



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

www.Oncology.Today

ДЕКАБРЬ 2015 №4 (13)

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!

Вы держите в руках заключительный номер газеты «Онкология Сегодня» за 2015 г. Как и прежде, мы постарались собрать наиболее интересные и актуальные новости современной онкологии. Тему номера на этот раз мы посвятили вопросам иммунотерапии онкологических заболеваний. На протяжении столетия исследователи не оставляли попытки воздействовать на противоопухолевый иммунный ответ. Сегодня мы наблюдаем фейерверк новейших препаратов с принципиально новыми механизмами активации иммунного контроля и можем с уверенностью сказать, что будущее за иммунотерапией. Однако доступность инноваций в клинической практике невозможна без организации эффективной системы финансирования медицинской помощи. В конце 2015 года служба ФОМС утвердила новый порядок расчета стоимости медицинских услуг по программе ОМС; подробности вы сможете прочесть в интервью с заместителем начальника финансово-экономического управления ФОМС — Инной Александровной Железняковой. В нашей традиционной хирургической рубрике мы рассмотрели возможности удаления солитарных метастазов неметастатического рака легкого; обсудили необходимость выполнения профилактической лимфодиссекции у больных меланомой кожи и ОГШ; наши коллеги поделились опытом лечения опухолей пищевода у больных старческого возраста.

Спасибо всем, кто в 2015 году помогал нам становиться лучше. Спасибо нашей замечательной творческой команде за ежедневный труд, терпение и профессионализм. И самое главное — спасибо вам, дорогие читатели, мы очень ценим вашу поддержку! Пишите нам: info@Oncology.Today.

С Новым Годом! Будьте здоровы!

НОВОСТИ

Антрациклины вызывают когнитивные расстройства

Некоторые исследования связывают противоопухолевую химиотерапию (ХТ) с быстрым функциональным старением мозга и с развитием таких нейродегенеративных расстройств, как болезнь Альцгеймера. Так было показано, что режимы ХТ на основе антибиотиков антрациклинового ряда, которые часто назначаются для лечения рака молочной железы (РМЖ), приводят к нарушению памяти и разрушению функциональных связей между различными структурами головного мозга. Американские исследователи впервые провели прямое сравнение нейротоксического действия режимов ХТ с антрациклинами и без оных и оценили их влияние на когнитивные функции у больных РМЖ (Shelli Kesler, Douglas W. Blayney. JAMA Oncology, 2015). В наблюдательное исследование, проходившее в 2008–2014 гг. на базе медицинского центра Стэнфордского университета (Пало Альто, Калифорния, США), были включены 62 пациентки (средний возраст — 54,7 года) с диагнозом РМЖ, ранее получавшие противоопухолевую терапию: ХТ антрациклинами получали 20 женщин; ХТ без антрациклинов — 19; не получали ХТ — 23. Исследователи ретроспективно проанализировали данные нейропсихологических тестов и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) при когнитивной нагрузке и в состоянии покоя. В частности, оценивали состояние функциональных связей в области предклинья левого полушария головного мозга. Как известно, эта область участвует в формировании памяти, сознания, визуально-пространственной обработке информации и является частью так называемой сети пассивного режима работы головного мозга (СПРР), отвечающей за когнитивную активность в то время, пока мозг находится в состоянии покоя. Нарушение функциональных связей в области предклинья левого полушария снижает эффективность обработки информации. Данное исследование показало, что ХТ в целом связана со снижением вербальной, кратковременной и дол-

говременной памяти, а также снижением активности функциональных связей предклинья левого полушария с другими областями головного мозга и когнитивной активности в состоянии покоя. Однако эти нарушения были наиболее выражены в группе антрациклинов. Пациенты, получавшие ХТ (как с антрациклинами, так и без оных), сообщали о нарушениях памяти и психологическом стрессе чаще, чем те, кто не получал ХТ. Следует отметить, что все различия между исследуемыми группами были статистически достоверны.

Авторы отмечают, что полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Необходимы дальнейшие исследования, которые будут включать оценку когнитивных функций как до лечения, так и после него, что позволит отделить индивидуальные когнитивные и нейробиологические особенности пациентов от потенциального нейротоксического влияния антрациклинов. ●



АДТ и риск развития болезни Альцгеймера

Американские ученые обнаружили, что болезнь Альцгеймера достоверно чаще встречается у больных раком предстательной железы (РПЖ), получающих андроген-депривационную терапию (АДТ). В медицинских центрах Стэнфордского университета (Пало Альто, США) и Маунт-Синай (Нью-Йорк, США) были проанализированы истории болезни почти 17 тыс. мужчин с гистологически верифицированным РПЖ, которые получали лечение в период 1994–2013 гг. Из них 2397 (14,2%) пациентов получали АДТ. При длительном наблюдении (медиана 2,7 года) у 125 больных РПЖ была выявлена болезнь Альцгеймера. Нейродегенеративное заболевание встречалось почти в два раза чаще в группе АДТ ($p = 0,02$). Достоверно более высокий риск развития болезни Альцгеймера был выявлен у пациентов, получавших АДТ более 12 мес, по сравнению с пациентами, которые получали АДТ менее 12 мес, ($p = 0,016$).

Авторы исследования отметили, что впервые получены данные, подтверждающие наличие связи между АДТ и высоким риском развития болезни Альцгеймера у пациентов с РПЖ. Поскольку андрогены специфически участвуют в росте и регенерации нейронов, вполне объяснима роль дефицита андрогенов в патогенезе болезни Альцгеймера. Кроме того, в ряде исследований было показано, что заместительная гормонотерапия препаратами тестостерона улучшает пространственную и вербальную память у мужчин с болезнью Альцгеймера. Ранее, в мае 2015 г., были опубликованы результаты небольшого проспективного исследования, в котором сравнивалась частота когнитивных расстройств у больных РПЖ, получавших различные виды лечения. Исследование проводилось в онкологическом институте Ратгерского университета (Нью-Брансуик, Нью-Джерси, США). Частота когнитивных нарушений

была выше у больных с бессимптомным метастатическим РПЖ, получавших АДТ ($n = 58$), по сравнению с группой радикальной простатэктомии ($n = 84$) и контрольной группой мужчин без РПЖ ($n = 88$). Статистически достоверные различия отмечались начиная с 6-го мес АДТ и возрастали к 12 мес терапии ($p < 0,05$). Генетический анализ показал, что более высокая частота встречаемости болезни Альцгеймера в группе АДТ связана с однонуклеотидным полиморфизмом в гене *GNB3*, кодирующим трансмембранные сигнальные пути: риск развития нейродегенеративного заболевания возрастал в 14 раз при обнаружении генотипа rs1047776 ($p < 0,05$). Несмотря на полученные данные, необходимы дальнейшие рандомизированные исследования с тщательно продуманным дизайном, которые позволят определить группы риска и сформировать рекомендации для онкологов и пациентов. ●

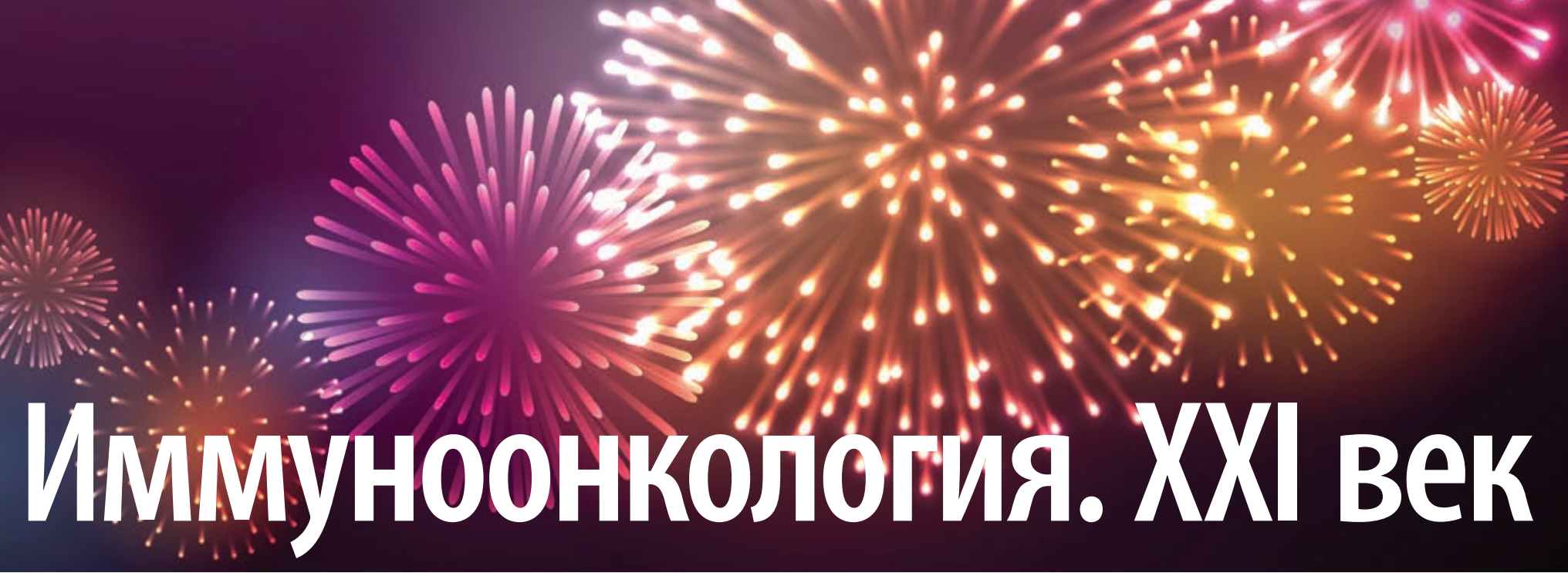
тема номера

Иммуноонкология. XXI век

НОВОСТИ

Эскалация дозы лучевой терапии улучшает общую выживаемость больных РПЖ с высоким и промежуточным риском рецидива

Хотя в пяти рандомизированных исследованиях было показано, что лучевая терапия (ЛТ) с эскалацией дозы приводит к снижению частоты биохимических и местных рецидивов РПЖ, до настоящего времени не удавалось достигнуть улучшения показателей общей выживаемости (ОВ) на фоне ЛТ. Исследователи из Университета Пенсильвании (Филадельфия, США) провели крупный сравнительный анализ эффективности стандартных и высокодозных режимов дистанционной ЛТ. В исследовании приняли участие пациенты с неметастатическим РПЖ с низким ($n = 12\,229$), промежуточным ($n = 16\,714$) и высоким ($n = 13\,538$) риском развития рецидива, которые в 2004–2006 гг. получали ЛТ в стандартных (СОД 68,4–75,6 Гр) или высоких (СОД 75,6–90 Гр) дозах. Период наблюдения составил 86 мес. Результаты исследования показали, что эскалация дозы ЛТ приводила к статистически достоверному улучшению ОВ у пациентов с высоким и промежуточным риском рецидива РПЖ ($p < 0,001$). Увеличение суммарной очаговой дозы (СОД) на 2 Гр сопровождалось снижением относительного риска смерти на 6,3% и 7,8% в группах высокого и промежуточного риска соответственно ($p < 0,001$). Однако подобная лечебная тактика не оправдана у пациентов с низким риском: изменения ОВ оказались недостоверными ($p = 0,54$). Таким образом, обосновано применение более высоких доз ЛТ с целью увеличения ОВ у больных РПЖ с высоким и промежуточным риском рецидива. У пациентов низкого риска следует тщательно оценивать пользу-риск при выборе дозы дистанционной ЛТ. ●



Иммуноонкология. XXI век

В последние годы значительные достижения противоопухолевой иммунотерапии стали центральной темой международных онкологических конгрессов, и современные представления о возможностях этого метода сулят большие перспективы. Однако за успехами, которые мы наблюдаем сегодня, стоит более чем 100-летняя история взлетов и падений.

