



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

www.Oncology.Today

АПРЕЛЬ 2016 №1 (14)

слово редактора



Игорь Георгиевич РУСАКОВ

Д.м.н., проф., президент фонда «Вместе против рака», вице-президент РООУ, зам. главного врача по онкологии ГКБ № 57, главный редактор газеты «Онкология Сегодня»

Дорогие читатели!

Перед вами очередной номер газеты «Онкология Сегодня», в котором мы неизменно продолжаем освещать наиболее интересные и актуальные новости современной диагностики, лечения, сопроводительной терапии, успешный опыт отечественных и зарубежных коллег, а также вопросы лекарственного снабжения при онкологической патологии.

В нашей регулярной хирургической рубрике мы рассмотрели возможности минимально инвазивной резекции пищевода при раке; наши коллеги также осветили инновационный подход к лечению первично нерезектабельных метастазов рака толстой кишки в печень. Традиционно мы не смогли обойти вниманием и интересные новости касательно лечения пациентов с метастатическим раком предстательной железы: влияния интермиттирующего режима на частоту осложнений андроген-депривационной терапии, а также зависимости антиандрогенного действия абиратерона от применения статинов.

Тема успешной диагностики и лечения онкологических заболеваний обсуждается в интервью с президентом и одним из инициаторов создания новой межрегиональной общественной организации — «Ассоциации онкопатологов», заведующим патологоанатомическим отделением Московской городской онкологической больницы №62 В.Н. Гриневичем. Интересен свежий взгляд на проблемы патоморфологической службы в целом и пути их решения, которые в том числе зависят от межсекторного взаимодействия.

Вопросы ранней диагностики и подходы в лечении рака молочной железы затронуты в другом актуальном интервью — с к.м.н., руководителем отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России Н.В. Жуковым.

НОВОСТИ

Болевой синдром: терапия отечественного здравоохранения продолжается

Вопросы повышения доступности обезболивающих лекарственных препаратов стали основной темой заседания Попечительского совета при Правительстве России 28 марта 2016 г.

Проблема обезболивания, как и меры, которые предпринимаются по исправлению ситуации, по-прежнему остаются в центре внимания и государства, и медицинского сообщества, и общественных организаций, подчеркнула вице-премьер Правительства Российской Федерации Ольга Голодец. В течение 2014–2015 гг. было многое сделано: внесены изменения в нормативные правовые акты, регулирующие оборот наркотических лекарственных препаратов; увеличен срок действия рецептов на наркотические и психотропные препараты с 5 до 15 дней; разрешен отпуск рецептов на такие препараты не только самим пациентам, но и их родственникам и социальным работникам; увеличены нормативы запаса специальных рецептурных бланков в медицинских организациях до 6 мес и единовременной выдачи этих бланков медицинскому работнику (до 20 бланков). Тем не менее говорить о решении проблемы рано.

На сегодняшний день в России при проведении терапии болевого синдрома зарегистрированы препараты, содержащие наркотические и психотропные вещества, по девяти МНН (международное непатентованное название или уникальное наиме-



нование действующего вещества). В то же время в развитых странах применяется до 17 МНН.

Как отмечают эксперты Попечительского совета при Правительстве Российской Федерации, доступный спектр медикаментов в России позволяет обеспечить обезболивание взрослого населения исключительно на начальных этапах формирования системы паллиативной медицинской помощи. Ограничен выбор неинвазивных лекарственных форм, позволяющих быстро и эффективно купировать болевой синдром при внезапном его усилении — при «прорыве боли» (например, подъязыч-

ные таблетки). Остро стоит вопрос адекватного купирования болевого синдрома у детей.

Эти и другие проблемы призвана в той или иной мере решить Дорожная карта, разработкой которой занимаются в Попечительском совете. Пётр Родионов, руководитель секции Попечительского совета «Медицина и фармацевтика», подчеркивает, что в планах реализация мероприятий по семи направлениям и тематическим блокам. Среди первоочередных мер: расширение номенклатуры лекарственных препаратов, разрешенных в РФ, содержащих наркотические и психотропные ве-

щества; повышение их доступности; обеспечение защиты медицинских и фармацевтических работников, не связанных с нарушениями в процессе осуществления ими профессиональной деятельности; дальнейшее развитие паллиативной помощи.

Уже в этом году предполагается создание единой электронной базы данных о лицах, которые нуждаются в терапии наркотическими и психотропными лекарственными препаратами. Также в реестре будет фиксироваться информация о назначении пациенту необходимого препарата и создана возможность отслеживать в реальном времени предоставление этой помощи. По мнению авторов Дорожной карты, ее внедрение позволит сделать медицинскую помощь доступнее и избавит и пациентов, и медицинских, фармацевтических специалистов от большого количества проблем. Безусловно, предстоит решить множество вопросов.

О том, как Дорожная карта изменит культуру обезболивания в нашей стране, и о первых результатах пилотного проекта по внедрению единого электронного документооборота в отношении всех рецептурных препаратов мы расскажем в следующем номере ОС на примере Московской области. ●

«Онкология Сегодня» стала информационным партнером «Белых ночей-2016»

II Петербургский онкологический форум «Белые ночи-2016» пройдет в Санкт-Петербурге 22–24 июня 2016 г.

Организаторы отмечают, что нынешний форум отличается весьма насыщенной научно-практической программой и объединит более 2000 российских и зарубежных специалистов: онкологов, химиотерапевтов, патоморфологов, генетиков, маммологов, хирургов и врачей других специальностей. В мероприятии запланировано участие лидеров отечественной и мировой медицины: ученых, главных специалистов и врачей, заведующих профильными кафедрами вузов, руководителей и членов ассоциаций,

представителей медицинских и общественных организаций.

В рамках нынешнего форума представление и обсуждение современных подходов к диагностике, хирургическому, лекарственному и лучевому лечению больных онкологическими заболеваниями различных локализаций пройдет в обновленном интерактивном формате. Параллельно основной работе пленарных и лекционных залов пройдут онлайн-трансляции «живой хирургии», запланировано

Белые Ночи

проведение телемостов, участники станут свидетелями клинических разборов, обсуждений, круглых столов, дискуссий, тренингов и мастер-классов.

Самые актуальные и интересные темы форума войдут в специальный выпуск газеты «Онкология Сегодня», который получит каждый участник «Белых ночей-2016».

Узнать о форуме можно на сайте <http://forum-onco.ru/>. ●

ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ

НАУКА И ЖИЗНЬ
«Запах рака»: продолжение темы — как голуби помогают распознавать рак

ИТОГИ ДЕБАТОВ
Химиогормональное лечение при мРПЖ: различия в рекомендациях ESMO'2015 и EAU'2016

ИНТЕРВЬЮ
Актуальные вопросы развития современной онкологии — глазами организаторов II Петербургского форума «Белые ночи-2016»

«ОГНЮ ПО ОПУХОЛИ»

14 января 2016 г. в Министерстве юстиции Российской Федерации зарегистрировано новое сообщество специалистов — Межрегиональная общественная организация «Ассоциация онкопатологов». Об основных целях и задачах Ассоциации рассказал президент и один из инициаторов ее создания, заведующий патологоанатомическим отделением Московской городской онкологической больницы №62 В.Н. Гриневич.

Вячеслав Николаевич ГРИНЕВИЧ

К.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением Московской городской онкологической больницы №62 Департамента здравоохранения г. Москвы (МГОБ №62), президент «Ассоциации онкопатологов»



— Вячеслав Николаевич, несмотря на небольшой срок, прошедший с момента регистрации организации, что-то уже удалось сделать?

— Потребность в создании такого общества была очень острой, потому наша инициативная группа достаточно быстро объединила вокруг себя единомышленников. Впервые мы собрались в конце ноября прошлого года, после XIX Российского онкологического конгресса, то есть с момента обсуждения идеи создания Ассоциации онкопатологов прошло всего четыре месяца. На данный момент создано 36 региональных отделений во всех федеральных округах России, получены свидетельства о регистрации в Минюсте и Федеральной налоговой службе, начал работу официальный сайт общества (www.oncopathology.ru), ведется подготовка и во второй половине этого года начнется выпуск собственного журнала Ассоциации, а одно из ближайших мероприятий — I ежегодный Конгресс Ассоциации онкопатологов — состоится 22–23 апреля в Москве.

— Да, впечатляющий старт-ап! В названии Ассоциации присутствует слово «патолог» вместо традиционного для нашей страны «патологоанатом» — риску предположить, что это не случайно...

— Совершенно верно. И тому есть несколько причин. Одна из них заключается в том, что во всем мире патолог — это общепринятое наименование специальности, которую в нашей стране почему-то решили назвать иначе. Другая и, пожалуй, не менее важная причина кроется в том образе, который не без помощи средств массовой информации сформирован в общественном сознании и ассоциируется со словом «патологоанатом». Для большинства людей типичный медиаобраз патологоанатома — это человек, который вскрывает труп и тут же, не отходя от стола, жует бутерброд. Такой образ, мягко говоря, не вызывает симпатию, но главное — искажает реальную ситуацию. К глубокому сожалению, даже среди медицинских работников далеко не все знают, что в рутинной работе патологоанатома вскрытие умерших занимает десятки или даже сотые доли процента, а основной объем работы онкопатолога, как правило, на 99,9% заключается в диагностике заболеваний и опухолей для пациентов, которые хотели бы быть здоровыми, жить долго и счастливо. Можно ли что-то противопоставить сложившемуся негативному образу? Думаю, что помимо широкой просветительской работы в средствах массовой информации давно назрел «ребрендинг» специальности, придание ей «человеческого», европейского облика, в том числе и в наименовании.

Не зря подмечено: «Как корабль назовешь, так он и поплывет». Пока что он «плывет» неважно...

— А почему Вы не захотели реализовывать свои идеи в рамках уже существующего Российского общества патологоанатомов (РОП) и решились на создание новой общественной организации?

— Большинство патологоанатомов, вступивших в Ассоциацию, состоят в РОП с момента получения ими дипломов о высшем медицинском образовании. В моем случае — это более 20 лет. Поэтому с ситуацией в РОП я хорошо знаком, что называется, изнутри и, опираясь на свой многолетний опыт, могу поделиться некоторыми мыслями. С одной стороны, задачи, стоящие перед РОП, очень широки и объединяют проблематику по всем разделам патологии. В результате мы видим малопродуктивную деятельность по каждому из направлений морфологической диагностики. В этой ситуации создание специализированной онкологической организации «Ассоциация онкопатологов» позволит специалистам сконцентрироваться на решении более узкого круга задач и создаст благоприятные условия для достижения поставленных целей. Эффективность выбранной нами модели подтверждает успешный опыт создания и работы Российского общества онкоурологов, Российского общества онкогематологов, Российского общества онкомамологов и многих других.

С другой стороны, рамки, определенные уставом РОП, для решения диагностических задач на современном этапе развития медицины слишком узки и не учитывают основную тенденцию последних лет — мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению онкологических заболеваний. По факту в РОП во всех структурах, сверху до низу, состоят исключительно патологоанатомы. Межрегиональная общественная организация «Ассоциация онкопатологов», в первую очередь, призвана объединить в своих рядах всех специ-

алистов, которые непосредственно занимаются морфологической диагностикой онкологических заболеваний, — патологов (патологоанатомов), цитологов, генетиков и биологов. Также мы стремимся привлечь и врачей других специальностей (онкологов, хирургов, химиотерапевтов, радиологов, эндоскопистов, рентгенологов, врачей, специализирующихся в области УЗИ-, КТ- и МРТ-диагностики, и других) в рамках мультидисциплинарного взаимодействия.

— Почему для Вас так принципиально именно мультидисциплинарное взаимодействие и чем плоха сложившаяся практика?

— В России патологоанатом, цитолог и генетик зачастую работают отдельно, сами по себе. Каждый выдает свое заключение. Порой данные заключения противоречат друг другу, и тогда это становится огромной проблемой, но не для тех, кто написал эти заключения, а для лечащих врачей и их пациентов, которые просто не понимают, что им делать дальше. Например, патологоанатом ставит диагноз «синовильная саркома» и отправляет пациента к генетику, который должен подтвердить поставленный диагноз, обнаружив в опухоли определенную транслокацию. Генетическое исследование выполняется, но если характерная транслокация не обнаружена, то пациент остается без диагноза. При этом все службы свою работу вроде бы выполнили... Кроме того, диагностические отделения нередко расположены в разных частях онкологического учреждения, и для того, чтобы добиться консенсуса по диагнозу между разными специалистами, требуется хорошенько побегать. А бывает и еще хуже: команда разбросана по разным лечебным учреждениям, больному приходится собирать отовсюду заключения, и много драгоценного времени уйдет, пока специалисты найдут общий язык. Процесс диагностики иногда растягивается на месяцы и приводит ко всеобщему недовольству отечественной медициной. Могу сказать, что и среди

специалистов многие недовольны существующей организацией диагностического процесса.

— А как на практике решается проблема взаимодействия между специалистами в западных странах?

— Там при онкологических клиниках сложились крупные многопрофильные отделы патологии, включающие в себя все диагностические службы. Благодаря этому есть возможность выработать единую стратегию диагностики опухоли для каждого пациента, определить оптимальные и необходимые для постановки диагноза методы исследований. Результаты всех использованных методик приводятся к одному знаменателю и выдаются в виде единого заключения. С таким заключением уже не надо куда бегать, оно понятно не только лечащему врачу, но и пациенту. И вроде бы сделаны такие же исследования, как и у нас, но итоговый результат и его восприятие лечащим врачом и пациентом существенно отличаются от нашего.

— В рамках Ассоциации Вы собираетесь объединить разноплановых специалистов. Однако какое отношение, к примеру, рентгенологи имеют к морфологической диагностике опухолей?

— Среди всех направлений медицины именно в онкологии морфологический диагноз играет наиболее важную роль в выборе тактики лечения и уточнении прогноза заболевания. Морфологический диагноз большинства опухолей стал комплексным, многофакторным. При диагностике костной патологии рентгенологический метод, по большому счету, — единственный способ оценки размера, локализации и многих других параметров опухоли, которые важны для установки правильного диагноза. До 85–95% диагнозов опухолей костей могут и должны устанавливаться именно на основании рентгенографии. Морфологический же метод нужен для уточнения оставшейся группы рентгенологически неясных диагнозов и для окончательной оценки опухоли на операционном материале. Например, в нашей больнице еженедельно проводится врачебная конференция по костной патологии с участием хирургов, рентгенологов, врачей КТ- и МРТ-диагностики, патологов. По каждому пациенту совместно просматриваются и обсуждаются данные всех исследований, вырабатывается оптимальная лечебная тактика. Все это в итоге приводит к улучшению результатов лечения.

— Какова самая трудная, на Ваш взгляд, задача, которую придется решать Ассоциации?

— В настоящее время онкология превратилась в высокотехнологичную отрасль медицины, в ее развитии основной тон задают страны Европы и Северной Америки. Мы охотно перенимаем передовые технологии, оснащаемся импортным оборудованием, используем разработанные за рубежом схемы лечения и препараты. Прошедшая программа модернизации здравоохранения не обошла стороной и диагностические службы. В патологоанатомических отделе-



Сотрудники патологоанатомического отделения МГОБ №62 в отделе патологии Университетской клиники г. Маастрихт (Нидерланды). Заведующий отделением В.Н. Гриневич (2-й слева) и ведущий специалист отделения по ИГХ- и ISH-диагностике Н.А. Савёлов (на переднем плане) с зарубежными коллегами.

Точную наводку!

ГЕОГРАФИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АССОЦИАЦИИ ОНКОПАТОЛОГОВ



ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

- 1 город Москва
- 2 Ивановская область
- 3 Калужская область
- 4 Московская область
- 5 Смоленская область
- 6 Тамбовская область
- 7 Ярославская область

ПРИВОЛЖСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

- 8 Нижегородская область
- 9 Республика Марий Эл
- 10 Оренбургская область
- 11 Пензенская область
- 12 Самарская область
- 13 Республика Татарстан
- 14 Удмуртская республика
- 15 Ульяновская область

СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

- 16 Архангельская область
- 17 Калининградская область
- 18 Ленинградская область
- 19 город Санкт-Петербург

УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

- 20 Свердловская область
- 21 Тюменская область
- 22 Ханты-Мансийский АО — Югра
- 23 Челябинская область
- 24 Ямало-Ненецкий АО

СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

- 25 Иркутская область
- 26 Красноярский край
- 27 Омская область
- 28 Республика Хакасия

ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

- 29 Камчатский край
- 30 Республика Саха (Якутия)
- 31 Хабаровский край

ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

- 32 Волгоградская область
- 33 Краснодарский край
- 34 Ростовская область

СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

- 35 Ставропольский край
- 36 Республика Крым

еще заметно отстаем от западноевропейских и американских коллег. Но надеемся, что объединившись в Ассоциацию онкопатологов, мы сократим отставание. Главным же залогом успеха будет активность всех членов нашей организации. Поэтому предлагаю всем заинтересованным специалистам поддержать нашу инициативу и объединиться в рамках Ассоциации онкопатологов, поскольку, какими бы сложными не казались стоящие перед нами задачи, вместе их решать легче и эффективнее.

