросом является время: для стимуляции и забора яйцеклетки требуется в среднем 12 дней.

Несмотря на спорные вопросы и сложности, криоконсервацию ооцитов больше не следует рассматривать как экспериментальный метод, и он должен быть рекомендован женщинам с онкологическим диагнозом с соответствующего информированного согласия. Таково общее мнение комитета Общества вспомогательных репродуктивных технологий (the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology), комитет Американского общества репродуктивной медицины (the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine) и Американское общество клинической онкологии (the American Society of Clinical Oncology).

Ткань яичника

Для успешной криоконсервации ооцитов и эмбрионов должно быть получено большое количество половых клеток. Однако обычно временные рамки до начала химиотерапии и/или лучевой терапии довольно

низки, реимплантация уже увенчалась беременностями и родами. Первый успешный случай родов после использования этой технологии вместе с аутотрансплантацией был зафиксирован у пациентки с излеченной лимфомой Ходжкина: врачи имплантировали оттаявшую ткань во внутрибрюшинную зону, примыкающую к атрофическому яичнику. На сегодня после ортотопической трансплантации криоконсервированной ткани яичников рождены уже 20 младенцев.

«Несмотря на успешность, эта технология до сих пор рассматривается как экспериментальная и доступна только в ограниченном количестве центров, – рассказывает Цезарь Диас (César Díaz). – Именно над процедурами такого плана сейчас работает Международное общество сохранения фертильности (The International Society of Fertility Preservation ISFP)». По словам Марии Санчес-Серрано (María Sánchez-Serrano), обычно предлагается провести криоконсервацию эмбрионов, при противопоказаниях же – криоконсервацию тканей яичников. «Но оба эти метода являются хорошими вариантами», – говорит она. Преимущество банкинга ткани яичников много. Забор корковой полоски может быть осуществлен быстро и в любое время менструального цикла, не задерживая противоопухолевое лечение. Именно поэтому криоконсервация ткани наиболее подходит в случае, когда во имя стимуляции недопустимо откладывать химио- и лучевую терапию. Технология позволяет сохранить большое количество примордиальных и первичных фолликулов за один раз. Кроме того, как пишет Erin R. West, это единственный приемлемый метод для препубертатных девочек, а также предпочтительный вариант для одиноких женщин (донор спермы не нужен) и женщин с гормонально-чувствительными опухолями. Несмотря на очевидные преимущества, этот метод предполагает хирургическое вмешательство, а значит вероятность сопутствующих ослож-

ний, есть потенциальная опасность, что злокачественные клетки замороженной ткани могут привести к рецидиву болезни после трансплантации. Подобные рецидивы были обнаружены в мышиных моделях, однако для людей этот риск относительно мал и зависит от типа опухоли, ее активности и стадии. Ученые отмечают, что повышенная осторожность необходима при работе с криоконсервированной тканью от пациенток с лейкемией, пограничными опухолями яичников или с высоким риском и метастазами в яичниках (например, аденокарцинома шейки матки или РМЖ III стадии).

Обнадеживает ученых, однако, что, за исключением высокоагрессивных солидных и некоторых гематологических опухолей, большинство злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста не метастазируют в яичники. Лимитирующим фактором для банкинга ткани яичников является возраст: метод может быть предложен только пациенткам с хорошо сохранившейся функцией яичников (младше 38 лет), подчеркивает в Fedro A. Peccatori. Наконец, как упоминается в Fertility Preservation in Gynecological Cancers (Clinical Medicine Insights: Reproductive Health, 2013: 749–59), возможно, что зародышевые клетки могут обзавестись мутациями.

Бонус за ВРТ

Многие процессы, связанные с ростом плода и ростом опухоли (пролиферативные, инвазивные, механизмы иммунной толерантности, поддерживающие человеческую беременность/помогающие избежать иммунного ответа) схожи. Поэтому, эксперты обращают внимание, что более тщательное и глубокое изучение развития эмбриона может дать подсказку о принципах работы противоопухолевых препаратов и помочь с определением новых мишеней для них.