ИММУНИЗАЦИЯ И ИММУННЫЙ НАДЗОР

Первые научные открытия в области иммунотерапии относятся к XIX веку. В 1890 г. врачи Эмиль фон Беринг и Сибасабуро Китасато, работавшие в лаборатории Роберта Коха в институте гигиены (Берлин, Германия), открыли «антитоксинную» сыворотку. Исследователи вводили кроликам и мышам возбудителей столбняка и дифтерии, вырабатывающие бактериальные токсины. Затем от иммунизированных животных получали сыворотку — антитоксин, которую вводили неиммунизированным (не болевшим или только что заболевшим) животным. Таким образом, впервые было показано, что иммунитет можно передать от одного организма другому. Впоследствии противодифтерийную сыворотку стали широко применять для лечения дифтерии у человека. А в 1901 г. д-р Беринг получил Нобелевскую премию за работы по сывороточной терапии.

Одновременно с этими исследованиями, в 1890-е гг. в США хирург Вильям Коли, работавший в онкологической клинике Нью-Йорка (ныне Memorial Sloan Kettering Cancer Center), заметил, что больные с инфекционными осложнениями после оперативных вмешательств по поводу злокачественных новообразований (ЗНО) имеют лучший прогноз, чем пациенты без таких осложнений. Кроме того, д-р Коли наблюдал полную регрессию саркомы у больного, страдавшего эризипелой (рожа — острое инфекционное заболевание мягких тканей, вызываемое *Streptococcus pyogenes*). Оставшуюся часть жизни он посвятил лечению онкологических больных с помощью бактериальных токсинов — токсинов Коли, которые представляли собой отфильтрованную смесь бактерий *Streptococcus pyogenes* и *Bacillus prodigiosus* и бактериального лизата. Впервые д-р Коли применил иммуномодулирующую терапию у молодого пациента с неоперабельной опухолью, предположительно саркомой, и наблюдал длительную полную ремиссию. Ретроспективный анализ работ д-ра Коли показал, что частота ремиссий у его пациентов достигала 64% (108 из 170 пациентов), а 5-летняя выживаемость — 44%. Но недостаточное понимание механизма действия токсинов Коли и высокий риск преднамеренного заражения онкологических пациентов патогенными бактериями, привели к тому, что на протяжении полувека противоопухолевая иммунотерапия оставалась исключительно экспериментальным методом.

Однако первые научные концепции о роли иммунитета в канцерогенезе появились уже в 1908-1909 гг. Немецкий врач Пауль Эрлих описал различные виды лейкоцитов и предположил, что существуют опухолевые антигены, противоопухолевые антитела, а также антигенраспознающие структуры (рецепторы) на поверхности иммунных клеток. Д-р Эрлих сформулировал гипотезу иммунного надзора, согласно которой иммунные клетки распознают и подавляют развитие опухоли. В 1908 г. Пауль Эрлих и Илья Ильич Мечников (сформулировал фагоцитарную теорию иммунитета) получили Нобелевскую премию за открытия в области иммунологии.

ЛИХИЕ 50-е

Научная мысль не стояла на месте, и в 1947 г. шведский иммунолог Астрид Фагрэус открыла, что антитела продуцируются плазматическими клетками. А в 1950 г. американский ученый Эдвард Дж. Фоли доказал существование специфических опухолевых антигенов, которые при определенной стимуляции могут быть распознаны иммунной системой. В эксперименте мышам вводили опухолевые трансплантаты, затем удаляли опухоль и повторно вводили ее тем же мышам. После второй трансплантации развивался активный иммунный ответ, направленный против злокачественных клеток.

В середине XX столетия австралийский вирусолог Фрэнк Макфарлейн Бёрнет, автор клонально-селективной теории иммунитета, сформулировал концепцию приобретенной иммунной толерантности, за что в 1960 г. получил Нобелевскую премию. Профессор Бёрнет высказал идею, что рост опухоли вызван неспособностью организма элиминировать активно делящиеся клетки в связи с развитием иммунной толерантности, и, следовательно, ее нужно каким-либо образом преодолеть для возобновления противоопухолевого иммунного надзора.

В 1957 г. в Национальном научно-исследовательском медицинском институте Лондона вирусологи Алик Айзекс (Великобритания) и Жан Линдеманн (Швейцария) открыли первые цитокины — интерфероны (ИФ). А в 1962 г. в лаборатории известного вирусолога Вернера Генле (США) обнаружат, что ИФ оказывают цитотоксическое действие на опухолевые клетки, предотвращая их рост. Однако первые клинические исследования по использованию ИФ в лечении онкологических заболеваний у человека начнутся лишь в 1978 г.

В 1959 г. американские иммунологи Ллойд Дж. Олд и Барух Бенасерраф в опытах на мышах показали, что противотуберкулезная вакцина БЦЖ (BCG — *Bacillus Calmette-Guérin*, *бацилла Кальметта-Герена*) ингибирует опухолевый рост. Позднее будет описана эффективность

БЦЖ при меланоме и раке мочевого пузыря. Исходно считалось, что антитела, вырабатываемые после введения БЦЖ, специфически связываются с антигенами опухолевых клеток, ингибируя их рост. Однако сегодня мы знаем, что эффективность БЦЖ вакцины при ЗНО связана с развитием неспецифического иммунного ответа, обусловленного цитокинами. БЦЖ-терапия стала первым официально зарегистрированным методом иммунотерапии — в 1990 г. FDA одобрило применение БЦЖ для лечения поверхностного рака мочевого пузыря.

Отметим, что Барух Бенасерраф совместно с Жаном Доссе (Франция) и Джорджем Снеллом (США) в 1980 г. получили Нобелевскую премию за открытие главного комплекса гистосовместимости — большого семейства генов, играющих важную роль в развитии иммунитета.

ВИРУСНАЯ ТЕОРИЯ

В 1964 г. английские вирусологи Энтони Эпштейн и Ивонна Барр из культуры клеток лимфомы Бёркита выделили герпесвирус (вирус Эпштейн-Барр) и установили причинно-следственную связь между воздействием вируса на лимфоидные клетки и развитием опухоли. Так, впервые была доказана вирусная теория развития рака у человека. Хотя еще в начале XX века американский вирусолог Пейтон Раус описал другой онкогенный вирус, вызывавший развитие саркомы у кур, — вирус саркомы Рауса. Изучение механизмов трансформации здоровых клеток в опухолевые под воздействием вирусов в дальнейшем привело к ряду важных фундаментальных открытий, в частности описана интеграция вирусного генома в ДНК клеток хозяина и роль генетических мутаций в развитии ЗНО. За открытие онкогенных вирусов д-р Раус в 1966 г. получил Нобелевскую премию, разделив ее с американским онкологом Чарльзом Хиггинсом, который еще в 1941 г. описал роль гормональных изменений при ряде ЗНО и доказал эффективность андроген-депривационной терапии при раке предстательной железы (РПЖ).

Немецкий врач Харальд цур Хаузен в 1976 г. изложил теорию, что вирус папилломы человека (ВПЧ) играет важную роль в развитии рака шейки матки (РШМ). Попадая в организм человека, вирусный геном интегрирует в ДНК эпителиальных клеток, вызывая специфические онкогенные мутации. В 1983 г. под руководством профессора цур Хаузена выделены онкогенные типы ВПЧ16 и ВПЧ18 и описана их ведущая роль в развитии РШМ: более 90% случаев заболевания — ВПЧ-ассоциированный рак. Позднее будет установлено значение различных типов ВПЧ в развитии рака слизистой оболочки полости рта, анального канала, вульвы, влагалища и полового члена. В 2008 г. за открытие роли ВПЧ в развитии РШМ профессор цур Хаузен получил Нобелевскую премию. Его ис-

следования легли в основу разработки вакцин против ВПЧ (Гардасил®, Церварикс®), которые в настоящее время одобрены и активно применяются для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

В 1960 г. ученые Каролинского института (Швеция) в экспериментах на животных доказали, что иммунная система специфично распознает опухолевые антигены. Таким образом подтверждено существование специфического противоопухолевого иммунного ответа.

В 1967 г. на поверхности лимфоцитов обнаружили мембранные белки, специфичные для разных типов клеток. Позднее эти мембранные белки назовут дифференцировочными антигенами, а в 1982 г. будет предложена CD (cluster of differentiation) классификация лейкоцитов по типам дифференцировочных антигенов, расположенных на их поверхности. В настоящее время CD-антигены описаны не только для лейкоцитов, но и для других типов клеток, в том числе и опухолевых; установлено, что кластеры дифференцировки также могут быть расположены внутри клетки и не все из них являются белками.

В 1972 г. английский биохимик Родни Портер и американский иммунолог Джеральд Эдельман получили Нобелевскую премию за работы о химической структуре антител. Ученые определили, что антитела имеют два антиген-связывающих участка, а также объяснили, каким образом изменения в аминокислотной последовательности определяют способность антител связываться с множеством различных антигенов. А в 1976 г. японский ученый Судзуми Тонегава открыл принцип рекомбинации генов иммуноглобулинов, который лежит в основе колоссального разнообразия антител, вырабатываемых иммунной системой. За это открытие в 1987 г. профессор Тонегава получил Нобелевскую премию.

В 1975 г. иммунологи Нильс Эрне (Дания), Георг Кёлер (Германия) и Сесар Мильштейн (Аргентина) описали теорию относительной специфичности в развитии и контроле иммунной системы и принцип получения моноклональных антител, за что в 1984 г. получили Нобелевскую премию. В терапевтических целях моноклональные антитела впервые были использованы в 1982 г. Рональдом Леви (США) для лечения пациента с В-клеточной лимфомой. Впоследствии его исследование привело к созданию препарата ритуксимаб (Мабтера®) — первого моноклонального антитела, одобренного FDA в 1997 г. для лечения неходжкинской лимфомы. Сегодня десятки моноклональных антител успешно применяются для лечения различных лимфопролиферативных и солидных ЗНО.

АДОПТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

В середине XX века возросло понимание важности Т-лимфоцитов в противоопухолевом иммунном ответе, ведущие мировые лаборатории работали над стимуляцией Т-клеток. В 1970-х гг. был открыт интерлейкин-2 (ИЛ- 2) — цитокин, стимулирующий пролиферацию Т-клеток. Его противоопухолевая эффективность впервые была продемонстрирована в 1985 г., а десятилетие спустя ИЛ-2 был одобрен FDA для лечения метастатического почечно-клеточного рака (ПКР) и метастатической меланомы.