Также приглашаю коллег принять участие в I Ежегодном Конгрессе Ассоциации онкопатологов 22–23 апреля 2016 г., информацию о котором можно узнать на сайте Ассоциации www.oncopathology.ru.

Материал подготовлен при поддержке главного спонсора I Ежегодного конгресса Ассоциации онкопатологов «Берингер Ингельхайм»

ниях, цитологических и молекулярно-генетических лабораториях появилось современное оборудование, стали широко использоваться диагностические тест-системы и реактивы.

Однако современные подходы в организации нашей работы мы не переняли до сих пор. К примеру, для выбора тактики лечения немелкоклеточного рака легкого важно провести тестирование на наличие частых мутаций гена EGFR. При положительном результате становится очевидным необходимость назначения врачом-онкологом ингибиторов тирозинкиназы (например, афатиниб) для достижения максимального эффекта от терапии. Положив перед собой морфологические заключения из разных учреждений, вы не найдете среди них и двух одинаковых. У нас в каждой онкологической клинике патологи работают по собственным протоколам или, что чаще, вообще без них, а если и применяют одинаковые методы, то результаты исследований оформляют так, что иногда даже коллеги не могут в них разобраться. В итоге, когда пациент приносит результаты анализов в другой онкологический центр, их часто воспринимают как небездобрные и повторяют заново. В США и Западной Европе такая деятельность давно стандартизирована, разработаны рекомендации, описан порядок исследования опухолей в каждом органе. В нашей стране ничего подобного нет. И эту проблему необходимо решать в первую очередь.

— Есть ли у Вас новые идеи в организации работы Ассоциации?

— «Новой» для нас идей могло бы стать введение специализации в онкопатологии. В терапии мы уже давно привыкли к тому, что есть так называемые «узкие» специалисты — кардиологи, пульмонологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, маммологи, урологи, гинекологи, проктологи и другие. Согласитесь, при обнаружении проблем со здоровьем каждый стремится попасть на прием именно к определенному специалисту. В хирургии есть аналогичное разделение по направлениям, и оно также воспринимается как должное. Казалось бы, специализация — очевиднейшая вещь, но, как вы, наверное, уже догадались, в нашей стране среди патологов ничего подобного нет.

Если обратиться к опыту зарубежных коллег, посмотреть на сайты крупных онкологических центров, то вы обнаружите, что там онкопатолог специализируется по одному-двум разделам диагностики, крайне редко — по трем. Это приводит к углубленному изучению патологом выбранной области, по мере накопления опыта он начинает разбираться во всех нюансах диагностики и, как результат, становится высококлассным специалистом. У нас же в специальности «патологическая анатомия» долгие годы культивировался прямо противоположный подход: все диагностируют все, и чем шире набор разделов онкологии, которые охватывает специалист, тем он считается «круче». Плачевность ситуации заключается не только в ставшем привычным невысоком качестве определения морфологического статуса опухоли, но и в невозможности кардинально изменить и улучшить ее в ближайшей перспективе. Потребуются годы на то, чтобы почувствовать эффект от введения специализации, но весь мировой опыт показывает, что другого пути просто нет. Поэтому основная деятельность нашей Ассоциации будет проходить в формате рабочих групп, специализирующихся на общепринятых разделах диагностики опухолей (маммология, урология, гинекология, гематопатология и других), а также других актуальных темах, например молекулярная патология, цитология, информационные технологии в онкопатологии. Надеюсь, вы уже поняли, почему согласно нашему уставу в работе таких групп смогут принимать участие все интересующиеся данной тематикой специалисты, а не только патологоанатомы.

— Что бы Вы хотели сказать в завершение нашей беседы?

— Огромной удачей для меня и моих коллег по Ассоциации стало то, что мы в наиболее трудоспособном и творческом возрасте встретили революцию в онкологии, в результате которой диагноз «опухоль» для пациентов перестал быть приговором и все большее число опухолей, в том числе метастазирующих, сегодня могут считаться хроническими заболеваниями. Мы создали нашу Ассоциацию в том числе и для того, чтобы плодами таких достижений воспользовались как можно больше пациентов-россиян. Роль онкопатологов в этой революции незаменима. Образно говоря, для хирургов, химиотерапевтов и радиологов мы — батарейные наводчики, ко-

торые подробным описанием морфологического статуса опухоли наводят их «огонь по опухоли». Благодаря прогрессу в молекулярной биологии и других дисциплинах фундаментальной онкологии, такую наводку можно делать все более точной, хотя в этом усовершенствовании мы



Подготовил Александр Рылов

I Ежегодный Конгресс Ассоциации Онкопатологов 22–23 апреля 2016 года

Москва, Hotel Courtyard® Marriott Moscow Center

Задачи Конгресса:

Содействие объединению усилий специалистов, непосредственно занимающихся диагностикой онкологических заболеваний — патологов (патологоанатомов), цитологов, генетиков и биологов, а также врачей других специальностей (онкологов, хирургов, химиотерапевтов, радиологов, эндоскопистов, рентгенологов, врачей УЗИ-, КТ- и МРТ-диагностики и др.), в рамках мультидисциплинарного взаимодействия, с целью раннего выявления злокачественных новообразований и снижению уровня смертности от них среди населения России.



В программе Конгресса:

- оценка регресса опухоли после неoadьювантной терапии при раке молочной железы и яичников;
- иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования при раке легкого;
- микросателлитная нестабильность и мутации онкогенов при колоректальном раке;
- новое в классификации рака почки, предстательной железы и мочевого пузыря;
- вопросы стандартизации и оценки качества иммуногистохимических исследований;
- иммуноонкология и роль патолога в повышении эффективности иммунотерапии;
- анализ материалов USCAP 2016;
- вопросы последипломного медицинского образования и формирования учебных программ с использованием электронных образовательных модулей в онкопатологии.

Запланировано проведение тематических сессий по гематопатологии, генетике и цитологии.

В качестве докладчиков Конгресса выступают ведущие российские и европейские специалисты в области диагностики онкологических заболеваний.

Регистрация осуществляется на сайте технического организатора, конгресс-оператора «АБВ-экспо» www.abvexpo.ru

Тел.: +7(495) 988-89-92



Руководитель проекта:
Алена Ключун
E-mail: klochun@abvexpo.ru

По вопросам сотрудничества и участия в выставке —
менеджер по работе с клиентами: Меншикова Татьяна
E-mail: menshikova@abvexpo.ru

Жидкая биопсия: новый шаг в оптимизации лечения больных мКРРПЖ

Американские ученые разработали биомаркер, основанный на методе жидкой биопсии, который достоверно прогнозирует эффективность таргетной гормонотерапии у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ). Определение оптимальной последовательности лечения, так же как и ранняя коррекция проводимой терапии, становится реальностью при мКРРПЖ.

Группа исследователей из Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan-Kettering cancer center, MSKCC) представила результаты применения жидкой биопсии в качестве перспективного биомаркера в лечении больных мКРРПЖ. Тест выявляет пациентов с устойчивостью к гормональной терапии препаратами энзалутамид и абиратерона ацетат. Данные были опубликованы на симпозиуме Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) по исследованию рака мочевого тракта, проходившем 7–9 января 2016 г. в Сан-Франциско.

В свое исследование ученые под руководством д-ра Говарда Шера (Howard I. Scher) включили 221 пациента с мКРРПЖ; из них 150 пациентам проводилась гормонотерапия препаратами с направленным действием на блокирование сигнальных путей андрогенового рецептора (энзалутамид или абиратерона ацетат). Оставшаяся часть больных (n=71) получали химиотерапию таксанами.

Всем пациентам выполнялась жидкая биопсия с анализом циркулирующих опухолевых клеток

по оригинальной методике, разработанной в лаборатории Epic Sciences (рис. 1).

Так, на 1-м этапе в исследуемом образце крови удаляют безъядерные клетки (эритроциты, тромбоциты) и плазму. На предметные стекла Aqua™ наносится монослой из 3 млн клеток, содержащих клеточное ядро (соответствует 0,5 мл крови). Полученные препараты замораживают и хранят в биохранилище лаборатории Epic Sciences. Размороженные предметные стекла флуоресцентно сканируются после окрашивания по методу CTC Odyssey™. Каждая из 3 млн клеток отдельно описывается по 90 показателям следующим образом: с помощью программы Atlas™ Software оцениваются морфофенотипические характеристики, экспрессия цитокератинов, CD45 и красителя DAPI. Алгоритм выделяет клетки, подозрительные на циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК).

После контрольного осмотра специалистом в препарате удаляется покровное стекло и проводится FISH-анализ. Изучается как количественная характеристика (вычисление

ЦОК/мл), так и качественная характеристика (степень экспрессии биомаркеров на ЦОК).

В отличие от тканевой биопсии, предоставляющей случайно выбранный фрагмент опухолевой ткани, жидкая биопсия позволяет провести анализ ЦОК и дает точное представление обо всем разнообразии биологических свойств опухоли.

Необходимо учитывать, что фенотипическая и геномная гетерогенность определяет механизм резистентности к гормонотерапии, направленной на блокирование сигнальных путей андрогенового рецептора. Исходя из этого, ученые предположили, что тест позволит выявить пациентов, которые с высокой вероятностью ответят на гормонотерапию препаратом энзалутамид или абиратерона ацетат.

Клинические данные подтвердили гипотезу авторов. Так, наличие высокой фенотипической и геномной гетерогенности ЦОК было ассоциировано с резистентностью к направленной гормонотерапии, но не влияло на эффективность химиотерапии. Более того, степень

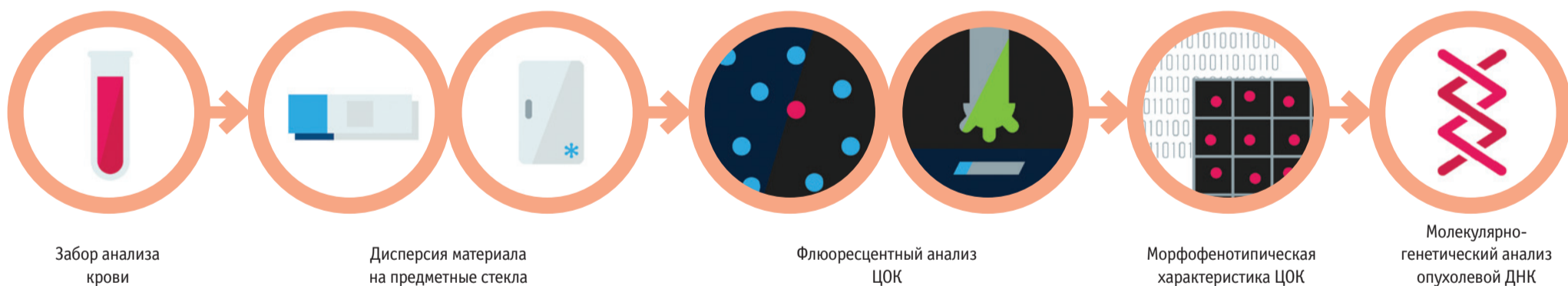
гетерогенности позволила спрогнозировать течение заболевания.

При выявлении высокого индекса гетерогенности наблюдалось достоверное ухудшение отдаленных результатов лечения. Так, в группе с высоким индексом медиана общей выживаемости составила 9 мес, в то время как в группе низкого индекса этот показатель не был достигнут (отношение рисков — 5,51, p<0,0001); медиана выживаемости без прогрессирования в соответствующих группах составила 5 vs 17 мес.

После проведения валидации (подтверждения воспроизводимой эффективности/надежности) методики, жидкая биопсия может быть использована для определения оптимальной последовательности терапии у пациента с мКРРПЖ. Учитывая то, что профиль заболевания определяется в режиме реального времени, метод может быть использован также с целью внесения ранних изменений в проводимое лечение до развития клинических признаков прогрессирования заболевания. ●

Подготовил **Андрей Киричек**

ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ ЖИДКОЙ БИОПСИИ



Источник: <http://www.epicsciences.com>

КАЛЕНДАРЬ ОНКОЛОГА мобильное приложение



НОВЫЙ
УРОВЕНЬ
ПЛАНИРОВАНИЯ

- ✓ все события в области онкологии в одном календаре
- ✓ быстрый поиск, индивидуальные настройки и фильтры
- ✓ возможность получения уведомлений
- ✓ приложение абсолютно бесплатно



ПЭТ: молекулярная диагностика заболевания легких

Возможности молекулярной диагностики заболеваний органов грудной клетки стали ключевой темой III Международной конференции «ПЭТ в онкологии», прошедшей 17 февраля 2016 г. в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

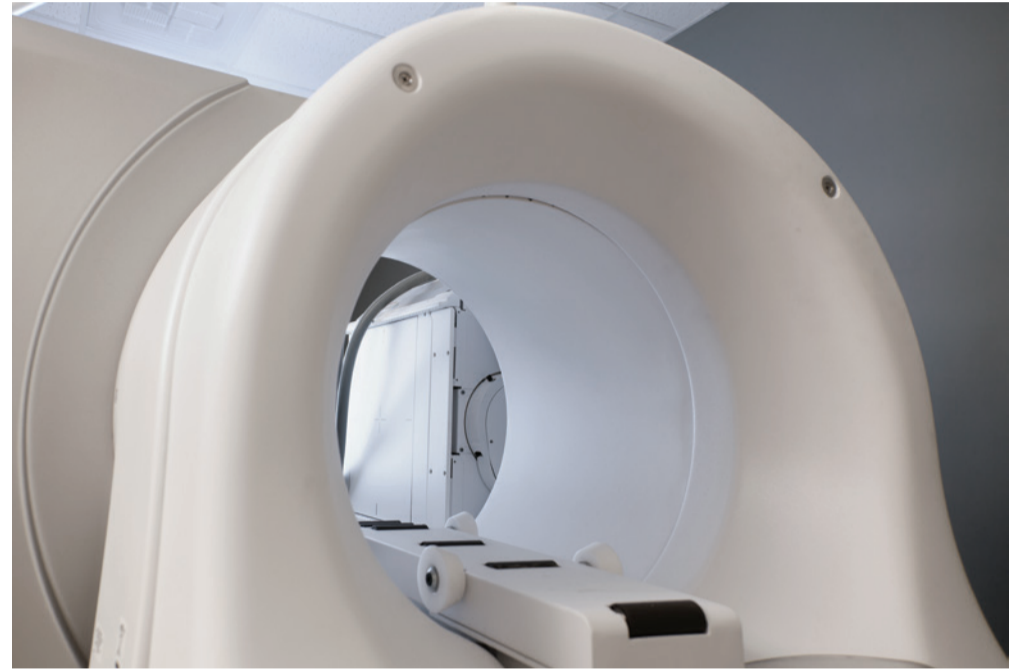
В своем докладе «Возможности и ограничения КТ и МРТ в диагностике рака легкого» проф. Игорь Евгеньевич Тюрин связал неблагоприятные результаты лечения с отсутствием прогресса в диагностике заболевания в течение последних 15 лет. Раннее выявление рака легкого служит залогом эффективности лечения. Говоря о скрининговых программах, проф. Тюрин рекомендовал рассматривать солидные очаги в легочной ткани как «промежуточные», «неясной природы», «с риском возникновения рака легкого». Как размер, так и тип очаговых изменений имеют важное значение, что подтверждено данными исследований в молекулярной диагностике. Так, субсолидные очаги по типу «матового стекла» составляют почти четверть выявляемых при томографии очаговых изменений в легочной ткани. В таких образованиях эффект «матового стекла» связан с особым расположением опухолевых или метастазированных клеток, находясь на поверхности альвеол, создают эффект полупрозрачности.