Криоконсервация эмбрионов не подходит для женщин с очень агрессивными опухолями, требующих незамедлительного лечения.

брион/ооцит погружается в жидкий азот. Благодаря сочетанию высокой концентрации криопротекторов и высокой скорости заморозки (> 10.000 °C/мин), при витрификации удается избежать образования кристаллов льда внутри и вне клетки. Длительное хранение эмбрионов и ооцитов возможно при температуре ниже -130 °C. В модели на мышах было показано, что такая глубокая заморозка не влияет на исход циклов оттаивания. В клинической практике самый простой и безопасный способ – хранение в жидком азоте при -196 °C.

Эмбрион или ооцит?

Криоконсервация эмбрионов используется в случаях отмены пе-

сравнимые с использованием свежих яйцеклеток: более 60% зрелых яйцеклеток пережили оттаивание и последующее оплодотворение. На текущий год во всем мире живет более 1500 детей, рожденных после оплодотворения замороженных ооцитов.

Из-за высокой чувствительности ооцитов к охлаждению банлинг этих клеток оказывается более проблемным, чем криосохранение спермы или эмбрионов. Вместе с воздействием криопротекторов это может обострить и без того высокую частоту анеуплоидии в человеческих ооцитах, пишут Shakuntala Chhabra и Imran Kutchi в Fertility Preservation in Gynecological Cancers (Clinical Medicine Insights: Reproductive Health, 2013). Несмотря

Платинорезистентный уротелиальный рак: опыт экспертов

В лечении пациентов с уротелиальным раком, резистентных к препаратам платины, достигнут прогресс, связанный с применением препарата винфлуин во второй линии комбинированной терапии. Опытом его использования делятся ведущие российские и зарубежные специалисты.

Лечение генерализованных форм рака мочевого пузыря представляет значительные трудности. Как правило, в первой линии используется сочетание препаратов платины с гемцитабином, что позволяет достичь объективного ответа на лечение у 50 % больных.

Однако, при отсутствии эффекта или прогрессировании процесса после химиотерапии в арсенале остается практически единственная схема лечения M-VAC. А ее применение сопровождается выраженными токсическими реакциями, что часто не позволяет проводить лечение в запланированном объеме.

Большие сложности возникают при развитии резистентности к ре-

препаратом, одобренным EMEA как препарат второй линии терапии. За 20 лет он увеличил выживаемость пациентов с метастатическим уротелиальным раком мочевого пузыря, особенно тех, кто имел резистентность к платиносодержащему режиму.

Сегодня мы исследуем возможности применения винфлуина во второй линии химиотерапии в комбинации с поддерживающей терапией.

Главными целями исследования второй линии химиотерапии послужили: эффективность (увеличение выживаемости и улучшение качества жизни пациентов); уменьшение токсичности и возможность обеспечить максимальный комфорт для лечения пациентов.

Нашими зарубежными коллегами было проведено исследование с использованием препарата винфлуин во второй линии терапии. В исследование было включено 370 пациентов с клиническим диагнозом T4bNoMo, T1-4N2-3Mo и T1-4N1-3M1 с прогрессированием после первой линии терапии

За время проведения исследования у пациентов был выявлен ряд побочных эффектов связанных с применением препарата винфлуин. Основными токсическими проявлениями были: нейтропения и лейкопения. При оценке нейтропении и лейкопении важное значение играет мониторинг показателей крови перед каждым циклом. Среди нетоксических проявлений встречались: астения, усталость и запоры. Астения и усталость коррелируют со стадией заболевания. Устранение запоров возможно за счёт диеты и приёма слабительных препаратов.

Общая медиана выживаемости в группе пациентов, получавших препарат винфлуин + поддерживающую терапию (253 человека) – 6 мес; в группе пациентов, получавших только поддерживающую терапию (117 человек) – 4 мес. В ходе исследования было достигнуто ожидаемое увеличение выживаемости в 2 мес. Препарат показал последовательную, надежную и клинически значимую эффективность во II и III фазах второй линии

Профиль безопасности



Л.В. Болотина
Д.м.н., заведующая
отделением химиотерапии МНИОИ
им. П.А. Герцена

lbolotina@yandex.ru

Для достижения приемлемого качества жизни больных очень важны грамотный подбор и коррекция дозы препарата.