С открытием ИЛ-2 начались первые исследования адоптивной иммунотерапии. При культивировании лимфоцитов крови с ИЛ-2 получали так называемые лимфокин-активированные киллеры (ЛАК), которые способны распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Однако введение пациентам ЛАК-клеток дополнительно к терапии ИЛ-2 не привело к увеличению противоопухолевой эффективности. Американский хирург-онколог Стивен Розенберг предложил другой подход к адоптивной иммунотерапии с использованием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL). Принцип остался прежним, но для культивации *in vitro* использовали аутологичные TIL, изолированные из опухоли пациента. Как показали исследования, у больных с меланомой TIL-терапия позволяет добиться более 50% ответов, у некоторых больных отмечаются полные длительные ответы. В последние годы огромный интерес представляет CAR-T-клеточная терапия. Метод адоптивной иммунотерапии, основанный на применении генетически модифицированных Т-лимфоцитов. *Подробнее об этом читайте на стр. 6.*

ВАКЦИНЫ И ВИРУСЫ: НАШЕ ВРЕМЯ

В отличие от БЦЖ вакцины, которая активирует неспецифический иммунный ответ, современные возможности биофармацевтической индустрии позволяют создавать вакцины, действие которых направлено исключительно на опухолевые клетки. Длительное время различные терапевтические противоопухолевые вакцины позволяли добиться лишь улучшения безрецидивной выживаемости и частоты объективных ответов. Попытки применения вакцинотерапии в адъювантных режимах также не увенчались особым успехом, хотя в РФ была зарегистрирована вакцина Онкофаг® для адъювантной терапии ПКР. Но уже в 2010 г. одобрение FDA для лечения метастатического рака предстательной железы (мРПЖ) получила вакцина сипулейцел-Т (Provenge®) — первый иммунотерапевтический препарат, показавший статистически зна-

С развитием технологий стало возможным и лечение ЗНО с помощью генетически модифицированных вирусов.

чимое преимущество в увеличении общей выживаемости (ОВ). Для создания препарата кровь каждого пациента проходит процедуру лейкофереза, затем отдельные антигенпрезентирующие клетки проходят активацию *in vitro* с простатической кислой фосфатазой — антигеном, экспрессирующимся в ткани рака простаты, связанным с гранулоцитарным фактором роста. Полученные CD54+ клетки возвращаются в кровеносное русло пациента. Эффективность терапии препаратом сипулейцел-Т у мужчин с кастрационно-резистентным мРПЖ изучалась в клиническом исследовании III фазы IMPACT (n = 512). Хотя вакцинотерапия не привела к улуч-

шению частоты ответов и времени до прогрессирования заболевания, результаты показали, что лечение сипулейцелом-Т сопровождалось снижением относительного риска смерти на 22% по сравнению с плацебо (p = 0,03). Это привело к увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) на 4,1 мес (25,8 мес в группе сипулейцела-Т vs. 21,7 мес в группе плацебо). Вероятность 3-летней выживаемости в группе сипулейцела-Т составила 31,7% vs. 23,0% в группе плацебо. В настоящее время препарат одобрен к применению в США и странах ЕС. В РФ сипулейцел-Т пока не зарегистрирован.

С развитием технологий стало возможным и лечение ЗНО с помощью генетически модифицированных вирусов. Так, в 2015 г. FDA и EMA одобрили к применению первый онколитический вирус для лечения метастатической меланомы — талимоген лагер-парепвек или T-VEC (Imlygic®). T-VEC представляет собой генетически модифицированный вирус простого герпеса, в который встроен человеческий ген, ответственный за выработку цитокина ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). T-VEC вводится непосредственно в опухоль и оказывает двойное действие. Попав в опухолевую клетку, вирус многократно реплицируется, вызывая ее гибель. Одновременно вирус вырабатывает большое количество цитокина ГМ-КСФ. При разрушении опухолевой клетки высвобождаются новые вирусные частицы, атакующие другие злокачественные клетки, а также цитокины и опухолевые антигены, что приводит к активации противоопухолевого иммунного ответа. Разрушив один опухолевый очаг, вирус способен распознавать другие локации опухолевых клеток; действуя системно, не оказывает повреждающего действия на здоровые клетки. Эффективность T-VEC у больных с метастатической меланомой была доказана в клиническом исследовании III фазы OPTiM (n = 436), обновленные результаты которого были представлены в 2015 г. и привели к ускоренной регистрации препарата в США и странах ЕС для лечения метастатической меланомы. Частота продолжительных ответов на фоне терапии T-VEC составила 25,2% vs. 1,2% в группе сравнения (подкожное введение ГМ-КСФ). Медиана ОВ в группе T-VEC составила 41,1 мес vs. 21,5 мес в группе контроля.

На конгрессе ASCO 2015 были представлены результаты исследования Ib фазы, изучающие комбинацию T-VEC с ипилимумабом (n = 18). Частота объективных ответов (ЧОО) составила 56% (из них полные ответы — 33%). Медиана времени до развития ответа — 5,3 мес; медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 10,6 мес; медиана ОВ не достигнута.

IMMUNE CHECKPOINTS

Согласно современным представлениям, выделяют три фазы иммунного надзора: фаза элиминации (elimination phase), фаза равновесия (equilibrium phase) и фаза избегания (escape phase). Эти процессы могут происходить независимо или последовательно. Во время фазы элиминации происходит формирование адоптивного иммунного ответа, в результате которого Т-лимфоциты распознают опухолевые клетки по экспрессируемым на их поверхности антигенам и уничтожают их. В фазе равновесия выжившие опухолевые клетки как бы «затихают», а основная функция иммунных клеток на этом этапе заключается в удержании этого равновесия. Однако в конечном итоге клетки опухоли приобретают новые мутации, благодаря которым они могут уменьшать экспрессию антигена или экспрессировать мутантный антиген, тем самым, становясь невидимыми для иммунных клеток. Другой вариант «избе-

гания» — секреция опухолью супрессирующих цитокинов и привлечение регуляторных Т-лимфоцитов, которые оказывают подавляющий эффект на активированные Т-лимфоциты. Еще один механизм избегания иммунного надзора опосредован экспрессией на поверхности опухолевых клеток специфических лигандов (PD-L1 и PD-L2), которые связываются с рецепторами программируемой гибели (PD-1), расположенными на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов, вызывая разрушение Т-клеток. Таким образом, рецептор PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов представляет собой ключевую точку иммунного ответа (immune checkpoint), заблокировав которую, опухолевая клетка избегает иммунного надзора.

анти-CTLA-4

CTLA-4 — ключевая точка иммунного ответа, белок-рецептор, расположенный на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов, негативно регулирующий их активацию. Препарат ипилимумаб (Yervoy®), связываясь с CTLA-4, блокирует взаимодействие CTLA-4 с его лигандом CD80/CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Было показано, что блокада CTLA-4 увеличивает активацию и пролиферацию Т-клеток, тем самым усиливая противоопухолевый иммунный ответ. Ипилимумаб стал первым зарегистрированным препаратом из группы ингибиторов блокаторов ключевых точек иммунного ответа и получил одобрение в США (2011) и странах ЕС (2013) в качестве первой линии терапии метастати-

Особый интерес представляют возможности комбинации анти-PD-1 и анти-CTLA-4.

ческой и нерезектабельной меланомы. На конгрессе ASCO 2014 профессор Александр Эггермонт (Франция) представил промежуточные результаты клинического исследования EORTC 18071, в котором изучалась эффективность ипилимумаба в адъювантном режиме у пациентов с меланомой III стадии, после полной резекции опухоли (n = 951). Медиана наблюдения составила 2,7 г. Адъювантная терапия ипилимумабом сопровождалась увеличением медианы безрецидивной выживаемости до 26,1 мес по сравнению с 17,1 мес в группе плацебо (p = 0,0013). Данные по ОВ пока недоступны. В группе ипилимумаба (n = 475) по причине НЯ лечение прекратили 52% пациентов и 5 человек умерли от осложнений проводимой терапии. В настоящее время продолжаются исследования ипилимумаба не только у больных с меланомой, но и при других ЗНО. Также активно изучается и другой препарат из группы анти-CTLA-4 — тремелиумаб, который однако не оказался эффективнее стандартной химиотерапии у больных метастатической меланомой.

анти-PD-1

Как мы уже отметили выше, рецептор PD-1 расположен на поверхности Т-лимфоцитов и является ключевой точкой иммунного ответа. Опухолевые клетки способны экспрессировать лиганды (PD-L1, PD-L2), которые при связывании с рецептором вызывают гибель цитотоксических Т-клеток. Анти-PD-1 препараты пембролизумаб и ниволумаб блокируют взаимодействие лиганда и рецептора, не позволяя опухолевым клеткам уходить от иммунного надзора.

Пембролизумаб (Keytruda®) — гуманизированное моноклональное антитело изучается в серии исследований KEYNOTE у больных с различными ЗНО. По результатам исследований

справка

Классические критерии оценки ответа солидных ЗНО на противоопухолевую химиотерапию — RECIST, вошедшие в клиническую практику в 2000 г., не применимы к иммунотерапии. Поэтому в 2009 г. были предложены критерии оценки ответа на иммунотерапию — irRC (immune-related Response Criteria). В 2014 г. представлена концепция адаптированных под иммунотерапию критериев RECIST (irRECIST), которая предполагает не только изменение подхода к выбору и измерению контрольных очагов, но также и пересмотр сроков оценки ответа на иммунотерапию, для реализации которого, как известно, требуется несколько месяцев. В настоящее время, обе модели, наряду с классическими критериями RECIST, используются исключительно в рамках клинических исследований.

KEYNOTE 001, KEYNOTE 002 и KEYNOTE 006, пембролизумаб одобрен в США и странах ЕС для первой и второй линии терапии метастатической и нерезектабельной меланомы, а также при неэффективности терапии ипилимумабом или ингибиторами BRAF. В ближайшее время ожидается регистрация препарата и в России.

Другой препарат из группы анти-PD-1 антител — ниволумаб (Opdivo®), проходит оценку в серии исследований CheckMate. На конгрессе ECCO-ESMO 2015 были представлены результаты исследования CheckMate 067, показавшие превосходящую эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с монотерапией этими препаратами у больных с метастатической меланомой. Важным открытием стало, что эффективность комбинации не зависела от статуса мутации BRAF, локализации метастатических очагов и возраста пациентов. Исследование CheckMate 064 показало, что у пациентов с метастатической меланомой ЧОО выше (41,2% vs. 20,0%), если начинать лечение с индукционной терапии ниволумабом, а затем подключать ипилимумаб, а не наоборот. Ниволумаб оказался эффективнее терапии доцетакселом у больных неплоскоклеточным НМРЛ (исследование CheckMate 057): 1-летняя выживаемость составила 51% и 39% в группе ниволумаба и доцетаксела соответственно; эта разница продолжала сохраняться и через 18 мес (39% vs. 23%). Д-р Падмани Шарма (США) доложила первые результаты исследования CheckMate 025: ниволумаб превзошел эверолимус у больных (n = 821) метастатическим светлоклеточным ПКР, ранее получавших антиангиогенную терапию. Медиана ОВ составила 25,0 и 19,6 мес для ниволумаба и эверолимуса соответственно (p = 0,0018). ЧОО была значимо выше в группе иммунотерапии и составила 25% для ниволумаба vs. 5% для эверолимуса (p < 0,0001).

В настоящее время ниволумаб одобрен в США и ряде стран ЕС в нескольких показаниях: 1-я и 2-я линии терапии метастатической меланомы, 2-я линия терапии НМРЛ и ПКР. В России препарат пока не зарегистрирован.

Эксперты подчеркивают, что особый интерес представляют возможности комбинированной терапии анти-PD-1 и анти-CTLA-4, а также их совместное применение с химио- и таргетными препаратами, что позволит пациентам выиграть время, необходимое для реализации ответа на иммунотерапию. ●

Подготовили **Ольга Гордеева, Мария Дичева**

Профилактическая лимфодиссекция

В этом году на конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) были представлены результаты двух исследований, изменивших представления о необходимости профилактической лимфодиссекции у больных меланомой и плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

МИКРОМЕТАСТАЗЫ МЕЛАНОМЫ – ЛИМФОДИСSEKЦИЯ НЕ НУЖНА

Согласно рекомендациям NCCN и ASCO, современный стандарт лечения больных меланомой кожи с микрометастазами в сторожевом лимфоузле (т.е. определяемыми только микроскопически) — регионарная лимфаденэктомия (РЛАЭ). Однако отсутствуют убедительные данные, поддерживающие такую тактику. К тому же регионарная лимфаденэктомия зачастую сопровождается развитием осложнений.