Изменения также претерпела классификация аденокарциномы, в которой с 2010 г. не применяется термин «бронхоальвеолярный рак». Появилось понятие преинвазивного процесса в виде атипичной аденоматозной гиперплазии, аденокарциномы *in situ*, для которой характерно сочетание «матового стекла» в томографии и неинвазивного процесса в морфологическом исследовании. В связи с крайне медленным ростом и риском трансформации в типичные солидные очаги (аденокарциному с кистозным строением), очаги по типу «матового стекла», в отличие от обычных солидных очагов, требуют более длительного наблюдения, при этом частота наблюдения может быть значительно снижена. Несмотря на то что позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) имеет лидирующее диагностическое положение в оценке лимфатических узлов и отдаленных метастазов, возможности этого исследования в выявлении первичной опухоли весьма ограничены. Базовым инструментом при исследовании органов грудной клетки остается спиральная многослойная мультidetекторная компьютерная томография (КТ).

К перспективным методам диагностики относятся КТ-перфузия легких. Данное исследование рутинно не применяется, но дает ценную информацию для дифференциальной диагностики новообразований, а также определения прогноза лечения и оценки эффективности лечения. Традиционные методы рентгенографии, магнитно-резонансная томография (МРТ) и КТ, не дают существенной информации о патологическом сосудистом русле, в отличие от КТ-перфузии. С помощью математических моделей проводится количественная оценка следующих параметров: поток крови (отражает степень злокачественности), объем крови (отражает митотическую активность) и проницаемость сосудов (отражает количество незрелых сосудов). «Для получения достоверного значения параметров КТ-перфузии следует выбрать наиболее удобный протокол сканирования. Сложность [данного] выбора определяется актом дыхания при исследовании», — было отмечено в выступлении П.С. Калинина (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России).

Несмотря на то что ПЭТ имеет лидирующее диагностическое положение в оценке лимфатических узлов и отдаленных метастазов, возможности этого исследования в выявлении первичной опухоли весьма ограничены.

Эмиссионная томография может быть применена для диагностики нейроэндокринных опухолей легких и тимуса. Проф. Сергеем Владимировичем Ширяевым предложено использовать исследование с применением маркеров, меченных ^{99m}Tc , которые были разработаны для диагностики солитарных легочных узлов.



Специфичность метода составляет 47%, чувствительность — 92%.

Более качественная радионуклидная визуализация и радионуклидная терапевтическая эффективность при диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей могут быть получены при использовании антагонистов рецептора соматостатина. «Пептиды и агонисты связываются только с активированными рецепторами. Тогда как пептиды и антагонисты занимают и активированные, и неактивированные рецепторы, что обеспечивает большее количество связей и, соответственно, большую концентрацию радиоактивной метки», — отметил проф. Ширяев.

Д-р Михаил Романович Плоткин (Университетская клиника Шарите, Берлин, ФРГ) отметил следующие способы молекулярной диагностики в определении функции легких: перфузия легочной ткани маркером ^{99m}Tc , вентиляция с помощью аэрозолей (определяется дыхательная функция легких) и вычисление мукоцилиарного клиренса. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ) характеризуется минимальной лучевой нагрузкой (0,2–0,5 мЗв) и показана пациентам с рецидивирующей тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), при которой КТ негативна: чувствительность ОФЭКТ/КТ в отношении ТЭЛА составляет 96%, специфичность — 97%. При планировании резекции легких, применение ОФЭКТ/КТ позволяет прогнозировать функцию легких в послеоперационном периоде. Метод ОФЭКТ/КТ с применением нанокolloидов показан пациентам с нарушенным мукоцилиарным клиренсом после имплантации стентов (трахеального, трахеобронхиального). В качестве дополнительного инструмента может рассматриваться метод диффузионно-взвешенного изображения МРТ всего тела. Исследование сопряжено с риском искажения изображений при наличии металлических устройств (кардиостимуляторы, имплантаты) или жидкости. Тем не менее это исследование представляет практическую ценность ввиду высокой чувствительности и информативно-

сти при дифференциальной диагностике с неопухолевыми образованиями, обнаружении медиастинальных отдаленных метастазов, определении степени злокачественности опухоли. Отсутствие лучевой нагрузки и доступность метода в сравнении с ПЭТ позволяют чаще использовать метод диффузионно-взвешенного изображения МРТ всего тела, в частности с целью оценки ответа опухоли на химиолучевое лечение.

В Университетской клинике Шарите практикуется применение МРТ для первичной диагностики воспалительных заболеваний органов грудной клетки. При этом ПЭТ/КТ используют лишь при наличии противопоказаний к МРТ (наличие водителя ритма сердца, клаустрофобия, ожирение, металлические имплантаты в зоне исследования). Немецкие коллеги рекомендуют незамедлительно использовать ПЭТ/КТ всего тела для поиска очагов гематогенного спондилодисцита, что позволяет сформировать полную морфологическую и метаболическую картину, а также при артериите Такааяса.

Необходимо отметить, что это была уже 3-я конференция, посвященная различным аспектам ПЭТ/КТ, которая прошла на площадке ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Как и прежде, мероприятие выделяется не только насыщенной программой и оживленной дискуссией, но и имеет важное прикладное значение для практикующих специалистов. Так, в рамках конференции был опубликован ежегодный сборник стандартов проведения радиационных исследований в онкологии, где впервые включен раздел ПЭТ-технологий. Примечательно, что в работе над составлением «Стандартов КТ-, МРТ- и ПЭТ/КТ-исследований в онкологии» участвовали совместно российские и европейские специалисты из ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и Медицинского университета Вены. Конференция продемонстрировала, что работы отечественных специалистов включены в «полном формате» в современные исследования. ●

Подготовил **Андрей Киричек**

Приобретенная резистентность к иммунотерапии и будущее иммуноонкологии

В последние годы иммунотерапия онкологических заболеваний достигла значительных успехов и в настоящее время по праву может считаться наиболее перспективным и успешным методом лекарственного лечения. Однако, к сожалению, развитие резистентности и прогрессия заболевания как в процессе, так и после лечения остаются актуальной проблемой и для иммунотерапии. В интервью журналу Nature Reviews Cancer исследователи из Национального института рака (США), Научно-исследовательского института медицинских исследований QIMR Berghofer (г. Брисбен, Австралия) и Мемориального онкологического центра Слоун-Кеттеринг (США) рассказали о современных взглядах на механизмы развития приобретенной резистентности к иммунотерапии, и проблемах, связанных с поиском возможностей их преодоления.

Есть ли примеры и каковы характеристики приобретенной резистентности к иммунотерапии, полученные в клинических испытаниях и модельных системах?

Каковы механизмы развития резистентности к иммунопрепаратам?

Никола П. РЕСТИФО /
Nicholas P. RESTIFO

Доктор Национального института рака,
США



— В настоящее время с точки зрения спасенных жизней и с позиций увеличения продолжительности жизни пациентов иммунотерапия — наиболее перспективный и успешный метод лечения онкологических больных с метастатической формой заболевания.

Доказано, что иммунотерапия может привести к полной длительной регрессии опухоли. Однако, к сожалению, противоопухолевый эффект наблюдается далеко не у всех больных, а у ряда пациентов он «теряется» спустя какое-то время. Предположительно существует два основных варианта приобретения опухолью устойчивости к иммунотерапии, которые необходимо различать. Первый тип возникновения резистентности — это селекция устойчивых клонов, то есть ситуация, при которой доминирующим становится исходно существовавший клон опухолевых клеток, наиболее «защищенный» от иммунной атаки. При данном типе резистентности под воздействием иммунотерапии происходит лишь «перераспределение» удельного веса исходно существовавших клонов (чувствительные клоны погибают, резистентные — занимают их место), но новые варианты не образуются (об этой теории в газете «Онкология Сегодня» писали в 2015 г. — ред.). Другой вариант — истинная приобретенная резистентность, то есть ситуация, при которой под воздействием иммунотерапии (в ответ на взаимодействие с иммунными клетками или их продуктами) происходит видоизменение опухолевых клеток, приводящее к появлению новых (не существовавших до начала иммунотерапии) опухолевых клонов. К сожалению, современные технологии пока не позволяют различать эти варианты приобретенной устойчивости опухолей, что в определенной мере не позволяет двигаться дальше в отношении поиска возможностей ее преодоления.

Марк СМИТ /
Mark SMYTH

Профессор Научно-исследовательского
института медицинских исследований
QIMR Berghofer, Австралия



— Некоторые виды иммунотерапии, в частности терапия антителами к иммунным кон-

трольным точкам (immune checkpoints) и адоптивная Т-клеточная терапия (АКТ), в настоящее время ведут к значительным преобразованиям принципов лечения метастатических злокачественных новообразований (ЗНО). Однако вероятность ответа на эти виды иммунотерапии сильно различается для разных типов опухолей. Даже среди опухолей, которые обычно отвечают на терапию (меланома, почечно-клеточный рак (ПКР)), может наблюдаться невосприимчивость к лечению, что указывает на наличие внутренней или приобретенной иммунной резистентности. Кроме того, у части пациентов, которые первоначально отвечали на иммунотерапию, впоследствии болезнь возвращалась, тем самым указывая на приобретение устойчивости.

справка

Одно из перспективных направлений в противоопухолевой иммунотерапии — разработка терапевтических моноклональных антител, ингибирующих контрольные точки иммунного ответа (immune checkpoints). На сегодняшний день одобрение FDA получило уже три препарата, являющихся ингибирующими антителами к блокам иммунного ответа — один анти-CTLA-4 (ипилиумаб) и два анти-PD1 (ниволумаб и пембролизумаб).

Однако не всегда резистентность связана с самой опухолью. Существует резистентность, обусловленная «общей слабостью» иммунного ответа (часто возникает у пациентов с исходной иммуносупрессией, например у пациентов с ВИЧ и некоторых пожилых пациентов).

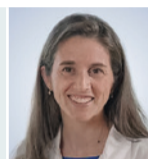
Кроме того, «внутренняя резистентность» выявляется при наличии опухолей, которые экспрессируют слишком малое количество молекул, распознаваемых иммунной системой как чужеродные (например, в опухолях с низкой мутационной нагрузкой), или в опухолях, изначально устойчивых к механизмам убийства, опосредованным иммунной системой.

Есть много экспериментальных и клинических примеров естественно приобретенной или приобретенной под влиянием иммунотерапии резистентности. Многочисленные механизмы отрицательной обратной связи играют важную роль в подавлении активности Т-клеток в опухолевом микроокружении. К этим механизмам можно отнести клинически подтвержденный PD1–PDL1 путь, а также другие регуляторы иммунного ответа, такие как LAG3, TIM3 и другие.

По всей видимости, механизмы возникновения естественной (природной) устойчивости и приобретенной резистентности к иммунотерапии весьма схожи.

Александра СНАЙДЕР /
Alexandra SNYDER CHAREN

Мемориальный онкологический центр
Слоун-Кеттеринг, США



— В настоящее время нет каких-либо систематизированных данных о частоте приобретенной устойчивости к иммунотерапии, основанной на блокаде ключевых точек иммунного ответа. Хотя врачам, использующим этот вид иммунотерапии, хорошо известны такие случаи возникновения резистентности.

В то же время проблемы возникают и на этапе оценки противоопухолевого эффекта и, соответственно, констатации клинической резистентности (неэффективности иммунотерапии). Как известно, для оценки эффективности ответа солидных ЗНО на противоопухолевую химио- и радиотерапию широко используют критерии оценки RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Однако эти критерии не применимы в иммунотерапии, поэтому специально были разработаны иммунозависимые критерии оценки эффективности ответа на эту терапию — irRC (immune-related response criteria). irRC часто используют в клинических исследованиях, хотя данные критерии не позволяют специфически выделять группу пациентов с приобретенной резистентностью. Клинически пациенты с приобретенной резистентностью к анти-PD1, PDL1 и анти-CTLA4 могут быть разделены на две основные категории. Первая — пациенты, у которых под воздействием иммунотерапии изначально наблюдался контроль всех опухолевых очагов, однако в последующем отмечена прогрессия нескольких из них (от одного до трех) с сохранением контроля над остальными очагами заболевания, представляющими основную массу опухоли, — олигометастатическая прогрессия. Вторая — пациенты, у которых после достижения ремиссии (контроля системного заболевания) в дальнейшем отмечено прогрессирование всех или большинства опухолевых очагов.

Истинная частота и возможная агент-специфичная природа этого феномена до сих пор не изучена. Приобретенная резистентность к анти-PD1-терапии чаще всего происходит, вероятно, во втором случае.

Вполне возможно, что раннее начало иммунотерапии (в качестве 1-й линии лечения или вообще в адьювантном режиме) позволит избежать развития резистентности или отдалит ее развитие. Однако длительное адьювантное лечение пациентов (той подгруппы, которая может быть вылечена хирургически) с использованием иммунотерапии грозит побочными эффектами, что существенно ограничивает возможности исследований в настоящее время.

— Можно ли считать иммуноредактирование механизмом приобретенной резистентности к иммунотерапии?

справка

Так называемая концепция иммунного редактирования описывает взаимодействие иммунитета и опухолевых клеток в процессе канцерогенеза. Выделяют три фазы злокачественной прогрессии: фаза элиминации (elimination phase — иммунный контроль), фаза равновесия (equilibrium phase) и фаза избегания (escape phase). Эти процессы могут происходить независимо или последовательно. Во время фазы элиминации происходит формирование адаптивного иммунного ответа, в результате которого клетки опухоли распознаются по экспрессируемым на их поверхности антигенам и уничтожаются активированными Т-лимфоцитами. В фазе равновесия выжившие опухолевые клетки как бы «затишают», а основная функция иммунных клеток на этом этапе заключается в удерживании этого равновесия. Однако в конечном итоге клетки опухоли могут приобрести новые мутации, благодаря которым они могут снизить экспрессию антигена или экспрессировать мутантный антиген. Это позволяет опухоли стать невидимой для иммунных клеток, «уйти» от иммунного ответа и приводит к значительному росту опухоли.

Никола П. Рестифо (Nicholas P. Restifo):

— Есть серьезные доказательства противоопухолевого иммунологического контроля у людей. Самыми значительными аргументами против иммуноредактирования служат сильные, полные и долговременные ответы, наблюдаемые в клинике. Эти ответы, по всей видимости, становятся результатом распознавания Т-клетками мутировавших антигенов.

Марк Смит (M. Smyth):

— Иммуноредактирование морфогенеза злокачественной опухоли — это процесс, с помощью которого иммунная система контролирует рост опухоли и опухолевую иммуногенность. Функциональное изучение формирования естественного иммунитета к опухолям человека сложно представить без генетических инструментов и контролей, проведенных на животных. В настоящее время успехи в секвенировании нового поколения и прогнозировании эпипетов позволяют определять ответы Т-клеток на мутантные антигены у отдельных пациентов. Таким образом, на сегодняшний день возможно получение естественной иммунологической истории опухоли пациента как до, так и после терапии.

Александра Снайдер (A. Snyder Charen):

— Данные доклинических исследований свидетельствуют о множестве механизмов уклонения опухоли от иммунотерапии блокаторами иммунных контрольных точек. Однако на се-

годняшний день иммуноредактирование опухоли пока не было подтверждено в клинике, у реальных пациентов, получающих терапию. Исследования приобретенной резистентности в настоящее время продолжают.

Четыре исследования продемонстрировали корреляцию между повышенной мутационной нагрузкой и ответом на терапию анти-CTLA4 или анти-PD1 агентами, в исследованиях изучено по одной опухоли каждого пациента. Показано, что неоантигенная и мутационная нагрузки коррелируют, при этом неоантигенная нагрузка ассоциирована с ответом. Однако точное предсказание иммуногенности неоантигена у пациента остается проблемой и требует оптимизации с использованием более сложных биоинформационных и статистических подходов с экспериментами *in vitro*.

— Назовите самые большие, на Ваш взгляд, проблемы иммунотерапии в настоящее время.

Николас П. Рестифо (Nicholas P. Restifo):

— Особого внимания заслуживают три проблемы. Совершенно ясно, что наиболее успешные методы иммунотерапии на сегодняшний день основаны на использовании Т-клеток. Однако такие характеристики высокоэффективных Т-клеток, как метаболический, транскрипционный и эпигенетический статус, до конца не изучены. Удивительно, но Т-клетки могут иметь свойства стволовых клеток. Идентификация Т-клеток с подобными свойствами у человека дала бы возможность проводить инфузии подобных высокоэффективных клеток, способных к массовой пролиферации и долговому персистированию.