Перед началом курса лечения следует провести развернутый анализ клеточного состава крови с определением абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов и гемоглобина, так как нейтропения, тромбоцитопения и анемия являются частыми побочными реакциями при применении винфлуина.

Рекомендуемая доза составляет 320 мг/м² в виде 20-минутной внутривенной инфузии каждые 3 нед. Если показатель общего состояния по шкале ECOG составляет 1 или имеются гематологические осложнения, то лечение следует начинать с дозы 280 мг/м². Если во время первого курса не зафиксировано гематологических нарушений, обусловленных терапией, – доза может быть увеличена до 320 мг/м² при последующих циклах.

При развитии тяжёлой степени токсичности следует отложить очередную инфузию до восстановления гематологических показателей, провести коррекцию дозы, или прекратить применение винфлуина. Пациентам пожилого возраста старше 75 лет с умеренной почечной недостаточностью начальная дозировка препарата составляет 280 мг/м² каждые 3 нед, в случае тяжёлой почечной недостаточности

массивного рецидива опухоли в мочевом пузыре с вовлечением правого мочеточника, шейки мочевого пузыря и выходом в клетчатку. Обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена, где с апреля по сентябрь 2013 года проведено 6 курсов химиотерапии препаратами цисплатин и гемцитабин с положительным эффектом. Отмечена частичная регрессия опухоли по критериям RECIST, прекращение гематурии. Пациент находился под динамическим наблюдением в течение полугода. В марте 2014 года зафиксировано прогрессирование заболевания, возобновление гематурии. Начато лечение винфлуином в дозе 280 мг/м² (550 мг). После 1-го курса химиотерапии отмечено исчезновение макрогематурии, отмечались только отдельные эпизоды гематурии после физической нагрузки. Нормализовались показатели мочевины и креатинина в биохимическом анализе крови.

Введение препарата пациент перенес без выраженных токсических реакций: тошнота не превышала I степени, наблюдалось незначительное ухудшение аппетита. Из гематологических реакций зафиксирована нейтропения III степени после 2-го курса лечения. Введение колониестимулирующих факторов не производилось. Показатели лейкопоза восстановились через 5 дней. По результатам контрольного обследования после 2 курсов химиотерапии зарегистрирована положительная динамика в виде регрессии опухолевых очагов на 50,3 %.

В целом больному проведены все запланированные 6 курсов терапии, на фоне которых отмечено нарастание лечебного эффекта. Так, после 4-го курса опухоль дополнительно регрессировала на 20 %. Таким образом, в целом частичный эффект составил 70,3 %. Гематологическая и гастроинтестинальная токсичность сохранялась на фоне всех последующих курсов химиотерапии, из которых преобладающими были астения, анемия и нейтропения.

В заключение можно отметить, что применение винфлуина в стандартных дозах у пациентов старше 80 лет не сопровождается выраженными токсическими реакциями, требующими массивной корригирующей терапии или отмены химиотерапии. Объективный ответ опухоли на лечение и приемлемый уровень токсичности позволяют высказаться в пользу назначения винфлуина у пациентов раком мочевого пузыря старшей возрастной группы, получавших ранее платиносодержащую химиотерапию.

Подготовила
Анна Ольшанская

Самыми значимыми прогностическими факторами были: уровень гемоглобина > 10 г/дл; ECOG PS < 1; локализация первичной опухоли и отсутствие метастатического процесса в печени. При опухолях мочевого пузыря общая пятилетняя выживаемость составила соответственно 45 %; при опухолях в других локализациях – 30 %.

жимам на основе платины. Особенно проблематичным является лечение пациентов старшей возрастной группы с сопутствующей терапевтической патологией.

В настоящее время в России зарегистрирован препарат Жавлор (винфлуин, Пьер Фабр, Франция) – противоопухолевый препарат из группы алкалоидов. Цитостатическое действие винфлуина связано с ингибированием полимеризации тубулина в процессе клеточного митоза.