По данным Sharon B. Chang et al. (Annals of Surgical Oncology, 2010), после подмышечной лимфаденэктомии у 32% пациентов развивалась лимфедема средней и тяжелой степени, а раневые осложнения (нагноения, расхождение краев раны, серомы) наблюдались почти у 77,4% больных меланомой кожи.

На конгрессе ASCO 2015 г. онкологи из Тюбингенского университета (Германия) представили результаты многоцентрового рандомизированного исследования DeCOG (Dermatologic Cooperative Oncology Group), цель которого — получить ответ на вопрос: улучшает ли регионарная лимфаденэктомия выживаемость у пациентов с положительными результатами биопсии сторожевого узла.

В период 2006–2014 гг. в исследование были рандомизированы 483 пациента, отвечавших критериям включения: меланома кожи туловища или конечностей, толщина первичной опухоли более 1 мм, наличие микрометастазов в сторожевом лимфоузле. Больные были рандомизированы в две группы: РЛАЭ или наблюдение. С целью выявления отдаленных метастазов, пациентам каждые 3 мес выполняли УЗИ лимфатических узлов и каждые 6 мес — КТ всего тела.

Результаты исследования показали, что частота местного лимфогенного метастазирования у пациентов, которым была выполнена РЛАЭ, была достоверно меньше, чем в группе контроля (8,3% vs. 14,6%; $p = 0,029$). Тем не менее показатели выживаемости после лимфаденэктомии при медиане наблюдения 3 года существенно не

улучшились: относительный риск смерти от меланомы составил 1,01 ($p = 0,98$), безрецидивной выживаемости — 0,89 ($p = 0,52$) и выживаемости без отдаленных метастазов — 1,02 ($p = 0,92$). В ходе своего доклада д-р Ульрике Лейтер (Ulrike Leiter) заключила, что эти результаты не позволяют рекомендовать выполнение лимфаденэктомии у больных меланомой с микрометастазами в сторожевом лимфоузле.

«Эти данные могут изменить общепринятую тактику лечения пациентов с микрометастазами, — считает профессор Клаус Гарбе (Claus Garbe), руководитель отделения онкодерматологии Тюбингенского университета (Германия). — Но для больных с клинически выявленными макрометастазами в сторожевом лимфоузле необходимость регионарной лимфаденэктомии остается стандартом лечения».

Поскольку исследование DeCOG имеет ряд ограничений и его выводы основаны на данных, не достигших статистической значимости, весьма перспективными в плане доказательности ожидаются результаты III фазы многоцентрового рандомизированного исследования MSLT-II (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II). В исследование включено более 1900 больных меланомой с поражением сторожевого лимфоузла. Пациенты рандомизированы в две группы: РЛАЭ или наблюдение. Основная цель исследования — оценить относительный риск смерти от меланомы. Продолжительность периода наблюдения составит 10 лет, поэтому первые результаты исследования ожидаются только к 2022 г.

Азиз Дильшодович ЗИКРИХОДЖАЕВ

Д.м.н., руководитель отделения онкологии реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва



«Результаты исследования DeCOG логичны, они уже сейчас могут в достаточной мере повлиять на изменение существующей тактики лечения больных меланомой. Определенный при биопсии микрометастаз диаметром менее 2 мм может означать, что процесс

еще не вышел за пределы сторожевого лимфоузла. В таком случае лимфодиссекция никак не повлияет на прогноз, поскольку пациент с большой вероятностью уже был излечен в результате биопсии сторожевого узла. Процент так называемых «скачущих» метастазов очень мал и составляет примерно 3–4%. Если же метастазы в лимфоузлы определяются клинически (макрометастазы), прогноз становится гораздо хуже, потому что у такого пациента меланома рано или поздно запустится».

Лев Вадимович ДЕМИДОВ

Д.м.н., профессор, заведующий отделением биотерапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Москва



Как известно, еще до 1990-х гг. серия исследований по всему миру продемонстрировала, что профилактическая лимфодиссекция при отсутствии макрометастазов меланомы в лимфоузлах не оправдана. Поэтому результаты исследования DeCOG, также как и исследования MSLT-I, довольно ожидаемы и интересны, особенно в эпоху, когда биопсия сторожевого узла выполняется повсеместно. При этом нет однозначного понимания, нужно ли при его метастатическом поражении расширять объем операции и выполнять лимфодиссекцию у больных с меланомой кожи. Более высокая частота местных лимфогенных рецидивов при отсутствии различий по выживаемости говорит лишь о том, что положительный результат биопсии сторожевого узла скорее указывает на скрытое системное течение заболевания, на которое лимфодиссекция уже вряд ли повлияет».

ШЕЙНАЯ ЛИМФОДИСSEKЦИЯ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЛОСТИ РТА

Один из важнейших факторов, определяющий выживаемость у пациентов с плоскоклеточным раком (ПРК) слизистой оболочки полости рта, — степень поражения лимфатического коллектора. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, у пациентов без метастатического пора-

жения шейных лимфоузлов медиана общей выживаемости (ОВ) составляет 71,1±19,3 мес, тогда как у пациентов с регионарными метастазами (N1) медиана ОВ в 3,5 раза меньше — 22,2±8,5 мес.

Долгое время не удавалось получить убедительные данные о преимуществах одного из двух возможных подходов к контролю за лимфогенными метастазами: профилактической лимфодиссекции или выжидательной тактики с выполнением лимфодиссекции при появлении метастазов.

На конгрессе ASCO 2015 г. были представлены данные проспективного рандомизированного исследования III фазы, проведенного на базе Tata Memorial Centre (Мумбаи, Индия) под руководством профессора Анила Д'Круза (Anil D'Cruz). В исследовании приняли участие 500 пациентов с плоскоклеточной карциномой полости рта в стадии T1–T2 с латерализацией опухоли относительно срединной линии. Половине больных ($n = 245$) была выполнена профилактическая лимфодиссекция; другая половина ($n = 255$) проходила интенсивное наблюдение, а при появлении метастазов пациентам выполняли лечебную лимфаденэктомию. Согласно результатам исследования, показатели 3-летней выживаемости были значимо выше в группе профилактической лимфодиссекции по сравнению с группой контроля: 80% vs. 67,5% ($p = 0,01$) и 69,5% vs. 45,9% ($p < 0,001$) для общей и безрецидивной выживаемости соответственно. Авторы исследования рекомендуют рутинно выполнять шейную лимфодиссекцию больным ПРК слизистой оболочки полости рта в стадии T1–T2.

Али Мурадович МУДУНОВ

Д.м.н., заведующий отделением опухолей верхних дыхательных путей РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Москва

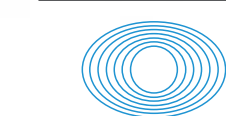


Сегодня большинство экспертов рекомендуют выполнять профилактическую шейную лимфодиссекцию при опухолях T2 в связи с высокой

31 марта – 1 апреля 2016 г.
Москва

II КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ОПУХОЛЯМ ГОЛОВЫ И ШЕИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«ОТКРЫВАЯ НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ЛЕЧЕНИИ
ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ»

ОРГАНИЗАТОРЫ:



ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Минздрава РФ



Регистрация участников
www.hnonco.ru

вероятностью поражения регионарных лимфоузлов. Сложность выбора тактики лечения возникает у пациентов с опухолями T1N0.

Помимо с размеров опухоли важными факторами, определяющими вероятность поражения регионарных лимфатических узлов, являются глубина опухолевой инвазии в слизистую оболочку полости рта и форма роста опухоли.

Например, при экзофитно растущих опухолях метастазы в регионарных лимфатических узлах наблюдаются редко. В настоящее время мы в своей работе учитываем форму роста и пороговый уровень инвазии в 4–5 мм, выше которого мы стремимся выполнять профилактическую лимфодиссекцию.

Но для выбора тактики лечения необходимо решить еще один вопрос: как оценить глубину инвазии опухоли? Для этой цели можно удалить первичную опухоль без шейной лимфодиссекции и глубину инвазии оценить при последующем гистологическом исследовании. Если глубина инвазии превышает пороговое значение, то в раннем послеоперационном периоде выполняют шейную лимфодиссекцию.

Мы в своей практике стараемся оценить глубину инвазии до операции, применяя трансоральное ультразвуковое исследование. По нашим результатам, этот метод диагностики вполне сопоставим с послеоперационной оценкой инвазии при гистологическом исследовании. Таким образом, на предоперационном этапе мы можем выделить пациентов, которым показана профилактическая шейная лимфодиссекция».

Подготовил **Владислав Бугаёв**

Новая модель скрининга рака предстательной железы

Предложенная шведскими учеными новая модель скрининга отличается высокой специфичностью и чувствительностью к диагностике рака предстательной железы и позволяет снизить число биопсий простаты.

Стандартная модель скрининга характеризуется высокой частотой ложно-положительных результатов, требующих выполнения повторной биопсии предстательной железы, что зачастую приводит к гипердиагностике за счет выявления неагрессивных форм рака предстательной железы (РПЖ) с индексом Глисона 6 баллов. Новая модель скрининга, которая помимо определения уровня ПСА включает исследование других сывороточных биомаркеров, а также генетического полиморфизма, способствует сокращению числа ненужных биопсий предстательной железы и выявлению только клинически значимых форм РПЖ.

В исследовании Стокгольм-3 (STHLM3) проведено сравнение новой комбинированной модели скрининга со стандартным скринингом (Lancet Oncology, 2015). В этом проспективном исследовании принимали участие мужчины в возрасте 50–69 лет ($n = 47688$), которым одновременно проводили стандартный скрининг и новую модель комбинированного скрининга. Протокол комбинированного скрининга включал оценку сывороточных биомаркеров и генетического