Вторая проблема касается выявления структур, которые могут служить подходящими мишенями на опухолевых клетках. Генно-инженерные Т-клетки теоретически способны распознавать любую структуру на поверхности опухолевой клетки. Применение таких генно-инженерных Т-клеток может быть весьма эффективным в лечении больных с В-клеточной лейкемией и лимфомой. Использование этой стратегии у большинства пациентов с солидными опухолями пока остается менее перспективным. Причина этого заключается в недостатке

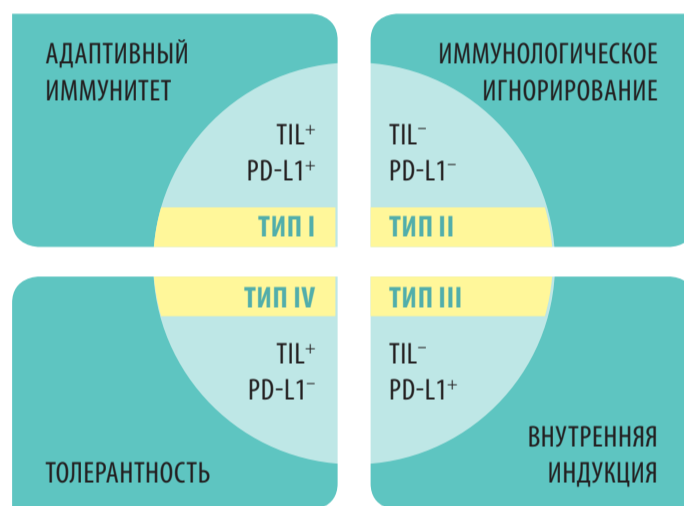
известных истинных опухоль-специфических антигенов, общих для всех типов опухолей. Из вышесказанного плавно вытекает третья проблема, которая кроется в понимании природы таргетных структур, распознаваемых Т-клетками естественного происхождения. Большинство данных говорит о том, что «успешные» противоопухолевые Т-клетки распознают продукты спонтанно возникающих мутаций. Несомненно, высокопроизводительное секвенирование расширяет горизонты в поисках возможных генетических составляющих.

Марк Смит (M. Smyth):

— Иммунотерапия сталкивается с проблемами, характерными и для традиционных методов лечения, например: терапевтическая резистентность, доступность для пациентов, наличие побочных эффектов, в том числе ассоциированных с иммунной системой.

Однако наиболее сложная задача иммунотерапии — рационализация ее полезности.

Недавно учеными была предложена простая, но полезная классификация опухолей в зависимости от микроокружения. Выделяют четыре основных типа в зависимости от наличия или отсутствия опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) и экспрессии PD-L1 в опухолевом микроокружении.



Не исключено, что анти-PD1 и анти-PDL1 моноклональные антитела послужат основой будущих методов лечения опухолей типа I (PDL1-позитивные, наличие TILs обеспечивает адаптивный иммунитет). Комбинация этих

агентов с хирургией, иммуногенной химиотерапией, таргетной и радиотерапией будет полезна для больных с иммуногенными и высокомутантными опухолями.

В случае с опухолями, не имеющими в своем микроокружении Т-лимфоцитов, может быть применен альтернативный подход с использованием адаптивной Т-клеточной терапии с CAR-инженерными Т-клетками (Т-клетками с химерным антигенным рецептором). Для такого подхода первостепенное значение имеет специфичность.

Как можно более раннее применение комбинированной терапии может позволить в течение длительного периода времени эффективно контролировать до половины или более некоторых типов опухолей (таких как меланома и ПКР).

Наибольшую проблему для иммунотерапии и других методов лечения представляют собой опухоли типа II. Отсутствие экспрессии PDL1 и Т-лимфоцитов в микроокружении говорит

о «невидимости» опухоли для иммунной системы. Большая часть опухолей этого типа независимо от текущего лечения имеет плохой прогноз. Лечение таких опухолей требует совершенно новой стратегии терапии.

Александра Снайдер (A. Snyder Charen):

— Среди наиболее значимых проблем иммунотерапии хочется отметить научную и социальную. Успех двойной терапии анти-CTLA4 (ипилимумаб) и анти-PD1 (ниволумаб) у пациентов с метастатической меланомой позволяет предположить, что комбинация этих агентов может быть эффективна для большей части таких пациентов и сможет привести к надежному контролю заболевания. Более того, комбинация этих агентов с другими методами терапии потенциально целесообразна.

Есть данные доклинических исследований, позволяющие предположить, что анти-CTLA4 и анти-PD1 могут быть успешно скомбинированы с радио-, химиотерапией или АКТ с CAR-инженерными Т-клетками. Согласованное действие таких комбинаций — основа их эффективности. Публикация негативных данных — неудачных доклинических комбинаций и схем дозировки — могла бы ускорить поиск эффективных комбинаций и переход к клиническим испытаниям.

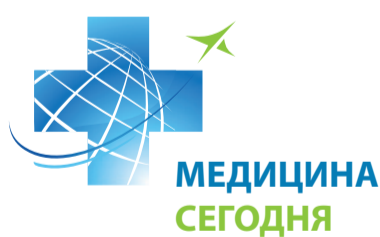
Иммунотерапия, несомненно, важный компонент терапии онкологических заболеваний. Однако она не может быть панацеей для всех типов опухолей, и тем более в качестве монотерапии.

Другая проблема — социальная — тесно связана с первой. Высокая стоимость лечения антителами тяжелым бременем ложится на системы здравоохранения, которые и так отчасти перенапряжены за счет расходов на лечение онкологических больных.

Если стабильную пользу наблюдают при лечении меланомы комбинацией ипилимумаба и ниволумаба, то аналогичный эффект может быть и для других ЗНО. В таком случае стоимость лекарственного агента может рассматриваться в качестве «предварительных инвестиций» в здоровье пациентов, которые в противоположном случае будут вынуждены пройти несколько курсов химиотерапии, что по стоимости лечения не будет дешево.

Подготовили **Екатерина Суркова** и **Мария Дичева**

КУРСЫ



Планируйте свое обучение с «Медициной сегодня»

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. Планируйте ваш год с «Медициной сегодня»!

Все курсы аккредитованы Европейским советом по аккредитации для непрерывного медицинского образования (ЕАССМЕ).

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Рак желудка: от диагноза к постели больного. 17–18 июня 2016 г., Нант, Франция. Лекции и дискуссии.

В программе курса: эпидемиология и молекулярные механизмы рака желудка, иммунотерапия терапии; ранняя стадия: диагностика и лечение, предраковые поражения, роль эндоскопических техник в ранней диагностике; резектабельный рак желудка; лечение метастазирующего рака желудка.

МАММОЛОГИЯ

Визуализация молочных желез и хирургическое вмешательство под визуальным контролем.

09–11 июня 2016 г., Афины, Греция. Лекции, интерактивные сессии и презентации, мастер-классы.

В программе курса: анатомия молочной железы, клинические показания к УЗИ, сонографическое/маммографическое появление доброкачественных поражений и злокачественных новообразований, биопсия молочных желез под контролем УЗИ, принципы маммографии, сканирование груди и подмышечной впадины, визуализация постхирургической груди.

Расширенный курс по онкопластике.

16–18 июня, 2016 г., Будапешт, Венгрия.

Изучение пластических хирургических методов, которые используются для эстетического улучшения после хирургического вмешательства по причине молочной железы. Лекции, дискуссии, мастер-классы, видеотрансляция.

В программе курса: анатомия груди, советы и хитрости в онкопластической хирургии, щадящая мастэктомия, онкопластическое «сохранение» груди после неoadьювантного лечения, реконструкция груди на основе имплантатов, юридические аспекты в онкопластической хирургии.

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

VI Мастер-класс «Детская онкология».

11–16 июня, 2016 г., Берлин, Германия.

Эта клинически-ориентированная образовательная программа была разработана для молодых детских онкологов.

В программе курса: опухоли центральной нервной системы, нейробластома, саркомы мягких тканей, опухоли костей, опухоль Вильмса, редкие опухоли, острый лимфобластный лейкоз.

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

Эволюция лечения распространенного рака молочной железы: от трансплантации костного мозга к метрономной терапии

В настоящее время онкология считается одной из наиболее динамично развивающихся областей мировой медицины. Инновационные подходы к лечению злокачественных опухолей, современные исследования и высокоэффективные противоопухолевые препараты давно изменили понимание самой природы болезни. К сожалению, успех в лечении тех или иных заболеваний не всегда определяется прорывными научными достижениями. И если за последние 10 лет в лечении рака молочной железы (РМЖ) в мировой практике достигнуты ощутимые результаты, то в России ситуация гораздо более печальная — новые опции лечения не всегда доступны, нет эффективных программ ранней диагностики, что закономерно отражается в непропорционально высокой смертности от РМЖ. О потенциально возможных способах изменения ситуации, лекарственном снабжении и перспективных подходах в лечении РМЖ — в интервью с руководителем отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва, доцентом кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Николаем Владимировичем Жуковым.

Николай Владимирович ЖУКОВ

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



— Николай Владимирович, практикующие специалисты понимают, что РМЖ — это заболевание, способы лечения которого активно развиваются, каждый год появляются новые перспективные препараты, в том числе доступные в России. И все же статистика смертности от РМЖ в России неутешительная. Если в США пятилетняя общая выживаемость «на круг» (по всем стадиям) составляет порядка 90%, в Европе — 80%, то в нашей стране она едва превышает 50%. В чем причина?

— Возможных причин сложившейся ситуации много. Во-первых, уже давно ставшая «общим местом» (но не потерявшая от этого актуальности) ранняя выявляемость, с которой у нас в стране по-прежнему все, мягко говоря, неблагоприятно. Во-вторых, многие инновационные препараты доступны лишь на бумаге, точнее — получить их могут далеко не все, реально в них нуждающиеся. Есть вопрос в отношении качества самой статистики — она может не до конца отражать реальную картину, да и показатели выживаемости достаточно торпидны: за три-четыре года после изменения лекарственного снабжения (или, наоборот, появления новых противоопухолевых препаратов) нельзя ожидать, что ситуация изменится в ту или иную сторону. И, к сожалению, в сложившейся ситуации нет готового решения. Но совершенно точно можно сказать, что за ее изменение не должны нести ответственность только врачи. Это процесс взаимодействия всех заинтересованных сторон: и самих пациентов, и врачей, и конечно же государства.

— Как же можно исправить эту ситуацию?

— Безусловно, теоретически самым простым и эффективным методом снижения смертно-

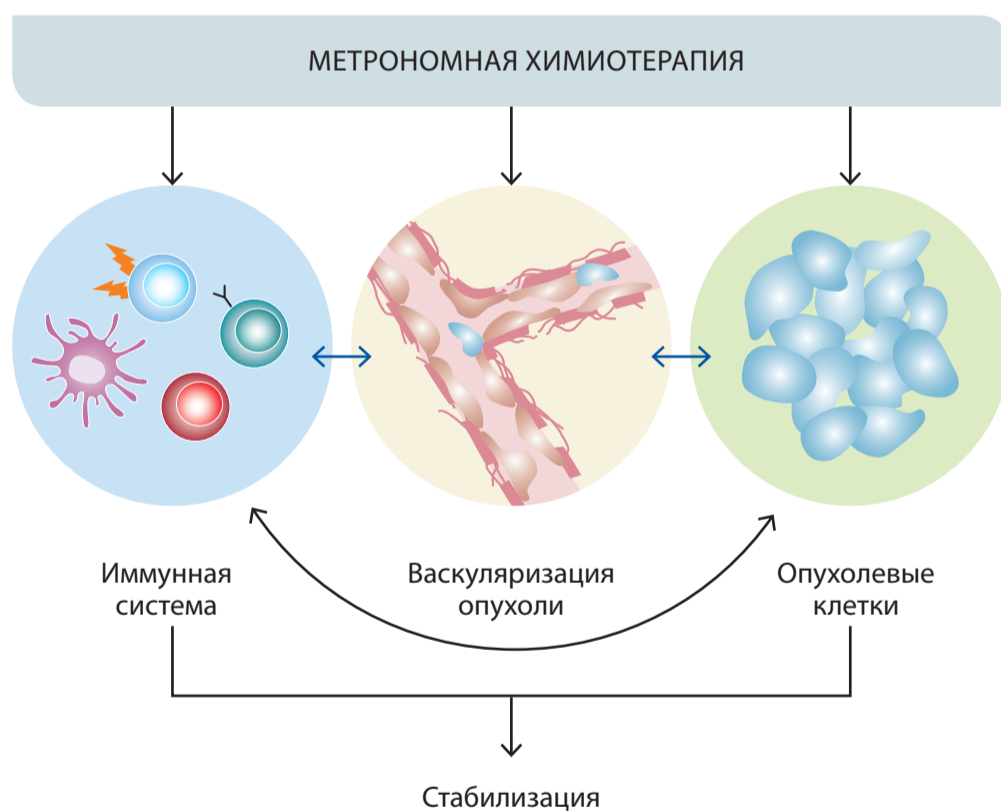
сти представляется ранняя (своевременная) диагностика за счет скрининга. Как наши локальные онкологические «гуру», так и чиновники Минздрава обещают начало эры благоденствия после внедрения повсеместной диспансеризации. Закуплены сотни маммографов, принято решение о том, что их обязательно нужно использовать для ранней диагностики (что безусловно и всенеизбежно приведет к снижению смертности). Остается только с нетерпением ждать результатов. Но, увы, далеко не все так просто.

Прежде всего, этот путь уже пройден нашими зарубежными партнерами. И, к сожалению, не очень успешно — эффективность скрининговой маммографии в качестве методики, действительно спасающей жизни, все больше и больше подвергается сомнению. Оказывается, что по сравнению со «стандартным» поведением средней женщины западного мира (что-то «нащупала» в молочной железе — немедленно ко врачу) маммографический скрининг не сильно и выигрывает (абсолютное снижение смертности не превышает 1%). Но даже этого 1% мы не можем получить... Так как для того, чтобы женщины шли на маммографию, они должны об этом банально знать (зачем она нужна, как и где ее сделать).

” Локальные онкологические «гуру» и чиновники Минздрава обещают начало эры благоденствия после внедрения повсеместной диспансеризации населения

А если женщины на маммографию не идут, то все закупленные аппараты — это всего лишь куча

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МЕТРОНОМНОЙ ТЕРАПИИ



высокотехнологичного железа. Так что для достижения этого «простого» решения проблемы мы не имеем всего двух вещей: здравого смысла со стороны населения (желания избежать поздней диагностики) и информированности всего того же населения о том, что есть методы избежать смерти от РМЖ. Наши пациенты не научены нести ответственность за собственное здоровье, заботиться о нем. И, как мне кажется, решение обеих проблем невозможно руками онкологов (точнее, только онкологов). Ибо «целевая аудитория» — женщины, которых пока ничто не беспокоит, но у них уже развился ранний РМЖ, с онкологом не контактируют. Они пока просто не знают, что им нужно обратиться к онкологу. Поэтому можно обклеить хоть все двери онкодиспансеров объявлениями о необхо-

димости маммографии (и/или о необходимости раннего визита ко врачу при появлении признаков неблагополучия), но целевая аудитория (те, у кого пока нет симптомов, или те, кто симптомы игнорирует) их не увидит — эти люди просто еще не пришли в диспансер. Так что решение должно быть другим — рекламная кампания, доносящая информацию до целевой аудитории. Да, да — классическая рекламная кампания с привлечением ТВ, радио, Интернета... И люди станут приходить раньше... Для кого-то это «раньше» может быть жизненно важным. Но, увы, у нас такого подхода до сих пор нет. Сейчас просто требуют, чтобы онкологи чудесным образом, не имея доступа к целевой аудитории, снизили смертность. И пока такой подход будет сохраняться, мы по-прежнему будем часто

сталкиваться с запущенной стадией РМЖ, который рано или поздно превращается в РМЖ метастатический. Однако и здесь есть много того, что требует улучшения. Например, приведение агрессивности лечения метастатического РМЖ в соответствие с целями лечения этих пациентов, когда из равноэффективных методов выбирается тот, который позволяет кроме увеличения количества жизни больных улучшить и ее качество.