Винфлуин: использование во второй линии



Надин Уэд (Nadine Houede)
Профессор, Институт Бергонье (Региональный центр по борьбе с раком), клиническая онкология, Бордо, Франция

nadine.houede@chu-nimes.fr

Уротелиальный рак мочевого пузыря является одной из самых часто встречающихся опухолей мочевого тракта и входит в первую пятерку причин смертности от рака в мире. Раньше набор опций при химиотерапевтическом лечении метастатического уротелиального рака сводился фактически только к платиносодержащим режимам.

После достижения пациентом резистентности к ним наши возможности заканчивались. Сейчас же винфлуин является единственным

платиносодержащими препаратами. Это были мужчины и женщины старше 18 лет. Основными критериями отбора послужили: статус ECOG, равный 0–1, гистологическая верификация диагноза, наличие отдалённых метастазов или неоперабельная местно-локализованная опухоль, отсутствие проведения неоадьювантной химиотерапии, зарегистрированное прогрессирование во время/после 1-ой линии платиносодержащей терапии, наличие не более 1 курса неоадьювантной химиотерапии при метастатическом поражении, адекватное состояние костной системы, а также печеночной и почечной функций.

Эти пациенты были разделены на две группы: первая группа (253 человека) получала препарат винфлуин до момента регрессии в дозировке 320 мг/м² с постепенным снижением дозировки до 280 мг/м² в комплексе с поддерживающей терапией; вторая группа (117 человек) в течение 18 нед получала только поддерживающую терапию (паллиативную химиотерапию, антибиотики, анальгетики, стероиды, инфузионно-трансфузионную терапию).

Дозировка препарата рассчитывалась на площадь поверхности тела, а именно 320 мг/м² в объёме 20-минутной внутривенной инфузии каждые 3 нед. При появлении гематологических осложнений (нейтропении и лейкопении) дозировка препарата снижалась до 280 мг/м² с целью нормализации гематологических показателей.

терапии: частота опухолевой регрессии составила 41,1 % (винфлуин + поддерживающая терапия), $p = 0,0024$ и 24,8 % (только поддерживающая терапия), $p = 0,0012$.

Факторы прогноза

Наш опыт применения препарата позволил сформировать прогностическую модель пациентов с метастатическим уротелиальным раком. При этом самыми значимыми прогностическими факторами были: уровень гемоглобина > 10 г/дл; ECOG PS < 1; локализация первичной опухоли и отсутствие метастатического процесса в печени.

При опухолях мочевого пузыря общая пятилетняя выживаемость составила соответственно 45 %; при опухолях в других локализациях – 30 %.

Мой опыт свидетельствует о том, что винфлуин хорошо переносился некоторыми пациентами с метастазами в легкое, получавшими более 6, а иногда более 10 курсов химиотерапии. Например, был пациент с метастазами в легкое, который продемонстрировал полный ответ на препарат. Однако, наличие метастазов в печени, является неблагоприятным прогностическим фактором.

Подводя итоги можно сказать, что винфлуин – единственный стандартный препарат для лечения распространенного или метастатического уротелиального рака мочевого пузыря после предварительно проведенной неэффективной терапии платиносодержащими препаратами.

Винфлуин хорошо переносился некоторыми пациентами с метастазами в легкое, получавшими более 6, а иногда более 10 курсов химиотерапии. Наличие метастазов в печени, наоборот является неблагоприятным прогностическим фактором.

она снижается до 250 мг/м² каждые 3 нед. Так как такие дозировки очень часто сопровождаются запорами, то в целях их предотвращения рекомендуется правильное питание и назначение слабительных препаратов.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 81 год, наблюдается в отделении химиотерапии МНИОИ с марта 2013 года. Из анамнеза: в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова по поводу переходо-клеточного рака мочевого пузыря I стадии в 2011 году выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря.