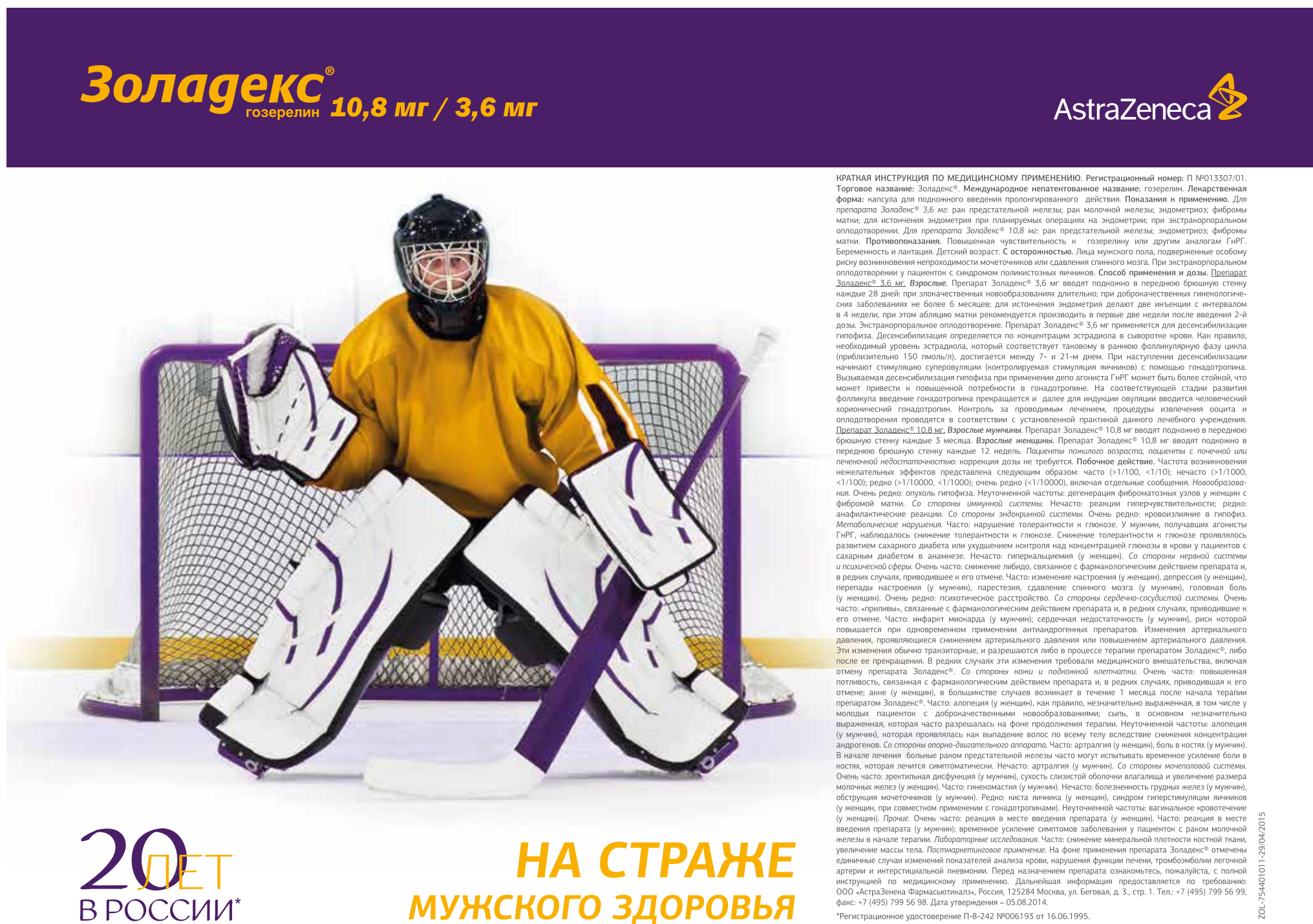
полиморфизма (232 варианта однонуклеотидных полиморфизмов (SNP)), также оценивались возраст, семейный анамнез по РПЖ, данные биопсии предстательной железы, пальцевого ректального исследования (ПРИ) и ТРУЗИ. Проводили определение биомаркеров, среди которых общий и свободный ПСА, человеческий калликреин 2, бета-микроглобулин, макрофагальный ингибитор цитокина-1.

По результатам скрининга, 16% мужчин (n = 7606) были направлены на консультацию уролога, а 71% из них была выполнена мультифокальная биопсия предстательной железы. Чувствительность нового метода определялась по количеству выявленных случаев агрессивного РПЖ (высокого риска), а специфичность – по числу выполненных биопсий предстательной железы.

Новая модель комбинированного скрининга STHLM3 позволила сократить общее количество биопсий на 32% и на 44% количество биопсий доброкачественных образований предстательной железы при сохранении прежнего уровня

выявляемости РПЖ высокого риска. Отмечено снижение частоты выявления неагрессивного РПЖ с индексом Глисона 6 баллов на 17%; при стандартном скрининге таким пациентам была бы выполнена биопсия. Во всех подобных случаях размеры опухоли не превышали 10 мм, что относит их к клинически незначимым опухолям. Множественный регрессионный анализ позволил выявить достоверную связь оцениваемых параметров с выявлением клинически значимого РПЖ ($p < 0,05$). При сравнении со стандартным скринингом, новая модель существенно улучшает диагностику РПЖ с индексом Глисона ≥ 7 баллов ($p < 0,0001$).

Таким образом, научно доказана необходимость в изменении современных подходов к скринингу РПЖ. Также в данном исследовании продемонстрирована недостаточная специфичность стандартного скрининга, при этом комбинированный скрининг позволил выявить РПЖ высокого риска у 124 мужчин с нормальным уровнем ПСА (1-3 нг/мл). Текущие подходы скрининга рака предстательной железы должны быть пересмотрены. ●



CAR-T-клеточная терапия

На протяжении последних лет научный мир наблюдает за стремительным развитием новой биотерапевтической технологии лечения злокачественных новообразований (ЗНО), получившей название «CAR-T-клеточная терапия», основанной на использовании генетически модифицированных Т-лимфоцитов. После публикации невероятных результатов лечения ряда рефрактерных форм гемобластозов у детей и взрослых, возможности CAR-T терапии стали изучаться при солидных ЗНО.

Термин «CAR-T» используют для обозначения измененных с помощью генной инженерии Т-лимфоцитов, которые, в результате модификации, экспрессируют на своей мембране химерные антигенные рецепторы (CAR — chimeric antigen receptor). CAR состоит из внеклеточного и внутриклеточного доменов. Внеклеточный домен представлен вариабельным участком тяжелой и легкой цепи иммуноглобулинов и несет ответственность за распознавание антигена. Внутриклеточный домен обычно включает дзета-цепь Т-клеточного рецептора (CAR 1-го поколения), за счет которого сигнал от внеклеточного домена передается внутрь Т-лимфоцита. Внутриклеточный домен CAR 2-го и 3-го поколений включает дополнительные молекулы, значительно усиливающие трансдукцию сигнала внутрь клетки.

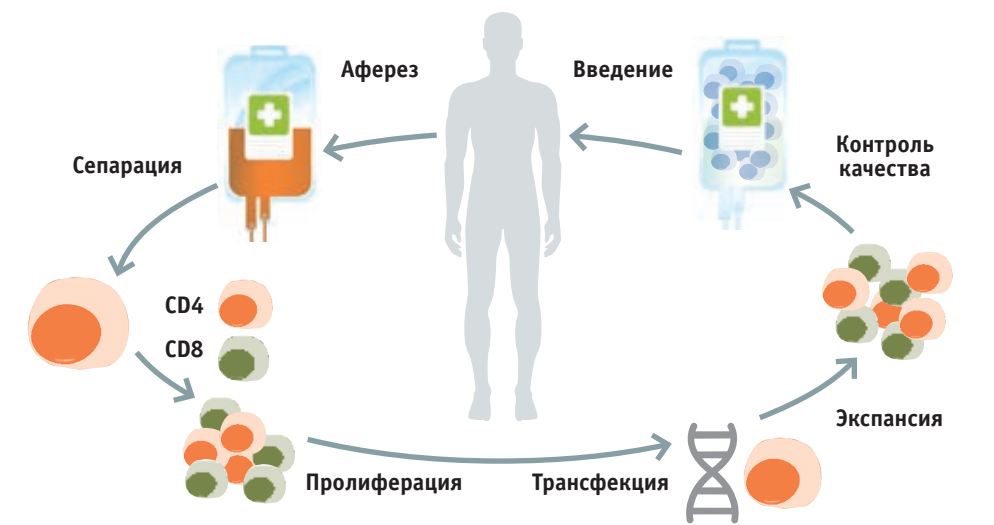
Получение CAR-T для терапевтических целей представляет собой сложную технологию и включает забор у пациента концентрата лей-

коцитов, из которых методом иммуномагнитной сепарации выделяют популяцию Т-лимфоцитов, помещаемых на несколько дней в особую питательную среду для увеличения их количества. Затем Т-лимфоциты подвергают трансфекции (заражению) ретровирусами или лентовирусами, несущими в своем геноме последовательность нуклеотидов (вектор), кодирующих рецептор CAR, встраиваемый в геном Т-лимфоцитов. С этого момента Т-лимфоцит может самостоятельно продуцировать CAR. На следующем этапе проводят экспансию трансфицированных Т-лимфоцитов in vitro, благодаря чему их количество значительно увеличивается. После тестирования на биологическую безопасность CAR-T-клетки вводят обратно пациенту. Весь процесс получения CAR-T может занимать до 1,5 месяцев.

После введения CAR-T пациенту происходит их клональная экспансия, в результате которой количество CAR-T увеличивается в сотни раз. Одна активированная CAR-T клетка может атаковать сотни опухолевых клеток, запуская в них процесс апоптоза. Часть CAR-T могут образовывать долгоживущие популяции, определяемые у пациента на протяжении 0,5–2 лет.

Наилучшие результаты лечения CAR-T, направленного против антигена CD19, были получены у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). У взрослых пациентов с рефрактерными формами В-клеточного ОЛЛ частота полных ремиссий достигла 70–88%, у детей превы-

РИС. 2. ПОЛУЧЕНИЕ CAR-T КЛЕТОК И ВВЕДЕНИЕ ИХ ПАЦИЕНТУ.



сила 90%. В одном из исследований проведение трансплантации стволовых клеток после введения CAR-T позволило достичь стойкой длительной ремиссии у 7 из 16 пациентов, что в разы превысило показатели исторического контроля.

Несмотря на малые выборки пациентов и отсутствие рандомизации, что присуще исследованиям 1-й фазы, полученные результаты лечения ОЛЛ можно назвать ошеломительными и абсолютно доказательными, т.к. прогноз всех пациентов, включенных в эти исследования, был абсолютно фатален в ближайшие недели и месяцы. Никто не ожидал получить у них не то что длительной неподдерживаемой ремиссии, а даже просто непосредственного ответа на лечение. Однако значительная часть больных находится в ремиссии более 6 месяцев, а срок наблюдения за некоторыми пациентами превышает 2 года. Несколько худшие результаты наблюдаются при агрессивных В-клеточных лимфомах, хроническом лимфолейкозе, хотя при фолликулярной лимфоме частота ответа может достигать 100%.

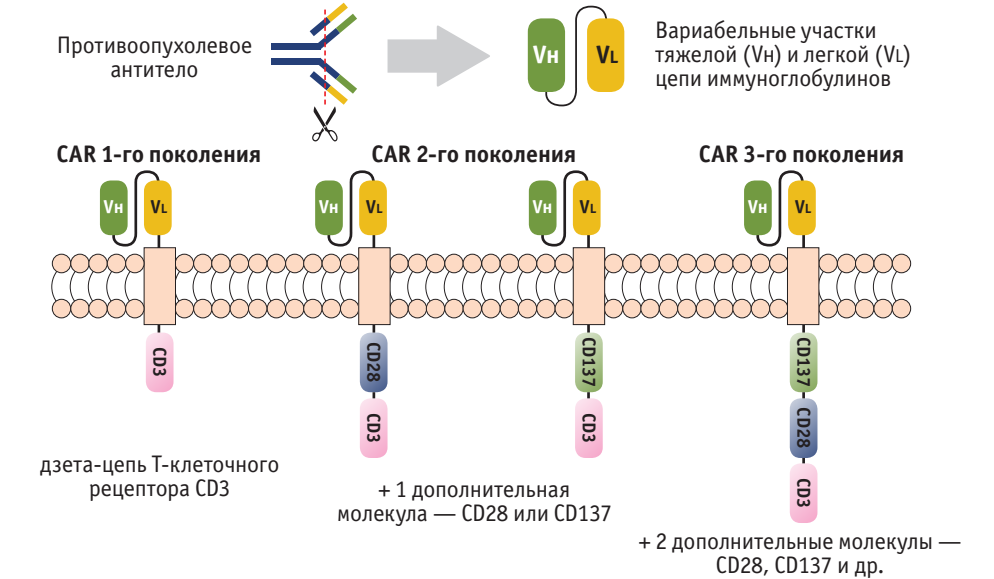
Первые данные об эффективности CAR-T терапии при солидных ЗНО представлены весной 2015 г. CAR-T терапию направленную против 2-х антигенов HER2 и CMV получили 15 пациентов с глиобластомой. У 5 пациентов был отмечен объективный ответ: в 1 случае частичный ответ (ЧО) и в 4 – стабилизация заболевания. Следом были опубликованы данные по использованию CAR-T направленных против белка мезотелина у пациентов при раке поджелудочной желе-

зы (РПЖ). У 2 из 6 пациентов отмечена стабилизация заболевания в течение 3,7 мес и 5,3 мес.