— Улучшение качества жизни пациентов — довольно важный момент. Он касается многих вопросов. И, в частности, затрагивает подходы к лечению: это и переход к менее токсичному лечению, и отказ онкологов от применения большого количества препаратов, от «сложного» лечения. Можно также отметить тенденцию к максимальному снижению побочных эффектов терапии. В то же время еще не так давно бытовало мнение, что чем более выражены побочные эффекты препарата (например, ладонно-подшвенный синдром при применении капецитабина), тем он эффективнее. И, конечно, мы не можем сбрасывать со счетов представления пациентов о том, что чем «мучительнее» лечение, тем оно эффективнее. Не отразится ли это на комплаентности пациентов к выбору более щадящей и недорогой терапии?

— Самое важное в данной ситуации — это взаимодействие с пациентом. Если пациент не понимает, что с ним будет происходить, он никогда (или почти никогда) не будет союзником врача в борьбе против болезни. Поэтому с людьми просто надо говорить, все им объяснять. Обычно нужно лишь несколько минут, чтобы донести до больного отсутствие связи между побочными и «желаемыми» эффектами противоопухолевой терапии. Если нам (врачам) будет не лень потратить эти несколько минут на беседу с пациентом, то это позволит избежать мно-

гих проблем в дальнейшем (причем не только пациенту, но и врачу). Так что преимущества «мягкой силы» — монотерапии, и даже метромной терапии — можно показать больному. Главное, чтобы врач был убежден в этом.

— Метромная терапия эффективна за счет активизации множества противоопухолевых механизмов. Что это за механизмы и почему они проявляют себя именно при применении низких доз препаратов?

— Однозначного ответа на данный вопрос не существует. Мы до сих пор не до конца представляем, как эта терапия работает. Кстати, то же касается и классической химиотерапии — наше представление о том, что химиотерапия работает за счет воздействия на быстро делящиеся клетки, несколько устарело... Далеко не все опухоли обладают высоким пролиферативным потенциалом, некоторым из них (например, РМЖ) требуются многие годы, чтобы дорости до клинически значимых размеров. Но при этом на химиотерапию они отвечают. И, если речь идет о РМЖ, далеко не всегда требуется агрессивное лечение. Иногда использование «щадящей» терапии приводит как минимум к нехудшим результатам. Особенно это касается метромной терапии. В основе механизма ее работы лежит цитотоксический компонент (непосредственное «убийство» опухолевой клетки), который, скорее всего, играет второстепенную роль (если она вообще есть). Наиболее вероятно, что метромная терапия в большей степени воздействует на «окружающие» опухоль ткани — те, которые служат для нее источником кислорода, питательных веществ, стимулирующих или, наоборот, тормозящих стимулов. Кроме того, в последнее время встает вопрос об иммунном компоненте, но это — только верхушка айсберга. По-видимому, важным становится именно длительное, непрерывное назначение препарата.

— Вы не раз говорили о метромной терапии, как о перспективном подходе в лечении метастатического РМЖ. Гормонозависимый РМЖ (после развития гормонорезистентности) — идеальная модель для метромной терапии за счет менее агрессивного течения болезни. Но разумен ли этот подход, например, для трижды негативного РМЖ?

— Здесь каждый должен вспомнить свою клиническую практику. Трижды негативный РМЖ неоднороден и далеко не всегда протекает, как пожар. Чаще всего мы начинаем с наиболее активных методов терапии, с переходом к менее агрессивным комбинациям.

Эффективность метромной терапии можно считать доказанной, однако пока продолжается поиск ее оптимального места в лечении пациентов

Пациенты, у которых заболевание бурно прогрессирует, не доживают до этого этапа (а чтобы дожили именно у них нужно использовать агрессивное лечение). У остальных же на метромной терапии мы можем получить стабилизацию или частичный ответ. Проблема в том, что нельзя заранее оценить, как будет протекать заболевание, но, если ответ на исходно выбранную линию лечения уже «проявился», это позволяет принять правильное решение. Понятно, что если есть массивное висцеральное поражение, то о метромной терапии речи идти не может. Но если есть проявления на коже, в лимфатических узлах — есть смысл попытаться использовать этот метод лечения.

— Существуют ли стандарты применения метромной терапии: оптимальные режимы, последовательность применения препаратов? И насколько экономически обоснован выбор именно данного вида терапии?

— Эффективность метромной терапии, с моей точки зрения, можно считать доказанной (как минимум, определенной когорте пациентов она явно приносит пользу), однако пока продолжается поиск ее оптимального места в лечении пациентов. К сожалению, эта область практически всегда вне зоны интереса больших фармацевтических компаний, так как при ее проведении используют давно вышедшие в тираж и не представляющие для фармкомпаний интереса препараты. Это одна из причин, по которым в настоящее время не существуют больших сравнительных исследований в этой области, хотя попытки их проведения уже есть. На данный момент наиболее изученная комбинация — это циклофосфамид с метотрексатом с возможным добавлением антиангиогенных препаратов. Но напрямую никто не сопоставлял перечисленные препараты со стандартной терапией — ни по переносимости, ни по эффективности.

Что же касается фармакоэкономических показателей, то они неоднозначны. С точки зрения количества самих препаратов — суммарная доза даже больше за счет непрерывного при-

ема. Но с другой стороны, мы пытаемся отлучить пациента от стационара, тем самым мы влияем и на улучшение качества жизни пациента. И с учетом потенциальной переносимости и отсутствия необходимости госпитализации применение метромной терапии гораздо выгоднее.

— Выходит, что перспективы очевидны, но развивать это направление и проводить исследования попросту некому?

— Это может быть интересно новым компаниям, которые ищут нишу для реализации своих препаратов, их новых форм применения, которые могут привести к осязательному результату. Это могут быть и академические центры. Конечно, они не потянут большие рандомизированные исследования III фазы, но вполне могут проводить аналоги II фазы.

— Химиотерапия РМЖ прошла большой путь от сверхвысоких доз препаратов и трансплантации костного мозга к метромной терапии. Значит ли это, что в перспективе мы можем в принципе уйти от химиотерапии, остановившись только на таргетной и иммунотерапии?

— Честно говоря, все может случиться, весь вопрос в названиях. Если мы посмотрим на такой классический химиотерапевтический препарат, как капецитабин, то и у него есть точная мишень, он обладает умеренным спектром побочных эффектов. Если бы этот препарат появился сейчас и не было бы 5-фторурацила, то он мог бы быть отнесен к таргетным препаратам. Таким образом, граница между химиотерапией и таргетными препаратами весьма условна. Например, режим ВЕР для герминогенных опухолей — вполне таргетный, 90% излечений говорит о том, что попали в точку, в нужную популяцию. Что касается токсичности, то и таргетная, и иммунная терапия не малотоксичны, при терапии анти-VEGF-препаратами возникают и ладонно-подшвенный синдром, и гипертензия, и кровотечения. Химиотерапия остается одним из основных компонентов терапии на одном из этапов лечения. Так же, как и сейчас, при всех успехах химиотерапии на ранних стадиях мы никак не можем обойтись без хирургии.

— Можно ли говорить о том, что с точки зрения химиотерапии мы уже достигли некоторого плато эффективности?

— Скорее всего, — да, и сейчас наша основная задача — это не только сохранить достигнутые эффекты, но и уменьшить цену, которую пациент платит за их достижение. Хотя вполне может сложиться так, что эта перекомпоновка в терапии приведет к увеличению выживаемости. Например, за счет лучшей переносимости пациент дольше будет получать лечение, опухоль будет контролироваться дольше, пациент сможет дожить до получения новых препаратов. Такого успеха от перекомпоновки достигли в лечении острого лимфобластного лейкоза. В арсенале имелись те же препараты, что и в 70-е годы, но изменением комбинаций и дозовых нагрузок удалось добиться увеличения выживаемости в разы. Ведь раньше нам казалось, что оптимальным в лечении стационарных пациентов является максимальная переносимая доза и максимальное количество препаратов в комбинации, однако мы на самом деле не знали, как это работает. Сейчас же стараемся убрать из комбинаций препараты, которые ничего не могут принести, кроме лишней токсичности и потенциальной резистентности. ●

Подготовила **Ольга Гордеева**

Основные этапы развития лечения рака молочной железы

ГОД	СОБЫТИЕ
1882	Радикальная мастэктомия по Halstead
1930-е	Использование менее радикальных методов мастэктомии
1955	С. Huggins показал участие половых гормонов в развитии РМЖ
1978	FDA регистрирует тамоксифен для лечения РМЖ
1980-е	Начало использования техники трансплантации костного мозга в лечении РМЖ
1981	Органосохраняющие операции
1988	S. Salmon показал, что гиперэкспрессия гена HER2/neu наблюдается в 30% наиболее агрессивно протекающих опухолях молочной железы
1990	Трастузумаб, первая таргетная терапия для РМЖ
1990	М. King локализовала ген BRCA1, связанный с наследственным РМЖ
1993	Биопсия сигнального лимфатического узла
1998	Показано увеличение выживаемости у пациентов с гиперэкспрессией HER2/neu при применении трастузумаба
2002	Лампэктомия в комбинации с лучевой терапией показала результаты, аналогичные мастэктомии
2012	Исследование ATLAS показало преимущество в 10 лет тамоксифена в адьювантном режиме по сравнению с пятью годами
2013	РМЖ разделен на пять основных типов: люминальный А, люминальный В, подобный люминальному В, HER2-положительный, трижды негативный
2014	Большие исследования в установлении оптимальных алгоритмов гормонотерапии (исследования SOFT, TEXT)
Настоящее время	Добавление пертузумаба к трастузумабу и доцетакселу увеличивает медиану общей выживаемости на 15,7 мес (исследование CLEOPATRA)

Интермиттирующий режим не снижает частоту осложнений андроген-депривационной терапии у пациентов с метастатическим раком предстательной железы

В рандомизированном исследовании, проведенном американскими учеными, было показано, что при сопоставимой противоопухолевой эффективности использование интермиттирующего режима андроген-депривационной терапии (АДТ) при метастатическом раке предстательной железы (мРПЖ) не только не снижает риск побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, но и статистически значимо повышает его по сравнению с проведением АДТ в непрерывном режиме.

Неожиданные результаты опубликовала группа ученых из Колумбийского университета (Нью-Йорк, США) в качестве заключения к проведенному анализу данных пациентов, получавших различные режимы АДТ при мРПЖ. Исследователи установили, что интермиттирующий режим не уменьшает частоту поздних токсических явлений по сравнению с постоянным режимом гормонотерапии.

Учитывая, что проведение АДТ в непрерывном режиме сопровождается развитием ряда патогенетических, обусловленных снижением уровня андрогенов осложнений (снижение минеральной плотности костей, сердечно-сосудистые осложнения, нарушение обмена веществ, угнетение либидо и расстройство когнитивных функций), первоначальная гипотеза предполагала лучший профиль безопасности у интермиттирующей терапии. К преимуществам интермиттирующего режима АДТ также относятся улучшение качества жизни в период отмены терапии и фармакоэкономические аспекты.

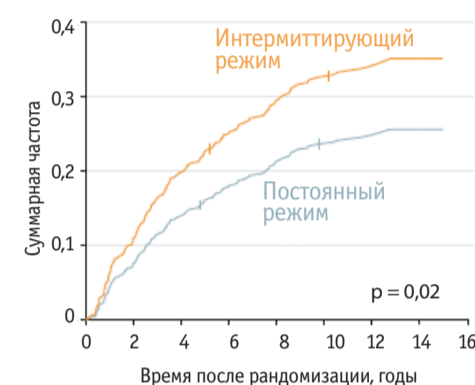
Ученые под руководством D. Hershman провели анализ данных 636 пациентов с гормоночувствительным мРПЖ, участвовавших ранее в исследовании III фазы SWOG 9346. Необходимо отметить, что в 2012 г. участники Юго-западной онкологической группы (South West Oncology Group, SWOG) опубликовали результаты исследования SWOG 9346, в ходе которо-

го был сделан вывод о невозможности исключения риска влияния интермиттирующего режима терапии АДТ на снижение общей выживаемости (New Engl J of Medicine, 2013; 14:1314–1325). В отличие от SWOG 9346, целью работы D. Hershman было изучение различия в частоте поздних побочных явлений интермиттирующей и постоянной АДТ. «В действительности, в обеих группах частота отсроченных токсических эффектов оказалась высокой», — отмечают авторы. Наиболее распространенными осложнениями стали гиперхолестеринемия (31%) и остеопороз (19%). Частота нарушения обмена веществ, органической сексуальной дисфункции, деменции и депрессии, острой почечной недостаточности в сравниваемых группах достоверно не различалась. Однако было выявлено статистически значимое отличие 10-летней кумулятивной частоты развития ишемических и тромбозмобилических осложнений, которая составила 24% в группе постоянной АДТ и 33% в группе интермиттирующей терапии (отношение рисков 0,69; $p = 0,02$).

Пытаясь объяснить причину различий, исследователи предположили, что нестабильный при интермиттирующей АДТ уровень тестостерона разнонаправленно влияет на свертывающуюся систему крови. Коагуляционный гемостаз нарушается как в период проведения АДТ (снижается уровень тестостерона), так и в период прерывания терапии (возрастает уровень эстро-

генов). В одном из исследований II фазы было выявлено незначимое увеличение частоты инфаркта миокарда в периоды проведения АДТ по сравнению с периодом отмены терапии — 4,6 vs 2,8% (Clin Genitourin Cancer. 2008; 6:46–52).

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ И ИШЕМИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ



РЕЖИМ АДТ	ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ							
Постоянный	208	240	193	136	82	45	22	5
Интермиттирующий	216	234	179	121	73	41	22	9

Однако ряд методологических ограничений может значительно снизить ценность выводов, полученных как в исследовании SWOG 9346, так и в работе D. Hershman. Так, всем пациентам в течение 7 мес проводилась индукционная терапия по схеме максимальной андроген-

ной блокады, включавшей восемь ежемесячных введений гозерелина в комбинации с ежедневным пероральным приемом бикалутамида. И лишь после снижения простатического специфического антигена ≤ 4 нг/мл через 7 мес терапии пациенты распределялись в группы постоянного или интермиттирующего режима АДТ. «Не исключено, что проведение индукционной терапии до рандомизации снизило преимущества интермиттирующей АДТ в отношении поздних осложнений», — отмечают авторы исследования. Другое ограничение — выбранный дизайн non-inferiority (эффективность/безопасность/переносимость препарата в исследуемой группе не ниже, чем в группе сравнения), который не позволяет адекватно оценить различия сравниваемых явлений. Как и в исследовании SWOG 9346, в работе, проведенной учеными Колумбийского университета, достоверные различия не были установлены, в частности осталось статистически незначимым преимущество постоянной АДТ в отношении тромбозмобилических и ишемических осложнений.

Хотя экстраполировать полученные выводы можно лишь в отношении тех пациентов с мРПЖ, которые получают лечение строго по схеме, аналогичной оригинальному исследованию, однако в заключение авторы исследования все же призывают с особой осторожностью проводить интермиттирующую АДТ у пациентов пожилого возраста. ●

Статины потенцируют антиандрогенное действие абиратерона

Исследователи из Онкологического института Дейни-Фарбер в Бостоне (США) обнаружили положительное влияние сочетанного назначения абиратерона ацетата (Зитига®) и статинов на продолжительность лечения пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРПЖ). Результаты исследования представлены на Ежегодном симпозиуме Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) по исследованию рака мочевого пузыря.

Ретроспективный анализ данных 224 пациентов с КРПЖ выявил увеличение медианы продолжительности лечения абиратероном на 5 мес у тех пациентов, которые одновременно принимали статины: 14,2 vs 9,2 мес соответственно (отношение рисков 0,79, 95% ДИ 0,57–1,09, $p = 0,14$). Длительность терапии абиратероном была выше при отсутствии предшествующего лечения доцетаксолом или энзалутамидом и не зависела от возраста или наличия висцеральных метастазов.