В 2013 году зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде

Жавлор

винфлунин

“Самый высокий уровень доказательности на настоящий момент”^{1,2}

▶ Уротелиальный переходно-клеточный рак, резистентный к режимам на основе платины

ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЕ ПОКАЗАНИЕ³

Моноterapia пациентов с распространенным или метастатическим уротелиальным переходно-клеточным раком, резистентным к режимам на основе платины

1 - Клинические рекомендации ESMO. 2 - Клинические рекомендации EAU. 3 - Инструкция по медицинскому применению препарата Жавлор. Жавлор концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл, номер регистрационного удостоверения ЛП-001721 от 02.07.2012. За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.



Pierre Fabre

ООО "Пьер Фабр", 119435, Москва, Саввинская набережная, 11
Тел.: +7(495)789-95-33, Факс.: +7(495)789-95-34, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com



Фонд поддержки противораковых организаций России
«ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ОНКОЛОГИЯ

сегодня

www.netoncology.ru

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

2015

01	16.01 – 18.01	12-й Съезд сессии EAU по онкоурологии	Мюнхен, Германия		12 июня	II Ежегодный Симпозиум Российского общества онкомаммологов	Канны, Франция
02	05.02 – 06.02	Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы»	Москва, Россия	06	19.06 - 21.06	Курс Европейской школы онкологии по опухолям мочеполовой системы	Милан, Италия
	25.02 – 26.02	II научно - практическая конференция «Позитронная эмиссионная томография в онкологии. Возможности ПЭТ в оценке эффективности лечения»	Москва, Россия		26.06 – 28.06	Конференция «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи»	Томск, Россия
03	05.03 – 06.03	Российский международный симпозиум «Рак почки» при содействии ассоциации по борьбе с раком почки (КСА)	Москва, Россия	09	Июнь	Практический курс (мастер-класс в операционной и курс лекций) «Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы»	Москва, Россия
	13.03 – 14.03	Международная междисциплинарная конференция для онкологов, радиологов и гинекологов «Редкие опухоли женских половых органов»	Москва, Россия		03.09 – 06.09	II Ежегодный конгресс Российского общества онкомаммологов. Инновации в диагностике и лечении РМЖ	Сочи, Россия
04	10 апреля	Мультидисциплинарный Форум ROOM по диагностике и лечению РМЖ в Северо-Кавказком и Южном ФО	Пятигорск, Россия	10	25.09 – 29.09	Европейский Конгресс по раку ESMO	Вена, Австрия
	17 апреля	Конференция РООУ в Уральском Федеральном округе	Тюмень, Россия		01.10 – 03.10	X Конгресс Российского общества онкоурологов	Москва, Россия
	Апрель	Международная междисциплинарная конференция при содействии ESMO «Опухоли ЖКТ»	Москва, Россия		15.10 – 16.10	II конференция общества специалистов по онкологической колопроктологии	Москва, Россия
05	22 мая	I Конференция общества специалистов по онкологической колопроктологии «Лечение диссеминированного колоректального рака: стандарты или индивидуальный подход?»	Москва, Россия	11	Октябрь	Конференция «Актуальные вопросы онкогинекологии»	Москва, Россия
	26.05 – 28.05	VIII научно-практическая конференция «Интервенционная радиология в онкологии»	Москва, Россия		17.11 – 19.11	XIX ежегодный Российский онкологический конгресс	Москва, Россия
	29.05 – 02.06	Ежегодная встреча ASCO 2015	Чикаго, США		11	Ноябрь	Практический курс (мастер-класс в операционной и курс лекций) «Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы»
				12	04 декабря	Конференция РООУ в Северо-Западном Федеральном округе	Санкт-Петербург, Россия

Январь							Февраль							Март							Апрель							Май							Июнь																	
ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС	ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС	ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС	ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС	ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС	ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС											
			1	2	3	4						1								1									1	2	3					1	2	3	4	5	6	7				1	2	3	4	5	6	7
5	6	7	8	9	10	11	2	3	4	5	6	7	8	2	3	4	5	6	7	8	6	7	8	9	10	11	12	4	5	6	7	8	9	10	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14				
12	13	14	15	16	17	18	9	10	11	12	13	14	15	9	10	11	12	13	14	15	13	14	15	16	17	18	19	11	12	13	14	15	16	17	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21				
19	20	21	22	23	24	25	16	17	18	19	20	21	22	16	17	18	19	20	21	22	20	21	22	23	24	25	26	18	19	20	21	22	23	24	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28				
26	27	28	29	30	31		23	24	25	26	27	28		23	24	25	26	27	28	29	27	28	29	30				25	26	27	28	29	30	31	29	30						29	30									