Осенью 2015 г. представлены данные I/II фазы исследования CAR-T терапии, направленной против EGFR. Из 24 пациентов, включенных в исследование, 17 пациентов имели немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), 5 — холангиокарциному, и 2 случая были представлены РПЖ и почечно-клеточным раком. Стабилизацию заболевания наблюдали в 79% случаев: в 100% при холангиокарциноме и в 71% при НМРЛ. Частота объективных ответов составила 25%. Были достигнуты 2 полных и 1 частичный ответы при холангиокарциноме, 2 ЧО при НМРЛ и 1 ЧО при РПЖ. К сожалению, длительность ремиссий при солидных опухолях оценивать еще рано, т.к. прошло недостаточно времени, чтобы быть в чем-то уверенным.

В настоящее время проводятся исследования, оценивающие эффективность CAR-T при ряде солидных опухолей: мезотелиоме, раке яичников, глиобластоме, колоректальном раке с использованием CAR-T, направленных против мезотелина, EGFR, MUC1, EphA2, VEGFR2, CEA. К исследованиям уже подключились крупные фармацевтические компании, инвестировавшие в них более \$1 млрд. К основным недостаткам нового метода противоопухолевого лечения относят высокотехнологичность и многоэтапность получения CAR-T индивидуально для каждого пациента, что повышает прогнозируемую стоимость CAR-T терапии до \$200–400 тыс. ●

РИС. 1. ЭВОЛЮЦИЯ Т-КЛЕТОЧНЫХ ХИМЕРНЫХ АНТИГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ (CAR-T)





ВИРТУАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ПО ЭНДОХИРУРГИИ №1 В МИРЕ
ТЕПЕРЬ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

weBSurg.com
the e-surgical reference

Тел.: +7 (495) 419-0299, e-mail: info@protiv-raka.ru

Олигометастазы НМРЛ: хирургия возможна

Удаление отдаленных метастазов повышает выживаемость больных олигометастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Однако такая агрессивная тактика лечения оправдана лишь при тщательной селекции пациентов, считают специалисты из МНИОИ им. П.А. Герцена.

Андрей Борисович РЯБОВ

Д.м.н., руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва ryabovdoc@mail.ru



Олег Валентинович ПИКИН

Д.м.н., руководитель отделения торакальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва pikin_ov@mail.ru



До недавнего времени практически единственным эффективным методом лечения больных НМРЛ с отдаленными метастазами была лекарственная терапия (химиотерапия, таргетная терапия). Проведение системной терапии позволяло продлить жизнь (иногда значительно) некоторым пациентам, однако никогда не приводило к полному излечению. В связи с этим у некоторых больных с солитарными метастазами в головном мозге, надпочечнике, контрлатеральном легком или с ограниченной диссеминацией по плевре в последнее время рассматривается вопрос о целесообразности хирургического лечения (с или без лекарственного и/или лучевого лечения).

Однако такой подход может быть применен к достаточно небольшой, хорошо отобранной группе пациентов, у которых существует шанс на то, что видимый объем поражения соответствует истинному (т.е. речь идет действительно об олигометастатической болезни). Перед планированием программы лечения эти пациенты должны быть всесторонне обследованы. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена одним из основных критериев отбора пациентов для хирургического лечения служит распространенность онкологического процесса по лимфатическим узлам.

Удаление метакхронных солитарных метастазов в головной мозг целесообразно в любом случае.

Неблагоприятный фактор прогноза при хирургическом лечении больных метастатическим НМРЛ — синхронное выявление метастазов. «При синхронном выявлении метастатических очагов 3- и 5-летняя выживаемость, по нашим данным, составила 18,6% и 10,4% соответственно, в то время как при метакхронном — 28,7% и 16,2% соответственно, что еще раз подтверждает данные литературы о более благоприятном течении заболевания при метакхронном выявлении отдаленных метастазов», — поясняет руководитель отделения торакальной хирургии Олег Валентинович Пикин.

— **Андрей Борисович, какие существуют методы лечения пациентов с метастазами в головной мозг и какие из них наиболее эффективны?**

— Наиболее распространенный метод лечения внутримозговых метастазов — комбинация лучевой и химиотерапии. Однако показатели выживаемости при использовании этих методов крайне низки: не более 3% больных переживают пятилетний рубеж. По данным литературы, эффективность облучения всего головного мозга уступает хирургическому методу лечения. По данным T. Yamada et al. (2006),

у больных с метастазом в головном мозге, перенесших хирургическое лечение, 3-летняя выживаемость составила 33,3%, в то время как в группе лучевого лечения ни один больной не пережил двух лет.

Нами получены интересные данные при изучении выживаемости больных НМРЛ с солитарным метастазом в головном мозге в зависимости от индекса pN на момент первичной диагностики заболевания. Оказалось, что при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN0), 5-летняя выживаемость составила 34,8%, при поражении бронхопульмональных или корневых лимфатических узлов (pN1) — 7,5%, а при метастазах в средостенных лимфатических узлах (pN2) ни один больной не жил дольше 18 месяцев.

Таким образом, состояние средостенных лимфатических узлов служит важным прогностическим фактором, что обуславливает необходимость тщательного стадирования по индексу N с использованием медиастиноскопии, ПЭТ/КТ или трансбронхиальной/чреспищеводной биопсии лимфатических узлов средостения, особенно в случае синхронного выявления очагов.

Другой важнейший фактор, влияющий на отдаленные результаты хирургического лечения, — это срок их выявления. Синхронное выявление первичной опухоли и отдаленного метастаза — фактор неблагоприятного прогноза. В этом случае можно говорить о достаточно быстрой генерализации опухолевого процесса после перенесенного хирургического лечения.

— **Чем определяется последовательность операций при синхронном выявлении первичного и метастатического очагов?**

— Тактика оперативного лечения зависит от клинических проявлений метастазов. При синхронном выявлении изолированных резектабельных отдаленных метастазов НМРЛ и при выраженной неврологической симптоматике (а таких пациентов порядка 70%) на первом этапе целесообразно хирургическое удаление метастаза из головного мозга в комплексе с лучевой и системной лекарственной терапией, с целью продления жизни и повышения ее качества, — считает Рябов Андрей Борисович. — Если же метастаз бессимптомный, проводится системная химиотерапия в сочетании с воздействием на локальный очаг методами стереотаксической радиохимиотерапии. После верификации диагноза пациент нуждается в комплексном обследовании и тщательном стадировании по индексу N2 одним из возможных способов. Если медиастинальные узлы не поражены, через 3-4 недели выполняется органосохраняющая операция на легком. В случае же метакхронных солитарных метастазов в головной мозг их удаление представляется целесообразным в любом случае.

— **Какая тактика лечения наиболее оптимальна у больных с солитарным метастазом в надпочечник?**

— Основной метод лечения как первичной, так и метастатической опухоли надпочечника — хирургический, — считает Рябов Андрей

Борисович. — Химиотерапия при лечении метастатических опухолей надпочечника менее эффективна по сравнению с адреналэктомией.

По данным J.D. Luketich, опубликованным в журнале Annals of Thoracic Surgery в 1996 г., у пациентов с резектабельным синхронным метастазом при использовании только химиотерапии медиана выживаемости составила всего 8,5 месяцев, в то время, как сочетание хирургического и химиотерапевтического методов лечения позволило увеличить медиану выживаемости до 31 месяца.

Схожие данные получили специалисты под руководством Dan J. Raz, опубликовавшие свои результаты в журнале Annals of Thoracic Surgery в 2011 г. Авторы сравнили результаты лечения 20 пациентов, которым была выполнена адреналэктомия, и 17 пациентов, которым в связи с поражением медиастинальных лимфоузлов или тяжестью сопутствующей патологии проводилась системная химиотерапия. В группе хирургического лечения 5-летний рубеж пережил каждый третий пациент (общая 5-летняя выживаемость 34%), а из больных, получавших только химиотерапию, до 5 лет не дожил никто (p = 0,002). При отсутствии поражения медиастинальных лимфоузлов в группе хирургического лечения 5-летняя выживаемость составила 83% vs 0% в группе, получавшей химиотерапию (p = 0,003). С учетом этого, большинство специалистов считают адреналэктомию терапией выбора при солитарных метастазах рака легкого в надпочечник, химиотерапия (в качестве единственного метода лечения) рекомендована лишь пациентам с нерезектабельными метастазами.

— **Олег Валентинович, какие факторы влияют на успешность лечения такой группы больных?**

— По нашим данным, на выживаемость больных НМРЛ с метастазами в надпочечник влияют безрецидивный период, состояние внутригрудных лимфатических узлов и возможность радикальной адреналэктомии. Большинство исследователей единодушны во мнении, что, как и при синхронных метастазах в головной мозг, основной фактор, определяющий результаты хирургического лечения больных НМРЛ с метастазом в надпочечник, — это состояние внутригрудных лимфатических узлов. Таким образом, при синхронных метастазах адреналэктомия целесообразна только при отсутствии метастазов в лимфатических узлах средостения (N0–1). При метакхронном выявлении солитарного метастаза в надпочечник его удаление представляется целесообразным в любом случае.

Специалисты под руководством Dan J. Raz из Massachusetts General Hospital в Бостоне определили, что ипсилатеральное поражение надпочечника также служит предиктором более высокой выживаемости: 5-летняя выживаемость у пациентов с ипсилатеральным поражением составила 83%, в то время как ни один пациент с контрлатеральным поражением не прожил пяти лет. По мнению авторов, ипсилатеральное поражение надпочечника может быть результатом лимфогенного метастазирования по забрюшинным лимфатическим протокам, в то время

как контрлатеральное поражение указывает на гематогенное распространение, а значит — на более агрессивное течение заболевания.

— **Какие особенности у пациентов с метастазами в противоположное легкое?**

— У таких пациентов еще до начала лечения важно определить: процесс в противоположном легком — метастатический очаг или это вторая первичная синхронная/метакхронная опухоль легкого? Разделение этих двух групп принципиально для выбора тактики лечения.

Состояние лимфатических узлов средостения служит важным прогностическим фактором.

Группа больных НМРЛ с отдаленными метастазами в противоположное легкое и соседнюю долю — одна из самых перспективных в плане улучшения отдаленных результатов. По данным зарубежной литературы, пятилетняя выживаемость после хирургического лечения у больных с метастазом НМРЛ в противоположное легкое может достигать до 57,0%. Обнадешающие результаты в этой группе связаны, прежде всего, с возможностью радикального хирургического лечения.

В крупнейшем ретроспективном анализе, опубликованном в 2015 г. в журнале Journal of Thoracic Oncology коллективом авторов под руководством Zachary S. Morris, оценены результаты лечения 173 640 пациентов с НМРЛ, из которых у 5161 пациента определялись метастазы в противоположном легком (M1a). Анализ результатов лечения подгруппы пациентов с индексом M1a показал, что 3-летняя выживаемость и медиана продолжительности жизни у таких пациентов были достоверно выше, чем у пациентов с другой локализацией интраторакальных метастазов или с экстракторакальными метастазами (M1b). Однако у больных с размером первичной опухоли более 3 см и поражением медиастинальных лимфоузлов после 3-летнего рубежа показатели выживаемости не отличались от таковых у пациентов с другой локализацией интраторакальных метастазов.