Причиной начала исследования, проходившего под руководством д-ра Лорен Харшмен (Dr. Lauren C. Harshman), послужила гипотеза ученых, основанная на фармакокинетических особенностях препаратов и механизмах внутриклеточного транспорта. Известно, что в трансмембранном переносе абиратерона участвует белок-транспортер OATP2B1 (полипептид В, транспортирующий органические анионы), кодируемый геном SLCO2B1. Подобный механизм действия был описан при использовании следующих групп препаратов: противоопухолевых препаратов, статинов, антибиотиков, а также гормонов (см. рис.). В результате конкурентное взаимодействие, которое возникает между статинами и ДЭАС за связывание с рецептором OATP2B1, увеличивает время до прогрес-

сирования у пациентов, получающих андроген-депривационную терапию. По данным Онкологического института Дейни-Фарбер, увеличение выживаемости без прогрессирования при дополнительном приеме статинов достигает 10 мес. Авторы отмечают, что полученные результаты расходятся с данными ранее проведенных доклинических испытаний.

Так, в исследованиях *in vitro* максимальная активность абиратерона была выявлена при отсутствии статинов и одновременном функционировании гена SLCO2B1 (белка OATP2B1). И напротив, появление статинов дозозависимо снижало активность абиратерона (его активность рассчитывали по степени ингибирования клеточной пролиферации). Выключение функции белка OATP2B1 сопровождалось одновременным снижением подавляющего действия абиратерона на клеточный рост. Основываясь на этих данных, ученые стали рассматривать статины в качестве конкурентных ингибиторов абиратерона.

Необходимо отметить, что исследование д-ра Л. Харшмен носило нерандомизированный одноцентровый характер. Менее половины пациентов (41%) принимали статины. Сравнимые группы пациентов (с приемом vs без

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ТРАНСПОРТ С УЧАСТИЕМ БЕЛКА-ТРАНСПОРТЕРА OATP2B1, КОДИРУЕМОГО ГЕНОМ SLCO2B1



приема статинов) были сопоставимы по клинико-демографическим данным, в том числе индексу Глисона, характеру предыдущего лечения, локализации метастазов на момент начала терапии абиратероном. Метастатическая форма заболевания была выявлена на момент начала терапии абиратероном у 96% пациентов. Предшествующее лечение КРПЖ прово-

дилось у 26% пациентов препаратом доцетаксел и у 7% — энзалутамидом. Медиана длительности терапии абиратероном составила 10,7 мес (диапазон — 1–61 мес). На момент завершения исследования лечение было прервано у 71% пациентов. Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 27,8 мес.

В настоящее время ясность в понимании истинного механизма влияния статинов на терапию абиратероном отсутствует. Авторы исследования рассматривают три возможные причины. Во-первых, учитывая статистическую недостоверность ($p = 0,14$), полученный результат может быть обусловлен ошибкой малой выборки. Во-вторых, может быть аддитивный эффект приема статинов и абиратерона в отношении блокирования внутриклеточного транспорта ДЭАС. Наконец, не исключено, что статины влияют на фармакокинетику абиратерона, блокируя его поступление в гепатоциты; что, в свою очередь, повышает период полувыведения препарата и одновременно увеличивает его эффективность.

Американские ученые уже приступили к крупному многоцентровому ретроспективному исследованию. В дальнейшем не исключено проведение проспективного исследования. ●

Новые возможности в лечении трижды негативного рака молочной железы

5 февраля 2016 г. препарату сицитузумаб говитекан, известному также как IMMU-132, присвоен статус лекарства с прорывными терапевтическими свойствами (Breakthrough Therapy Designation, BTD) в линейке препаратов, поданных на рассмотрение в Управление по контролю над продуктами и лекарствами (FDA, США) в 2016 г.

**Андрей Сергеевич
БАВЫКИН**

К.м.н.



справка

II фаза клинических испытаний IMMU-132 проводится с июля 2014 г. и рассчитана на два года. В испытаниях участвуют 80 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет. Заявленная форма лечения представляет собой схему восьми циклов (не более) приема препарата. Каждый цикл рассчитан на 2-3 нед и однократный в неделю прием IMMU-132 отдельно или совместно со стандартной платиновой химиотерапией, карбоплатином. Планируется проведение контролируемых международных рандомизированных испытаний по ТНРМЖ на основе специального соглашения об оценке протокола лечения, утвержденного в FDA. Набираются пациенты для I/II фаз испытаний IMMU-132 лечения других типов рака, включая немелкоклеточный рак легких, уротелиальный тип рака и некоторые другие, с хорошими показателями лечения. Для испытаний уже набрано более 300 пациентов.

непосредственно в опухолевые клетки, существенно снижая побочные эффекты от поражения нормальных клеток и тканей. В новом препарате IMMU-132 моноклональное антитело (hRS7) к рецептору Trog-2 присоединено химическими связями (конъюгировано) к изоформе

(Sn-38) известного противоопухолевого препарата иринотекана.

Сам по себе иринотекан применяется в клинической практике при химиотерапии: он ингибирует фермент топоизомеразу и блокирует деление клетки в синтетической S-фазе. В организме человека препарат метаболизируется до Sn-38, который в чистом виде обладает более активными свойствами.

Созданный препарат сицитузумаб говитекан при системном использовании попадает преимущественно в опухолевые клетки, а при правильно подобранной дозировке и схеме использования способствует успешному лечению пациентов с ТНРМЖ. Статус прорывной терапии присвоен препарату IMMU-132 в ходе II фазы клинических испытаний: у больных метастатическим ТНРМЖ медиана выживаемости без прогрессирования достигла 6 мес после, в среднем, пяти курсов терапии (в диапазоне 2–12 циклов лечения). К настоящему времени 83% пациентов живы. Препарат IMMU-132 получил ускоренную форму одобрения от FDA для лечения пациентов с ТНРМЖ, а также с мелкоклеточным и немелкоклеточным раком легких не только в качестве препарата типа ADC,

справка

Статус прорывной терапии был сформулирован в 2012 г. в рамках закона FDA о безопасности и инновациях, чтобы ускорить разработку и рассмотрение лекарственных средств, предназначенного (по отдельности или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами) для лечения заболеваний или состояний, которые представляют серьезную угрозу или опасность для жизни. Препарату присваивают статус прорывного лекарства, если предварительные клинические данные подтверждают, что препарат может быть значительно эффективнее существующих методов лечения на одном или более клинически значимых этапах.

но и как орфанное средство для лечения пациентов в Евросоюзе и США, у которых диагностирован мелкоклеточный рак легких и рак поджелудочной железы.

Ознакомиться со списком препаратов, обладающих прорывными свойствами лечения и получивших сертификат FDA за последние несколько лет, можно на сайте Friends of Cancer Research: <http://www.focr.org/>.

FDA одобрило использование эрибулина для лечения неоперабельной или метастатической липосаркомы

28 января 2016 г. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило использование препарата эрибулина мезилат для лечения неоперабельной или метастатической липосаркомы у пациентов, которые ранее получали терапию с использованием препаратов из группы антрациклинов.

«Эрибулин — это первый одобренный для лечения пациентов с липосаркомой лекарственный препарат, применение которого увеличивает продолжительность жизни, — отмечает д-р Ричард Паздур, директор подразделения гематологических и онкологических продуктов Центра по оценке и исследованию лекарств FDA. — Полученные в рамках клинических исследований данные показывают, что эрибулин увеличивает общую выживаемость приблизительно на 7 мес».

Ранее препарат получил одобрение для лечения пациентов с метастатическим раком молочной железы (РМЖ), резистентным по крайней мере к двум линиям предшествующей химиотерапии. Таким образом, препарат могли применять только те пациенты, которым не подошла химиотерапия или которые не смогли на нее ответить. Однако в 2014 г. показания

к использованию эрибулина при РМЖ были расширены: препарат получил одобрение Еврокомиссии для его применения уже в качестве терапии 2-й линии. В обоих случаях предшествующая химиотерапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или по поводу метастатической формы заболевания.

Настоящее одобрение FDA основано на результатах клинического исследования по оценке эффективности и безопасности эрибулина с участием 143 пациентов с неоперабельной, местно-распространенной или метастатической липосаркомой, ранее получавших химиотерапию с включением антрациклинов. Участники исследования были разделены на две группы, в одной из которых химиотерапию проводили с использованием эрибулина, а в другой — с использованием дакарбазина.

Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Первичная цель исследования — общая выживаемость, которая составила 15,6 и 8,4 мес в группах эрибулина и дакарбазина соответственно.

Как и при использовании по другим показаниям наиболее частыми побочными эффектами эрибулина были утомляемость, тошнота, алопеция, запоры, периферическая нейропатия, абдоминальные боли и гипертермия. Также отмечались нейтропения, гипокалиемия и гипокальциемия. Наряду с нейтропенией, развитие которой резко увеличивает риск возникновения инфекционных осложнений, к серьезным побочным эффектам на фоне приема эрибулина можно отнести тератогенное действие на плод, а также кардиотоксичность (удлинение интервала QT).

FDA предоставило эрибулину статус приоритетного рассмотрения, предназначенный для облегчения и ускорения разработки лекарственных средств, которые обладают большим потенциалом в лечении заболеваний, угрожающих жизни.

Эрибулин также получил статус «препарат для лечения орфанных заболеваний», который предусматривает налоговые льготы и особые условия вывода препарата на рынок.

Кроме того, стоит отметить, что в настоящее время эрибулин исследуется для применения в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространенным РМЖ, также рассматриваются возможности применения данного препарата для лечения других видов рака.

Подготовила **Анна Давыдова**

Минимально инвазивная при раке — поиск пути или

Павел Вячеславович КОНОНЕЦ

Заместитель главного врача по хирургии ГАУЗ г. Москвы «МГОб № 62 ДЗМ»



Хирургическое лечение рака грудного отдела пищевода в течение длительного времени остается одной из наиболее сложных проблем онкохирургии. Очевидно, что важнейшую роль в увеличении показателей безрецидивной и общей выживаемости играет именно онкологически адекватный хирургический компонент.

Опубликованные к настоящему времени многочисленные литературные данные показывают, что при выполнении малоинвазивной резекции пищевода удается добиться удовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов. Несколько рандомизированных исследований демонстрируют оптимистичные результаты в отношении минимально инвазивной операционной тактики. Однако, несмотря на полученные достоверные данные о краткосрочных преимуществах минимально инвазивной операции, пока рано с уверенностью говорить о приемлемых отдаленных результатах лечения и онкологической радикальности.

Интересно знать

Большой вклад в развитие и тиражирование технологии малоинвазивной резекции пищевода внес проф. James D. Luketich со своими коллегами из университета Питтсбурга. В 2003 г. он сообщил о 222 успешных торако-лапароскопических операциях. К 2012 г. опыт его клиники составил более 1000 вмешательств с хорошими непосредственными и отдаленными результатами. На сегодняшний день специалистам этой клиники удалось достичь послеоперационной летальности на уровне 1,8%. Говоря об онкологических результатах, следует поэтапно отметить следующие данные общей однолетней выживаемости: 89% — при I стадии; 80% — при IIa стадии; 76% — при IIb стадии; 63% — при III стадии и 44% — при IV стадии.

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ РАДИКАЛЬНОСТЬ ОПЕРАЦИИ

Один из краеугольных камней в широком распространении минимально инвазивных операций при раке грудного отдела пищевода — это спорность достижения онкологической радикальности по сравнению с открытой операцией. В попытке найти ответ на этот вопрос Marc Dantoc et al. провели систематический обзор литературы, опубликовав его в 2012 г. в Journal of Gastrointestinal Surgery. На примере более 1500 больных было показано, что при минимально инвазивной эзофагэктомии (МИЭ) количество удаленных лимфатических узлов (ЛУ), как минимум, не меньше, чем при открытой операции (в среднем, 16 ЛУ против 10). Показатели пятилетней выживаемости в различных исследованиях после открытых операций были в пределах 16–57%, что было сравнимо с группой МИЭ (12,5–63%).

Большее количество удаляемых ЛУ, как правило, связывают с возможностью создания лучшей визуализации операционного поля. Хотя в целом авторы отмечают, что существенный недостаток оценки онкологической радикальности операции по количеству удаленных ЛУ заключается в том, что она во многом зависит от протокола и качества патоморфологического исследования.

факт

Несмотря на большое количество вариантов и комбинаций малоинвазивных доступов, объединять их должно моноблочное выделение пищевода с окружающей клетчаткой и лимфатическими коллекторами, аналогично тому, как это происходит в открытой хирургии.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ

В последние годы все большее число пациентов проходят курс неоадъювантного лечения (химиотерапия и/или лучевая терапия) перед операцией. Этот факт приводит к возникновению нескольких ключевых вопросов, которые могут повлиять на тактику лечения. Во-первых, усложняет ли предоперационное лечение техническое выполнение операции? Ответы хирургов на этот вопрос все же достаточно субъективны и основаны на их ощущениях. С одной стороны, предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) вызывает значительный фиброз тканей, усложняя четкое понимание анатомических взаимоотношений, а также дифференцировку опухоли от нормальных тканей. С другой стороны, она позволяет перевести изначально нерезектабельные опухоли в класс резектабельных или условно-резектабельных. К тому же снижение объема опухоли упрощает манипуляции на пищеводе, а при коротком сроке между ХЛТ и операцией в отечных тканях не успевает в значительной мере развиваться фиброз, что, по мнению некоторых хирургов, не усложняет операцию.

Другой вопрос состоит в следующем — увеличивает ли неоадъювантная ХЛТ частоту возникновения осложнений после эзофагэктомии? Теоретически к большей частоте осложнений после неоадъювантной ХЛТ могут привести скомпрометированное ХЛТ общее состояние больного, негативное влияние на иммунную систему, угнетение внутритканевого кровотока в стенке пи-

щевода и желудка, возможно повышающее риск несостоятельности анастомоза.

В 2014 г. в журнале Annals of Surgery были опубликованы результаты самого крупного исследования, в ходе которого авторы постарались ответить на этот вопрос. В исследовании принимали участие 30 госпиталей по всей Европе и почти 3000 пациентов. Спектр послеоперационных осложнений в группах хирургического и комбинированного (ХЛТ+хирургия) лечения изучался раздельно.

В целом, в анализируемых группах показатели смертности, а также частота и спектр различных осложнений (несостоятельность анастомоза или легочные осложнения) значимо не различались. Вместе с тем, в группе комбинированного лечения было отмечено достоверно более частое развитие хилоторакса.

КАК ЭТО ДЕЛАЕМ МЫ?

Важная составляющая операции — правильное положение больного на операционном столе. Торакальный этап может выполняться в положении больного на левом боку («left decubitus position»), привычном для открытой хирургии. Но в этой позиции ассистенту необходимо постоянно осуществлять тракцию легкого и трахеи для обеспечения хорошей визуализации операционного поля. Этого недостатка лишено положение больного на животе во время выполнения торакоскопического этапа — «prone position». В этом случае легкое под силой тяжести располагается ниже операционного поля, а наложение пневмоторакса с давлением 6–8 мм рт. ст. делает комфортной работу во всех отделах плевральной полости и заднего средостения. При укладке больного полезно использовать два валика: первый располагается под тазом пациента, второй — под грудной клеткой. В результате живот как бы провисает между ними, диафрагма смещается книзу, вследствие чего увеличивается объем плевральной полости.

Как правило, используется четыре порта: один диаметром 10 мм — для камеры, другой диаметром 12 мм — для левой руки хирурга и введения линейного степлера; два порта диаметром 5 мм — для правой руки хирурга и для инструмента ассистента. В некоторых случаях, паравертебрально, устанавливается дополнительный порт диаметром 5 мм для более удобного доступа к правой паратрахеальной зоне.

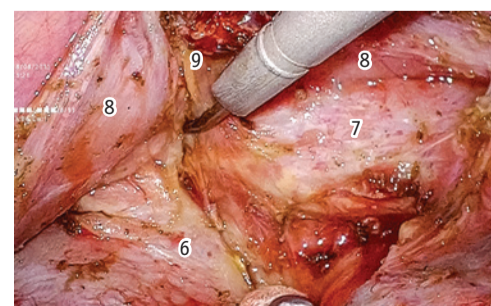
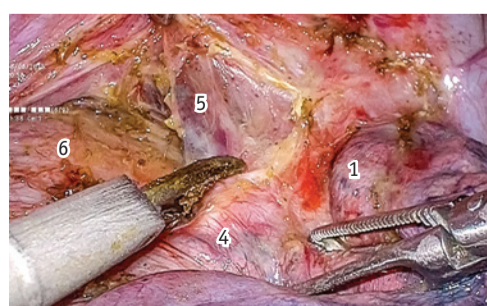
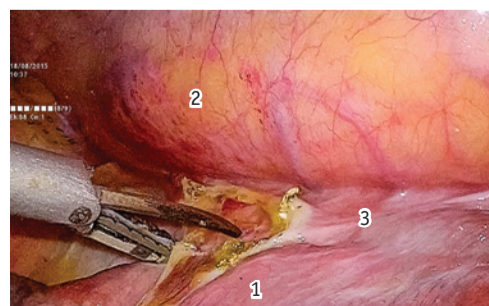
Условно мобилизацию пищевода можно разделить на два этапа: нижний и верхний. Условной границей между ними становится дуга непарной вены.