Июль							Август							Сентябрь							Октябрь							Ноябрь							Декабрь													
ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС	ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС	ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС	ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС	ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС	ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС							
			1	2	3	4	5				1	2					1	2	3	4	5	6							1	2	3	4				1							1	2	3	4	5	6
6	7	8	9	10	11	12	3	4	5	6	7	8	9	7	8	9	10	11	12	13	5	6	7	8	9	10	11	2	3	4	5	6	7	8	7	8	9	10	11	12	13	7	8	9	10	11	12	13
13	14	15	16	17	18	19	10	11	12	13	14	15	16	14	15	16	17	18	19	20	12	13	14	15	16	17	18	9	10	11	12	13	14	15	14	15	16	17	18	19	20	14	15	16	17	18	19	20
20	21	22	23	24	25	26	17	18	19	20	21	22	23	21	22	23	24	25	26	27	19	20	21	22	23	24	25	16	17	18	19	20	21	22	21	22	23	24	25	26	27	21	22	23	24	25	26	27
27	28	29	30	31			24	25	26	27	28	29	30	28	29	30				26	27	28	29	30	31		23	24	25	26	27	28	29	28	29	30	31				28	29	30	31				

Жавлор
винфлулин

«Самый высокий уровень доказательности на настоящий момент»^{1,2}

Уротелиальный переходно-клеточный рак, резистентный к режимам на основе платины

Pierre Fabre

ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЕ ПОКАЗАНИЕ³
Мониторинг пациентов с распространенным или метастатическим уротелиальным переходно-клеточным раком, резистентным к режимам на основе платины

1 - Клинические рекомендации ESMO; 2 - Клинические рекомендации EAU; 3 - Инструкция по медицинскому применению препарата Жавлор.
Жавлор показан для приготовления раствора для инфузии 25 мл/мл, номер регистрационного удостоверения ПН 001721 от 02.07.2012.
За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению.
ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская набережная, 11
Тел.: +7(495)789-95-33, факс: +7(495)789-95-34,
e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com

немелкоклеточный рак легкого • метастатический рак молочной железы

НАВЕЛЬБИН КАПСУЛЫ
винорелбин

«Самым важным фактором была высочайшая эффективность»
С. Сабана, BCRT 2008, pp.285-292

- Химиотерапия в амбулаторных условиях
- Отсутствие венозной токсичности
- Предпочтение пациентов^{1,2}
- Оптимальное соотношение «противоопухолевая активность / токсичность»^{7,8,9}
- Экономия времени персонала³ и затрат клиники⁴
- Фармакокинетическая⁵ и терапевтическая⁶ эквивалентность с внутривенной формой
- Входит в Перечень ЖНВЛП¹⁰

1 - Jensen L. H., Lung Cancer 2008; 2 - C. Catania, BCRT 2008; 92265-272; 3 - Taylor H., NCI 2005, Abstract #435; 4 - Le Lay, European Journal Health Economics 2007; 8:145-151; 5 - Bourgeois H., Cancer Chemother. Pharmacol. 2007; 60:407-413; 6 - Jansen J., Annals of Oncology 2001; 12:375-381; 7 - A. Camerini, Annals of Oncology 2009; 8 - G. Freije, Journal of Clinical Oncology, Vol 21, № 1 (January 1), 2003; pp 35-40; 9 - Campone, ESMO 2009, Abstract #5000; 10 - Распоряжение Правительства РФ № 2427-р от 19.12.2013 и № 2199-р от 07.12.2011
Навельбин капсулы 20 мг и 30 мг, номер регистрационного удостоверения ЛС-000704 от 07.02.2011
За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению

ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 11
Тел.: +7(495)789-95-33, факс: +7(495)789-95-34
e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com