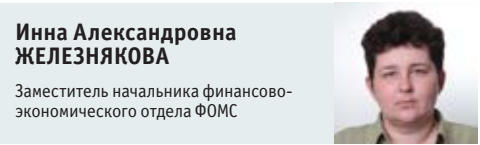
— Как и при других локализациях отдаленных метастазов, наиболее важным прогностическим фактором оказалось состояние регионарных лимфатических узлов, — резюмирует Рябов Андрей Борисович. — При pN0–1 пятилетняя выживаемость составляет 28,0%. При метастатическом поражении лимфоузлов средостения (N2+) выживаемость становится достоверно хуже: по нашим данным, ни один больной не пережил 2 лет.

С учетом результатов, полученных в МНИОИ им. П.А. Герцена, выделены следующие факторы неблагоприятного прогноза: размеры первичной опухоли >3 см, метастазы в регионарных лимфатических узлах, синхронность возникновения метастаза в противоположном легком и диморфная гистологическая структура опухоли. ●

Подготовил **Владислав Бугаёв**

Одноканальное финанси

24 декабря Минздрав России и ФОМС утвердили обновленные методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. Полный текст рекомендаций опубликован на сайте ФОМС. Корреспондент газеты «Онкология сегодня» обсудил ключевые положения этого документа с Инной Александровной Железняковой, заместителем начальника финансово-экономического управления ФОМС.



— **Инна Александровна, если не ошибаюсь, в ходе проводимой реформы это уже не первые методические рекомендации. Как строилась работа на этот раз?**
— Вы правы, это уже четвертый из серии подобных документов, и я призываю отнестись к этому с пониманием. Идет очень непростой проект, который призван многое изменить в отечественном здравоохранении, сделать его более современным и эффективным. Поэтому сразу найти верный путь, основанный на окончательных решениях, которые соответствовали бы и финансовым возможностям государства, и ожиданиям медицинского сообщества, и реальной обстановке в регионах и в итоге принесли бы пользу больным, было практически невозможно. В последних рекомендациях есть моменты, которые принципиально отличают их от предыдущих. Хочется рассказать об этом подробнее.

” **Оплата будет производиться не на основе самого факта применения химиотерапии, а в зависимости от того, какой конкретно препарат применялся.**

В первую очередь необходимо отметить, что новые рекомендации созданы большой рабочей группой, которая была организована согласно приказу Минздрава. В нее вошли главные внештатные специалисты буквально по каждому направлению медицины. Кроме того, при разработке этого документа были учтены многие предложения, поступавшие из медицинских учреждений России по мере реализации проекта, от региональных департаментов здравоохранения, моих коллег из организаций обязательного медицинского страхования (ОМС) и многих других. Благодаря этому нам удалось уйти от многих недостатков, которые были в предыдущих трех версиях методических рекомендаций. В результате нам удалось практически вплотную подойти по духу и основной направленности документа, в частности, к той европейской модели оплаты медицинской помощи, которая существует сейчас в Герма-

нии — одной из стран с наиболее развитой организацией здравоохранения и системой его финансирования. В декабре этого года мы участвовали в международной конференции по экономике здравоохранения, в рамках которой обсудили с немецкими коллегами обновленную версию рекомендаций. Они поддержали нашу стратегию.

— **Что нового появилось в этих рекомендациях?**
— Если ранее речь шла только о стационарном лечении, то теперь документ охватывает практически все направления здравоохранения: амбулаторное звено, дневные стационары, реабилитационную службу и так далее. Если же говорить об оплате стационарного лечения, то здесь хотя и не поменялись сами классификационные критерии, на базе которых клинические случаи относятся к соответствующим клинико-статистическим группам (КСГ), теперь значительно большая роль отводится сопутствующим заболеваниям, осложнениям, специфике диагноза. В результате группировка в КСГ стала более детализированная, точная, учитывающая многие сложности лечения и затраты на него, а следовательно, устанавливающая и более справедливую оплату медицинской помощи. С другой стороны, предлагаемая модель оплаты стала менее жесткой и бюрократической. Например, в предыдущих документах были такие положения, как рекомендуемая структура расходов по каждой КСГ на зарплату, медикаменты и расходные материалы, питание пациента и так далее. В последних рекомендациях этого уже нет. То есть лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ) вправе самостоятельно принимать решение, как расходовать деньги, получаемые за лечение каждого пациента.

— **Как изменится оплата лечения онкологических больных?**
— Подчеркну, что и в предыдущих рекомендациях мы заложили достаточно высокие рекомендованные тарифы по профилю «онкология», в том числе на проведение химиотерапии онкологическим пациентам. Но практика показала, что лечение в результате не улучшилось. Сейчас мы пробуем пойти другим путем. То есть оплата будет производиться не на основе самого факта применения химиотерапии, иначе говоря, не на базе усредненного тарифа, а в зависимости от того, какой конкретно препарат применялся. Ряд региональных онкологических учреждений в тестовом режиме уже попробовали применить у себя такой способ оплаты, и этот опыт показался им полезным и выгодным, что в конце концов положительно отразилось на успешности лечения пациентов. В новых рекомендациях мы «легализовали» этот подход и в 2016 г. планируем внедрить его уже в 10 регионах.

— **А если для лечения необходимы таргетные препараты или моноклональные антитела, которые, как правило, еще более дорогие, чем химиотерапия. Как происходит оплата такого лечения?**
— Если больной получает таргетные препараты в круглосуточном или дневном стационаре, они будут оплачиваться по системе ОМС, и, следовательно, финансирование такого лечения будет включено в оплату на основе КСГ. Однако значительно чаще пациент получает таргетную терапию амбулаторно, и тогда эти лекарства оплачивает не ОМС, а федеральный бюджет по программе дополнительно лекарственного обеспечения (ДЛО).

— **После перехода на одноканальное финансирование (ОФ) медицинские учреждения будут получать деньги в основном из системы ОМС, а регионам уже нельзя будет поддерживать дотациями свое здравоохранение?**
— Конечно, им это не запретят. Но если раньше поддержка регионального здравоохранения была обязанностью региона, то теперь это рассматривается как право, дополнительная возможность. К сожалению, должна отметить, что в 2014–2015 гг. все меньше регионов доплачивают на лечение своих пациентов. Во многом в этом виноват эконо-

” **Мы заложили достаточно высокие рекомендованные тарифы по профилю «ОНКОЛОГИЯ».**

мический кризис. Да и вообще, если бы не он, то лечебным заведениям было бы намного легче выживать в условиях проводимых нами преобразований. Но, с другой стороны, я убеждена, что если бы мы не начали реформировать систему еще пять лет назад, то положение медицинских учреждений было бы сейчас еще хуже. Строго говоря, ОФ пока остается частично одноканальным, и этот принцип продолжает действовать и в наших последних методических рекомендациях. Вернемся к ситуации в онкологии. В прошлом году список медицинских услуг, относящихся к высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), разделили на два перечня. Первый перечень, включающий 459 методов, без какого-либо дополнительного дотирования «погрузили» в систему ОМС, а в этом году

словарь

- Базовая ставка** — средний объем финансового обеспечения медицинской помощи в расчете на одного пролеченного пациента, определенный исходя из нормативов объемов медицинской помощи и нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи, установленных территориальной программой государственных гарантий, с учетом других параметров, предусмотренных настоящими рекомендациями (средняя стоимость законченного случая лечения).
- Коэффициент относительной затратоемкости** — устанавливаемый настоящими рекомендациями коэффициент затратоемкости клинико-статистической группы заболеваний или клинико-профильной группы заболеваний, отражающий отношение ее затратоемкости к базовой ставке.
- Коэффициент дифференциации** — устанавливаемый на федеральном уровне коэффициент, отражающий более высокий уровень заработной платы и индекса бюджетных расходов для отдельных территорий, используемый в расчетах в том случае, если для территории субъекта Российской Федерации установлено несколько коэффициентов дифференциации.
- Поправочные коэффициенты** — устанавливаемые на территориальном уровне: управленческий коэффициент, коэффициент уровня (подуровня) оказания медицинской помощи, коэффициент сложности лечения пациентов.
- Управленческий коэффициент** — устанавливаемый на территориальном уровне коэффициент, позволяющий корректировать тариф клинико-статистической группы с целью управления структурой госпитализаций и (или) учета региональных особенностей оказания медицинской помощи по конкретной клинико-статистической группе.
- Коэффициент уровня оказания медицинской помощи** — устанавливаемый на территориальном уровне коэффициент, позволяющий учесть различия в размерах расходов в зависимости от уровня оказания медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара.
- Коэффициент подуровня оказания медицинской помощи** — устанавливаемый на территориальном уровне коэффициент, позволяющий учесть различия в размерах расходов медицинских организаций, относящихся к одному уровню оказания медицинской помощи, обусловленные объективными причинами и рассчитанный в соответствии с установленными правилами.
- Коэффициент сложности лечения пациентов** — устанавливаемый на территориальном уровне коэффициент, устанавливаемый в отдельных случаях в связи со сложностью лечения пациента и учитывающий более высокий уровень затрат на оказание медицинской помощи.

роование: итоги 2015 года

в него добавили еще 54 метода ВМП. Что же касается второго перечня, то он продолжит финансироваться из федерального бюджета и бюджетов субъектов. Как раз к нему и относятся случаи наиболее сложного стационарного лечения онкологических заболеваний.

— **Нетрудно догадаться, что как раз это нововведение и вызвало наибольшую критику со стороны специалистов-онкологов...**

— И все же должна возразить, что во многих случаях операции, которые теперь оплачиваются по системе ОМС, а не по квотам на ВМП, являются относительно несложными вмешательствами. Например, резекция щитовидной железы в случае злокачественного новообразования теперь будет оплачиваться через систему ОМС, однако тиреоидэктомия — более трудоемкая и сложная операция — останется в рамках ВМП, оплачиваемой за счет бюджетных средств.

Как я уже сказала, онкологические больные продолжают получать дорогостоящие лекарства по линии ДЛО, и этот финансовый поток не включен в ОФ, существует отдельно от него и от системы ОМС. За счет ОМС осуществляется обеспечение пациентов препаратами, включенными в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) при оказании медицинской помощи в стационарах и в условиях дневного стационара.

— **Сколько регионов сейчас перешли на оплату медицинской помощи на основе КСГ?**

— По состоянию на конец 2015 г. подобная модель уже применяется в 63 регионах, но пока часть регионов не для всех ЛПУ ввели это новшество. Есть регионы, где оплата на основе КСГ только начала применяться. Примерно в четверти субъектов федерации проект еще не стартовал. Хочу подчеркнуть, что переход на оплату по КСГ — процесс нелегкий. Но мы не оказываем давления на регионы, не нагружаем их жесткими директивами. Наоборот, мы тесно сотрудничаем при переходе на новые механизмы, объясняем, советуемся и помогаем перейти на новую систему в добровольном порядке. Например, сейчас мы готовим к переводу на систему оплаты по КСГ большой и по-своему очень непростой в плане этих нововведений регион — Московскую область. В 2016 г. эта работа будет завершена. В 2017 г. на новую систему оплаты планируют перейти Москва и Санкт-Петербург. В 2015 г. одним из крупных регионов, перешедшим на оплату по новой модели, стала Свердловская область. Мы надеемся, что в течение ближайших двух-трех лет модель КСГ заработает в российском здравоохранении повсеместно.