НИЖНИЙ ЭТАП МОБИЛИЗАЦИИ

Выделение пищевода начинается с рассечения легочной связки и смещения ЛУ к препарату. После этого рассекается медиастинальная плевра позади корня правого легкого. Ассистент осуществляет тракцию пищевода кверху, последний мобилизуется от перикарда до левого плеврального мешка. Для диссекции можно использовать монополярный крючок или гармонический скальпель. После этого диссекция продолжается в краниальном направлении. Важно визуализировать хрящевые полукольца и мембранозную стенку правого главного бронха, на которой располагаются легочные ветви правого блуждающего нерва. Последний выделяется ниже этого уровня и пересекается. Следует избегать прямого контакта активного лезвия гармонического скальпеля со стенкой бронха. Бифуркационная клетчатка с ЛУ отделяется от бронхов и смещается к препарату. Описанные этапы удобнее и безопаснее выполнять левой рукой, поскольку в этом случае ось рабочего инструмента практически параллельна оси правого главного бронха и риск повреждения его стенки значительно меньше (рис. 1). После визуализации бифуркации трахеи блок клетчатки отделяется от задней стенки левого главного бронха. Этот этап удобнее делать правой рукой, ориентируя активное лезвие гармонического скальпеля книзу и немного кверху (рис. 1). После правильно выполненного этапа в нижней части операционного поля должны быть видны оба главных бронха, бифуркация трахеи, задняя стенка перикарда и левая нижняя легочная вена. Далее при помощи монополярного крючка рассекается медиастинальная плевра под дугой непарной вены и по ее нижнему краю в каудальном направлении до заднего костно-диафрагмального синуса. Визуализируется на всем протяжении и смещается в блок удаляемых тканей грудной лимфатический проток. Он выделяется у основания, клипировается и пересекается (рис. 2).

Выделив нижне- и среднегрудной отделы пищевода, последний берут на держалку для тракции. В каудальном направлении пищевод выделяется до пищеводного кольца диафрагмы. При выделении левой полуокружности нижнегрудно-

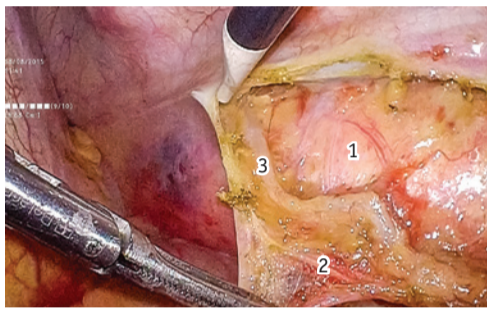
РИС. 1. ЭТАПЫ ВЫДЕЛЕНИЯ ПИЩЕВОДА НИЖЕ ДУГИ НЕПАРНОЙ ВЕНЫ



1 — нижняя доля правого легкого; 2 — грудная аорта; 3 — легочная связка; 4 — правый главный бронх; 5 — бифуркационные ЛУ; 6 — задняя стенка перикарда; 7 — левый главный бронх; 8 — пищевод; 9 — блок бифуркационной клетчатки с ЛУ; 10 — ЛУ корня левого легкого; 11 — левая нижняя легочная вена

резекция пищевода уверенный шаг вперед?

РИС. 2. ВЫДЕЛЕНИЕ НА ПРОТЯЖЕНИИ ГРУДНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО ПРОТОКА



1 – аорта; 2 – медиастинальная плевра, покрывающая аорту и паразофагальную клетчатку; 3 – грудной лимфатический проток

го отдела пищевода необходимо сместить ЛУ противоположной легочной связки к препарату.

ВЕРХНИЙ ЭТАП МОБИЛИЗАЦИИ

Дуга непарной вены выделяется и пересекается при помощи линейного степлера. Удобнее пересекать вену максимально ближе к позвоночнику. В этом случае дистальная культя

не мешает последующей диссекции, а за более длинный проксимальный конец удобнее осуществлять тракцию при выполнении паратрахеальной лимфодиссекции.

Под веней выделяется и клипруется правая бронхиальная артерия. Верхний этап мобилизации пищевода начинается также с рассечения медиастинальной плевры над позвоночником до купола плевральной полости. Пищевод выделяется максимально высоко, при этом необходимо аккуратно выполнить лимфодиссекцию по ходу правого и левого возвратных гортанных нервов.

Для минимизации травмы возвратных нервов необходимо избегать использования гармонического скальпеля и монополярной коагуляции при выделении соответствующих групп ЛУ. Диссекцию лучше выполнять «холодными» инструментами, лишь в крайних случаях используя точечную биполярную коагуляцию. Для выделения правого возвратного нерва медиастинальная плевра рассекается над правым блуждающим нервом в краниальном направлении.

Основной ствол нерва отходит непосредственно от блуждающего нерва, располагается несколько латеральнее и образует петлю по нижней полуокружности плечеголового артериального ствола (рис. 3). Для выполнения лимфодиссекции по ходу левого возвратного гортанного нерва верхнегрудной отдел пищевода отделяется от мембранозной части грудного отдела трахеи и смещается кверху. Нерв располагается в борозде между пищеводом и трахеей (рис. 3). Далее приступают к выполнению паратрахеальной лимфодиссекции, одному из наиболее сложных этапов в положении «prone position». Иногда на этот этап требуется устанавливать дополнительный порт диаметром 5 мм. Проксимальная культя непарной вены смещается книзу, медиастинальная плевра рассекается краниально вдоль верхней полой вены.

Блок клетчатки мобилизуется от стенки трахеи, перикарда, задней стенки верхней полой вены и верхнего края правой легочной артерии. Верхняя граница диссекции в этой зоне — это уровень плечеголового ствола аорты. Диссекция может считаться полной при условии визуализации всех анатомических структур, аналогич-

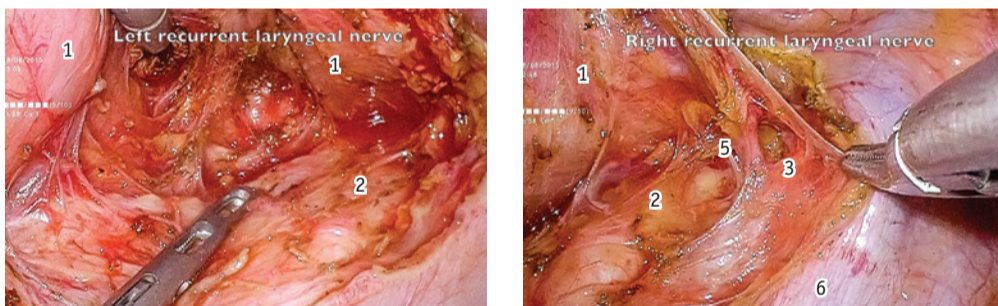
но открытому доступу. Таким образом, неважно, сколько портов используется и чем выполняется мобилизация. Имеет значение онкологически адекватный объем вмешательства и блок удаляемых тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня не вызывает сомнения, что торакоскопическая резекция пищевода выполнима и онкологически адекватна. В крупных центрах эта операция не сопровождается увеличением количества осложнений и летальности. Кроме того, отмечена меньшая частота легочных осложнений и более высокое качество жизни у пациентов после торако-лапароскопической резекции пищевода. Учитывая современные возможности эндохирургии, наиболее правильно сформулировать не показания, а противопоказания к выполнению данной операции: наличие выраженного спаечного процесса в плевральной полости, местно-распространенный характер опухоли пищевода или невозможность проведения однологической вентиляции. ●

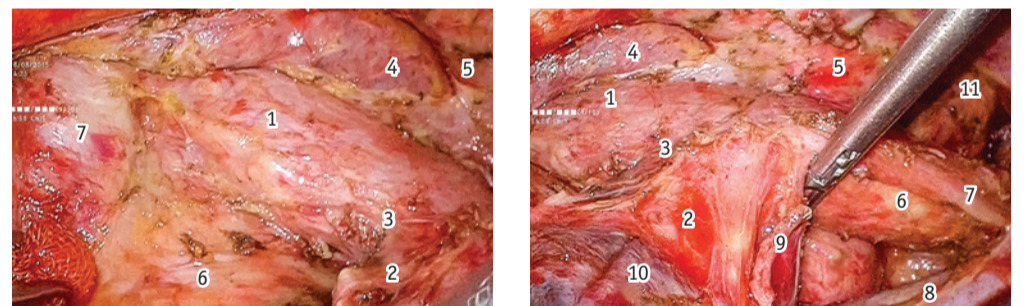
Подготовил **Влад Бугаев**

РИС. 3. ВЕРХНЯЯ МОБИЛИЗАЦИЯ С ЛИМФОДИСЕКЦИЕЙ ПО ХОДУ ВОЗВРАТНЫХ ГОРТАННЫХ НЕРВОВ



1 – мобилизованный пищевод с окружающей клетчаткой; 2 – мембранозная часть грудного отдела трахеи; 3 – правый блуждающий нерв; 4 – левый возвратный гортанный нерв; 5 – правый возвратный гортанный нерв; 6 – верхняя полая вена

РИС. 4. ВИД ЗАДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ ПОСЛЕ ДВУХЗОНАЛЬНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИСЕКЦИИ



1 – левый главный бронх; 2 – правый главный бронх; 3 – бифуркация трахеи; 4 – левое легкое; 5 – дуга аорты; 6 – грудной отдел трахеи; 7 – правый блуждающий нерв; 8 – верхняя полая вена; 9 – культя непарной вены; 10 – правое легкое; 11 – левое легкое

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

Инновационный подход нерезектабельных мета кишки в печень

Сегодня одна из наиболее актуальных проблем лечения рака толстой кишки — это проблема лечения метастазов в печень. Среди пациентов с впервые выявленным колоректальным раком отдаленные метастазы исходно имеются практически у каждого третьего, у многих пациентов метастазы возникают после ранее проведенного радикального лечения первичной опухоли. При этом у большинства больных речь идет об изолированном поражении печени, то есть о ситуации, которая должна быть рассмотрена относительно возможности радикальной метастазэктомии. За последние годы показания к проведению подобного лечения значительно расширились. Целому ряду пациентов, которые раньше относились к категории инкурабельных, хирурги могут помочь благодаря развитию резекционной хирургии печени. О современных методиках лечения опухолей печени рассказывает зав. отделением хирургической онкологии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, к.м.н. Владимир Константинович Лядов.

Владимир Константинович Лядов

К.м.н., зав. отделением хирургической онкологии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России



— Владимир Константинович, действительно ли сегодня у ранее неоперабельных пациентов появилась надежда?

— Это действительно так. При успешном удалении всех метастатических очагов из печени и самой первичной опухоли до 40% пациентов достигают пятилетней выживаемости, а 20% больных — десятилетней. И это пациенты с IV стадией рака толстой кишки! Однако раньше круг больных, подлежащих радикальному удалению отдаленных метастазов, был крайне узок. В лучшем случае лишь около 10% больных с метастатическим заболеванием подвергались хирургическому лечению.

Тем не менее за последние десятилетия произошел кардинальный пересмотр взглядов на лечение метастазов рака толстой кишки в печень. Совершенствование хирургических техноло-

гий подходов привело к расширению показаний для удаления метастазов в печень и в результате способствовало увеличению контингента больных, которые могут получить потенциально излечивающее лечение взамен паллиативной химиотерапии.

В то же время шанс пациента на получение куративной резекции печени во многом зависит от того, кто из специалистов принимает финальное решение о возможности проведения такого лечения. В том случае, если решение принимает химиотерапевт или хирург с небольшим опытом, существует высокая вероятность того, что потенциально резектабельная (или даже исходно резектабельная) ситуация будет признана паллиативной. И больной лишится шанса на излечение лишь потому, что врач неправильно оценил хирургические перспективы заболевания. Причем с этой проблемой сталкиваются не только российские хирурги, но и их коллеги во всем мире.

К сожалению, огромное число больных с метастазами в печень получают преимущественно лекарственное лечение, в то время как консультация хирурга им просто не предлагает-

ся. Но с точки зрения прогноза течения болезни и выживаемости пациента только сочетание максимально радикальной, агрессивной хирургии с современной лекарственной терапией приводит к резкому росту выживаемости.

— В Лечебно-реабилитационном центре (ЛРЦ) работает онкологический консилиум, в рамках которого обсуждается тактика лечения каждого пациента. Это как-то принципиально влияет на исход лечения пациентов с метастазами в печень?

— Да, обсуждение каждого случая на онкологическом консилиуме позволяет оценить ситуацию одновременно с позиций различных специалистов — хирургов, химиотерапевтов, лучевых терапевтов, анестезиологов, лучевых диагностов. В случаях первичного рака печени (гепатоцеллюлярного рака) мы привлекаем к обсуждению терапевтов.

Такой подход позволил за последние пять лет очень сильно изменить тактику ведения пациентов, и сегодня гораздо большее их число рассматривается в качестве кандидатов для оперативного лечения. При этом речь идет даже

о пациентах старческого возраста, а также о тех, кто страдает серьезными сопутствующими заболеваниями. Например, некоторым пациентам вмешательство на печени проводится после реваскуляризации миокарда или имплантации кардиостимулятора. Это особенно важно, поскольку успех лечения определяется прежде всего возможностью предложить пациенту как радикальное хирургическое вмешательство, так и комплексное лекарственное лечение.

— Что самое сложное в хирургии печени?

— Серьезная проблема для резекционной хирургии печени заключается в дефиците остающейся ткани печени, поскольку мы не можем удалить более 80% печеночной паренхимы. При условии проведения предоперационной химиотерапии этот показатель снижается до 70%, а при наличии цирроза или жирового гепатоза необходимый резерв должен составлять не менее 40%. Безусловно, проведение гепатотоксичного лекарственного лечения в рамках конверсионной химиотерапии, направленной на достижение резектабельности у первично нерезектабельного пациента, само по себе несет риски нарастания печеночной дисфункции.

РИС. 1. ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОГРАФИЯ. ПЕЧЕНЬ ПЕРЕД 2-М ЭТАПОМ ALPPS

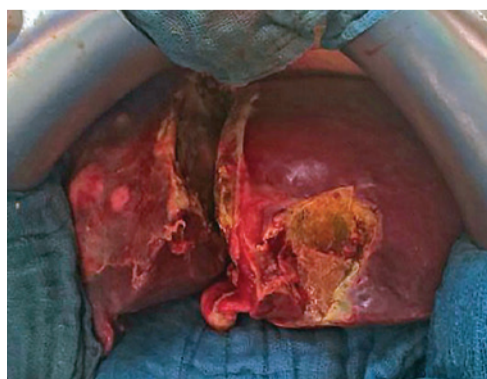
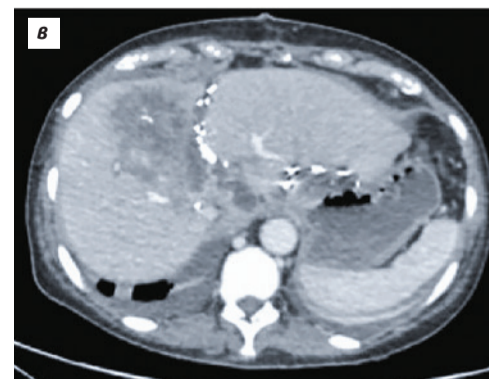
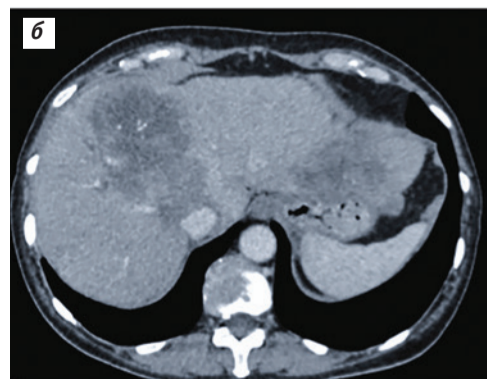


РИС. 2. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ:

а — до начала лечения; **б** — после предоперационной химиотерапии; **в** — через 8 сут после 1-го этапа ALPPS. Видны множественные артефакты от скрепок по линии рассечения паренхимы печени



К лечению первично стазаов рака толстой

ИСТОРИЯ ОПЕРАЦИЙ ПЕРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ В ПЕЧЕНЬ



2007 Первая операция в мире (prof. Hans-Jurgen Schlitt)



2012 Первая операция в России (проф. О.Г. Скипенко)



2013 Первая операция в ЛРЦ (Н.А. Ермаков)

Таким образом, основное требование современной хирургии метастазов в печень — полное и радикальное их удаление — подразумевает особую тщательность при лечении больных с дефицитом остающейся паренхимы печени.

— **Об этом расскажите, пожалуйста, поподробнее.**

— Существует несколько хирургических методов, направленных на достижение викарной гипертрофии печени у первично нерезектабельных или погранично резектабельных пациентов. Один из них, изначально получивший свое развитие в Японии, а затем в Европе и во всем мире, — это эндоваскулярная эмболизация ветви воротной вены, питающей наиболее пораженную метастазами часть печени. Данная манипуляция приводит к гипертрофии планируемого остатка печени.

Показано, что этот метод эффективен в среднем у 70–80% пациентов, у которых в течение 4–6 нед развивается увеличение объема пече-

ни. Недостатки методики обусловлены тем, что, во-первых, планируемый остаток печени не должен содержать метастазов, а во-вторых, у ряда пациентов эмболизация не приводит к росту объема печени либо сопровождается прогрессированием заболевания. Время ожидания гипертрофии достаточно велико, и чем больше пациент получил химиотерапии или чем хуже состояние паренхимы его печени, тем выше риск того, что пациент из условно резектабельного станет нерезектабельным. Кроме того, проведение портоэмболизации требует хорошей технической оснащенности учреждения и наличия опытных специалистов. В то же время, на сегодняшний день многие онкологические учреждения не могут похвастаться мощной эндоваскулярной службой, а многопрофильные клиники зачастую страдают дефицитом опыта в лечении пациентов с метастазами в печень. Альтернатива — двухэтапные хирургические вмешательства с перевязкой ветвей воротной вены на 1-м этапе. Данная методика в ряде случаев эффективна, однако не всегда приводит к желаемому результату по вышеизложенным причинам.

— **И все же появился еще один подход...**

— Да, это исключительно хирургический вариант лечения пациентов с первично неудаляемыми метастазами в печень — одномоментное разделение паренхимы печени и лигирование воротной вены (методика ALPPS или сплит-резекция). В нашей стране эта методика развивается около трех лет, а в Европе и других странах — 6–7 лет. Она появилась в Германии, практически случайно. В ходе операции после рассечения паренхимы печени и перевязки воротной вены хирург понял, что остаток печени слишком мал, и принял решение прервать операцию. После проведения контрольной компьютерной томографии (через неделю после первого вмешательства) выяснилось, что оставшийся фрагмент печени резко (практически в два раза) увеличился в размерах, и пациентке успешно выполнили ранее казавшуюся невозможной резекцию. Впоследствии данная методика была апробирована на группе из нескольких десятков пациентов. Практически у всех больных удалось успешно выполнить за два этапа лечение в радикальном объеме. Самое поразительное то, что гипертрофия печени наступала в среднем через семь-семь дней после первого вмешательства. Разумеется, у хирургов были сомнения в отношении функциональности остатка печени на фоне такого быстрого роста, однако они были развеяны в ходе анализа данных международного ALPPS-регистра. Таким образом, данная технология избавляет и пациента, и хирурга от необходимости долго и во многих случаях напрасно ожидать эффекта эмболизации или лигирования воротной вены.

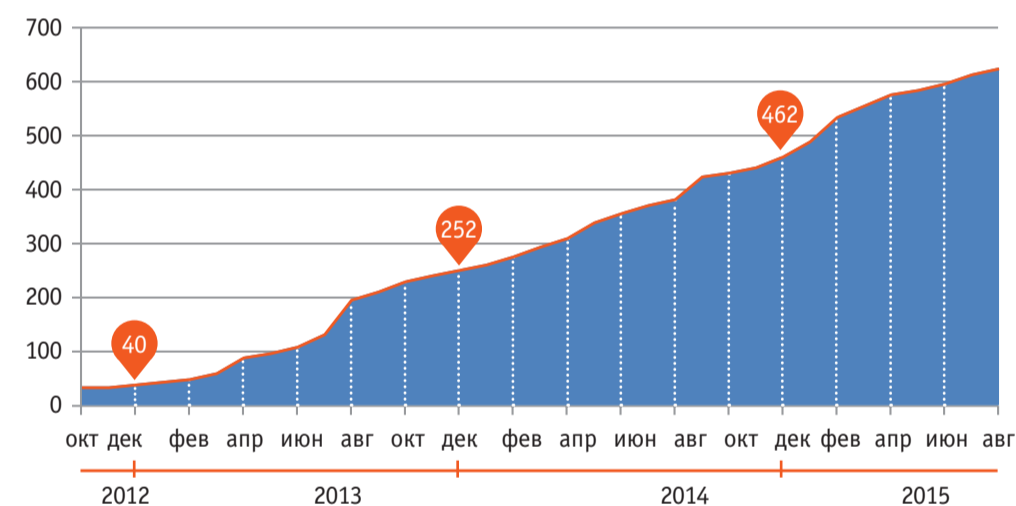
— **Однако новый метод также небезупречен?**

— Правильнее будет сказать, он имеет особенности, связанные с отбором пациентов.

Между 1-м и 2-м этапом вмешательства проходит всего неделя. Однако наш опыт показывает, что жестко «привязываться» к этому сроку не нужно. Чем больше циклов химиотерапии проведено до операции, чем старше пациент и меньше объем будущего остатка печени, тем аккуратнее надо относиться к выполнению 2-го этапа операции. Да, практически у всех пациентов мы видим резкое увеличение объема остающейся печени, однако не всегда оно бывает достаточным через 7 сут. Иногда увеличение паузы до 2–3 нед позволяет добиться еще большей гипертрофии печени и снизить риск печеночной недостаточности. Большое достоинство метода ALPPS — возможность вообще отказаться от 2-го этапа, если риски его выполнения слишком велики.

Схожие результаты и у других лидеров применения этой технологии в нашей стране — МНИОИ им. П.А. Герцена, ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, онкологов Самары и Челябинска. При анализе результатов применения технологии ALPPS в различных российских клиниках, проведенном руководителем Центра торако-абдоминальной онкологии нашего отделения к.м.н. И.А. Козыриным, показано, что в большинстве центров, активно применяющих эту методику в своих алгоритмах лечения пациентов с опухолями печени, летальность либо отсутствует, либо минимальна и связана не столько с особенностями методики, сколько с техническими ошибками при ее освоении или случайностями (например, тромбозом легочной артерии).

ДААННЫЕ РЕГИСТРА ALPPS ПО ДИНАМИКЕ ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ



Очень важно и то, что малый срок ожидания 2-го этапа позволяет не проводить системную терапию между этапами операции.

Существенная проблема новой технологии — большое количество осложнений и высокая летальность, которые отмечались на самом раннем этапе ее освоения. Ведь послеоперационная летальность изначально составляла около 10%, тогда как во всем мире при резекциях печени (даже двухэтапных) этот показатель не должен превышать 2–3%.

— **Тем не менее сегодня она применяется?**

— Да. Это стало возможным после жесткого анализа результатов лечения различных групп пациентов и отказ от агрессивной ALPPS-операции у пожилых или ослабленных пациентов позволяет снизить летальность и количество осложнений до вполне приемлемого уровня. Так, к 2016 г. в нашем ЛРЦ накоплен опыт 15 вмешательств по данной методике и отмечен лишь один летальный случай. При этом минимальный объем планируемого остатка печени, при котором было успешно выполнено радикальное лечение, составил 11%.

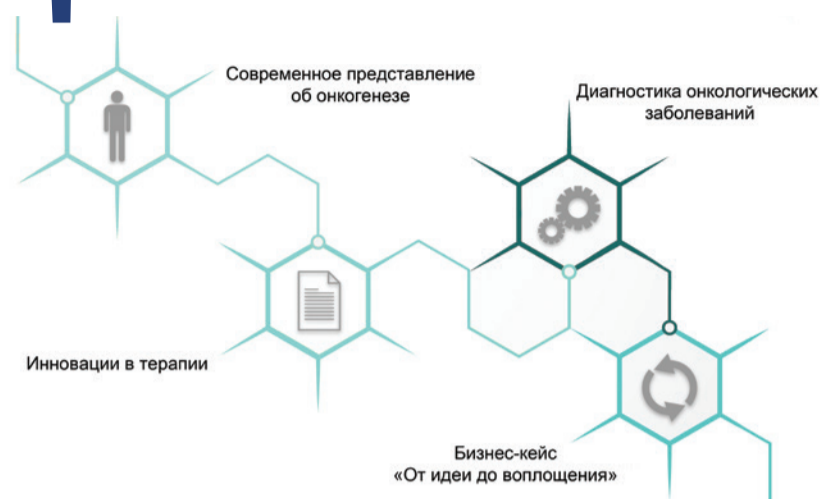
В нашем ЛРЦ, обладающем опытом применения эмболизации и лигирования воротной вены, двухэтапных резекций печени, конверсионной химиотерапии, в настоящее время методика ALPPS заняла достойное место, и мы на консилиумах обсуждаем возможность ее применения, особенно у молодых пациентов с метастазами колоректального рака. В то же время у пожилых или ослабленных пациентов мы склоняемся к предварительной эмболизации как к более щадящему методу, минимизирующему риски для пациента.

В прошлом году нами были собраны данные по 80 пациентам, перенесшим такое вмешательство в нашей стране. И российские результаты практически полностью повторили результаты международного регистра: именно в группе молодых больных с метастазами рака толстой кишки показатели летальности и уровня осложнений оказались минимальными. В целом, методика ALPPS значительно расширяет арсенал хирургов-гепатологов и способна значительно улучшить прогноз у целого ряда пациентов с метастазами колоректального рака в печень. ●

Подготовила **Юлия Сироженко**

На пути к инновациям с «I Do Research»

Инициативная группа учащихся российских медицинских вузов «I Do Research» запустила образовательный проект в формате выездных интенсивов для студентов, аспирантов и молодых ученых и специалистов в области биомедицины. Первый интенсив, темой которого стали «Инновационные достижения и разработки в онкологии», прошел 15–17 апреля на базе Звенигородской биологической станции МГУ.



По мнению авторов проекта, интенсивы решают важную проблему существующих на сегодняшний день значительных трансляционных барьеров между учеными и врачами-клиницистами и именно поэтому посвящены вопросам как фундаментальной, так и клинической медицины. Главная задача трансляционной медицины — внедрение научных инноваций в кли-

ническую практику. Таким образом, цель «I Do Research» — создание эффективной площадки для обмена знаниями между будущими врачами и учеными.

Организатор, студентка медицинского университета им. И.М. Сеченова Ксения Синиченкова отмечает: «Между студентами разных специ-

альностей, так или иначе причастных к медицине, существует огромная пропасть. Клиницисты, молекулярные биологи, фармацевты, биохимики — все мы смотрим на одну проблему с разных сторон, но не в состоянии решить ее, потому что мы не можем найти общий язык. Кроме того, будущие программисты-биоинформатики, студенты биологических факультетов, специализирующиеся на техническом направлении, и молодые ученые других областей науки обладают теми необходимыми знаниями, которые помогут оптимизировать процессы лечения и диагностики многих нозологий. Это может существенно улучшить качество жизни человека. Мы хотим развивать мультидисциплинарный подход в медицине, где каждый будущий специалист сможет взглянуть на проблему с другой стороны и понять, как именно он может внести свой вклад и какими способами и средствами реализовать свою идею».

Тема первого интенсива «Инновационные достижения и разработки в онкологии» была выбрана организаторами не случайно, ведь злокачественные новообразования на сегодняшний день — одна из основных причин инвалидизации и смертности населения. В связи с эпидемиологическим и демографическим кризисом прогнозируется дальнейший рост заболеваемости этой патологией. Актуальность поиска новых решений, постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, уделение особого внимания улучшению качества жизни

пациентов — это задачи, над которыми работают и представители медицинского сообщества, и фармацевтические компании, и государство и которые легли в основу программы данного интенсива.

Перед участниками выступили ведущие специалисты и ученые, заведующие лабораториями и клиниками, которые представили участникам свои исследования и рассказали об актуальных тенденциях мировой онкологии.

Лекционная программа включала такие темы, как фундаментальные механизмы канцерогенеза, биоинформатические подходы в онкологии, инновационные достижения в терапии онкологических заболеваний и многие другие. Помимо этого, прошли лекции на тему поиска финансирования для наукоемких проектов.

Молодые участники посетили мастер-классы лидеров успешных стартапов в области биомедицины. Полученные знания пригодились ребятам во время деловой игры «От идеи до воплощения», чтобы вывести свой виртуальный продукт на рынок, а перед этим пройти все стадии реализации идеи.

Подробнее о проекте можно узнать на сайте: www.idoresearch.ru — или у организаторов по электронной почте: idoresearch@mail.ru. ●

Подготовила Яна Янгурова

Точка зрения

Пётр ФЕДИН, сооснователь образовательной организации Future Biotech: «Наш опыт проведения междисциплинарных интенсивов в области биотехнологий, молекулярной биологии и нейронаук говорит о том, что они абсолютно необходимы для развития профессионального сообщества, для насыщения его социальными связями и соответствующей коммуникацией, для обмена идеями и порождения новых проектов на пересечении разных областей. Такие мероприятия — это не столько конференции, решающие для ученых задачу апробации собственных достижений или ознакомления с чужими, сколько питательная среда, специально предназначенная для выстраивания профессиональных связей, сетей взаимного доверия и репутации. Без этого невозможно развитие ни для науки, ни для практики. Можно ожидать, что интенсив, который делает команда «I Do Research», запустит

волну положительных изменений в медицинском сообществе».

Кирилл КУЗЬМИЧЁВ, вице-президент некоммерческого партнерства «Национальный союз студентов медицины»: «Данный проект крайне актуален для современных молодых специалистов — движение вперед может быть наиболее эффективным именно на стыке областей. Такие междисциплинарные образовательные проекты позволяют их участникам выходить за рамки представлений только своей области, взглянуть абсолютно по-новому на существующий порядок вещей и совершать прорывы в своей работе».

Дмитрий ГРИГОРЬЕВСКИЙ, участник: «С развитием биотехнологий у человечества появляются новые инструменты для борьбы со злокачественными новообразованиями. Высокая скорость

технологического развития свидетельствует о перспективности глубокого изучения онкологии. Между тем детальное знание механизмов малигнизации, особенностей онкопатологии способствует нахождению тех целей для исследования, которые приведут к лучшему результату».

Евгения ГРИК, участник: «На весеннем интенсиве «Инновационные достижения и разработки в онкологии» мне удалось пополнить и упрочить базу своих знаний об онкологии в целом и детализировать знания о частных патологиях. Это поможет систематизировать свои представления в этой сфере, что скажется на успешности в работе с пациентами в будущем. Также хотелось бы и дальше участвовать в работе проекта «I Do Research», поскольку он кажется мне весьма перспективным. Полезным было посещение мастер-классов в области биомедицины, поскольку задача исследователя не

только совершать инновационные открытия, но и сделать находки доступными для оценки, то есть реализовать свой проект».

Бакуров АЛЕКСЕЙ, участник: «В настоящее время междисциплинарный подход к изучению заболеваний — залог успеха в формировании научной мысли и идеи, а также во внедрении достижений науки в повседневную жизнь. Для ведения научной деятельности привлекаются люди различных специальностей: математики, физики, химики, информатики, врачи. Я еще не выбрал свою дальнейшую специализацию, направление своей деятельности, но уже сейчас я хочу быть частью команды, которая нацелена на развитие медицины и позволит объяснить фундаментальные физиологические и патофизиологические процессы, происходящие в человеческом организме».