— **Расскажите, пожалуйста, подробнее о том, что такое КСГ на примере онкологических заболеваний.**

— После целой серии обновлений модели КСГ в ней сейчас уже 308 отдельных клинко-статистических групп (разделенных по нозологическому принципу), которые охватывают различные случаи лечения больного в круглосуточном стационаре, и 118 групп — в дневном, причем вся эта совокупность подразделена на 36 профилей. Профиль №19 называется «онкология», есть еще профиль №8 — «детская онкология». Пока «взрослая онкология» включает 28 КСГ. Само понятие КСГ означает сортировку законченных случаев лечения заболеваний одной нозологии и примерно

одной и той же затратности в группу, которая оплачивается одинаково и где лечение выполняется в рамках одного и того же профиля.

— **Сколько же будет стоить лечение пациента с опухолью мочевого пузыря, которому выполняется частичная резекция, и другого больного, которому требуется субтотальная или цистэктомия, и нужна еще пластическая операция?**

— В обоих случаях за основу берется сумма около 20 тыс. руб. — такова сегодня базовая ставка для законченного случая лечения любого заболевания в условиях стационара. Первый случай, который Вы описали, относится к КСГ №120, где такая сумма умножается на коэффициент относительной затратоемкости, равный 1,8. Что же касается случая более сложного лечения, то оно будет оплачено как принадлежащее к КСГ №121. К ней относятся точно те же онкоурологические заболевания, что и входящие в уже знакомую нам группу №120. Но теперь они обозначены как более сложные (уровень 2), и для них коэффициент возрастает до значения 2,46. Следовательно, за эти случаи лечения ФОМС заплатит больнице примерно 36 и 50 тыс. руб. соответственно. И подчеркну, что в онкологических КСГ, по сравнению с другими профилями, коэффициенты затратоемкости самые высокие, в среднем от 2 до 4 единиц.

— **И эта базовая ставка одинакова, скажем, для московской онкологической клиники и больницы в далеком таежном крае, где и зарплаты врачей, и транспортные расходы, и другие цены значительно отличаются?**

— Это неверно. Для Чукотки, например, применяется коэффициент дифференциации, за счет которого базовая ставка будет в три раза выше, чем, допустим, в Смоленской области. Но кроме тех двух коэффициентов, о которых я вам рассказывала и которые определяются на федеральном уровне, предусмотрены еще и три других коэффициента. А вот их могут устанавливать на местах тарифные комиссии, в которых участвуют региональные ФОМС и областные департаменты здравоохранения. Так называемый управленческий коэффициент установлен для стимулирования медицинских организаций к внедрению кон-

” Мы надеемся, что в течение ближайших двух-трех лет модель КСГ заработает в российском здравоохранении повсеместно.

курентных методов хирургического лечения, ресурсосберегающих технологий, в том числе в дневных стационарах. Когда в регионе только начинают осваивать какие-то новые методы лечения, например сложные и технологичные оперативные вмешательства, их стоимость выше по сравнению с регионами, где такие вмешательства уже поставлены на поток. В таком случае региональная тарифная комиссия может установить для конкретной КСГ управленческий коэффициент, но не более чем 1,4. Есть еще коэффициент уровня оказания стационарной медицинской

помощи (максимальное значение 1,7); он отражает разницу в затратах на ее оказание с учетом того, на каком из трех уровней системы здравоохранения лечится больной. Наконец, коэффициент сложности курации пациента учитывает более дорогое лечение детей младшего возраста и пациентов старше 75 лет, больных с осложнениями и сопутствующими заболеваниями, а также случаи, когда нужно развернуть индивидуальный пост по медицинским показаниям и многие другие ситуации. Таким образом, в проводимой нами централизации регулирования тарифной политики мы оставили «системы настройки» для регионов, благодаря которым они смогут самостоятельно регулировать стоимость различных КСГ для каждого ЛПУ.

— **В профиле КСГ по онкологии не хватает ряда групп: так, не выделены отдельно опухоли нервной ткани, саркомы и так далее.**

— Вы правы, в онкологическом профиле отсутствует группа «опухоли нервной ткани». Но она вошла в профиль «нейрохирургия». То же могло произойти и с рядом других нозологий, где онкологическая специфика, хотя и присутствует, но может быть относительно невелика. При этом трудоемкость оперативных вмешательств такая же, как при лечении больных, не страдающих онкологической патологией.

— **Каким образом в рамках модели КСГ будет оплачиваться весьма дорогая диагностика для онкологических больных, например, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)?**

— Эти услуги медицинской помощи не оплачиваются отдельно, они уже включены в тариф за данный случай лечения в соответствии с КСГ, к которой он принадлежит. Такая практика соответствует европейской модели, которую мы взяли за основу при проведении нашей реформы. Это продуманный и обоснованный способ оплаты. Большой опыт европейских стран показал, что если пойти другим путем и оплачивать каждое применение дорогих диагностических методов дополнительно к тарифу за КСГ, то даже у самых законопослушных учреждений возникает соблазн гипердиагностики, чтобы получить за лечение больного больше денег. Но примечательно, что самый дорогостоящий и сложный метод лучевой диагностики — я говорю о позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) — в ряде стран все же оплачивается отдельно, в том числе и для онкологических больных. В ближайшем будущем мы возможно тоже реализуем подобный подход.

— **А как ФОМС будет оплачивать лечение незаконченных случаев лечения?**

— Эта большая и сложная тема, которую мы сможем обсудить в нашей следующей беседе. Скажу лишь, что в новой модели финансирования мы предусмотрели специальные порядки оплаты не только прерванных и в том числе сверхкоротких случаев лечения, но и перевода пациента из одного структурного подразделения в другое в рамках одной медицинской организации либо между разными учреждениями. Мы, конечно, предвидим, что у новых методов финансирования, которые мы сегодня обсудили, могут быть некоторые недоработки. Но ведь мы делаем только первые шаги на этом пути, и мы готовы совершенствовать новую систему. Однако для этого необходимо накопить определенный опыт работы.

справка

ТРЕХУРОВНЕВАЯ СИСТЕМА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Размер и структура тарифа на оплату медицинской помощи устанавливаются дифференцированно для групп медицинских организаций и (или) структурных подразделений медицинских организаций:

1) оказывающих населению первичную медико-санитарную помощь, в том числе первичную специализированную медико-санитарную помощь, а также специализированную медицинскую помощь в пределах муниципального района, внутригородского района;

2) оказывающих населению первичную медико-санитарную помощь, в том числе первичную специализированную медико-санитарную помощь, а также специализированную медицинскую помощь в пределах нескольких муниципальных районов и в городских округах, в том числе в городских округах с внутригородским делением;

3) оказывающих населению первичную медико-санитарную помощь, в том числе первичную специализированную медико-санитарную помощь, а также специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь в пределах субъекта Российской Федерации, а также в пределах нескольких субъектов Российской Федерации.

Источник: Приказ Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 18 ноября 2014 г. №200 «Об установлении Требований к структуре и содержанию тарифного соглашения», Раздел 3.

— **Но ведь уже есть регионы, которые хотя бы немного, но уже поработали по новой модели. Какие там результаты?**

— Предварительные результаты применения модели КСГ свидетельствуют о ее эффективности, в первую очередь в части повышения интенсивности работы стационара. Я говорю о снижении средней длительности случая госпитализации и об увеличении еще двух соответствующих показателей работы, то есть занятости и оборота койки. Также уже очевидно, что дифференциация оплаты медицинской помощи в зависимости от затратоемкости различных КСГ способствовала повышению доли сложных случаев лечения в структуре оказания медицинской помощи, в том числе оперативных вмешательств. Первый опыт показывает, что мы не только смогли заинтересовать больницы брать на себя более сложных пациентов, но и начали привлекать коммерческие медицинские учреждения.

— **Как Вы прокомментируете ситуацию с некоторыми федеральными центрами, когда за год работы в рамках ОФ регионы задолжали десятки миллионов медицинским учреждениям? Как избежать этого в 2016 г.?**

— Чтобы избежать повторения подобных ситуаций с задолженностью по оплате медицинских услуг, необходимо действовать строго в рамках действующего законодательства и договорных отношений, в которых строго оговорены объемы медицинской помощи, по которым гарантирована оплата. ●

Подготовил **Александр Рябов**

Материал подготовлен при поддержке компании «Янссен»



Рак предстательной железы — социально значимое заболевание

По статистике у каждого седьмого мужчины в течение жизни будет диагностирован рак предстательной железы.

Как сообщает American Cancer Society, в 2015 году в США ожидается более 220 тыс. новых случаев рака предстательной железы (РПЖ) и более 27 тыс. летальных исходов от этого заболевания. Это значит, что каждые 2,5 минуты

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗНО МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ В 2013 Г.

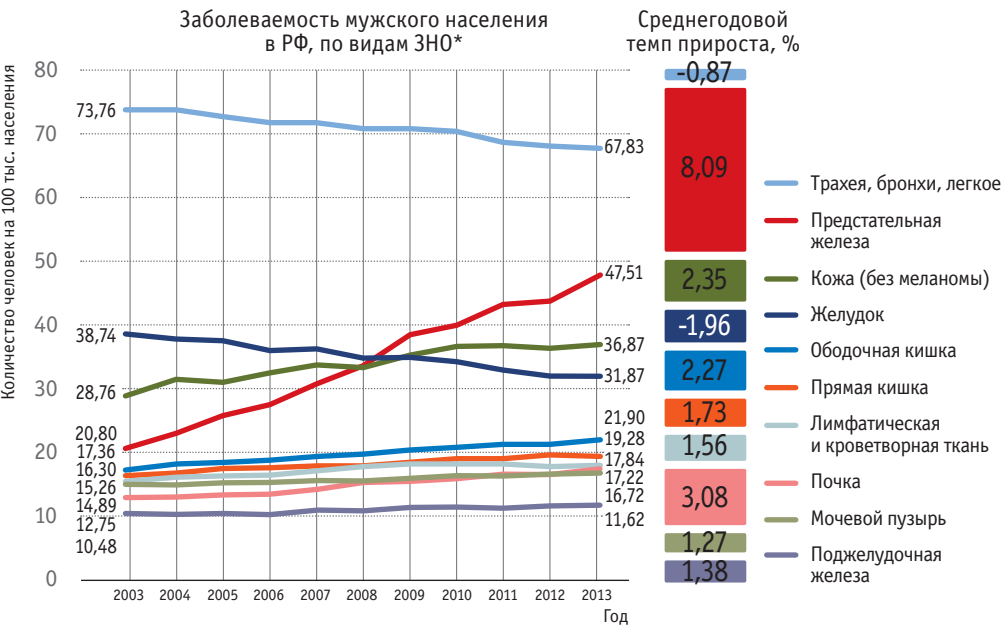


*В структуре заболеваемости ЗНО у мужчин в возрастной группе 60 лет и старше доля РПЖ увеличивается до 16,8%.

Источник: Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Москва 2015 г.

одному мужчине ставят диагноз РПЖ, и каждые 19 минут от этого заболевания умирает один человек. Ввиду отсутствия отлаженных канцер-регистров, мы не имеем полного представления об истинной распространенности РПЖ в России. Однако с уверенностью можно сказать — рак простаты занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости среди мужского населения в России и в мире.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗНО МУЖСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЗА ПЕРИОД 2003 — 2013 ГГ. (В АБСОЛЮТНЫХ ЦИФРАХ).

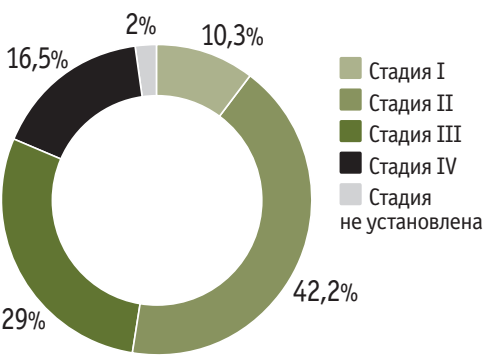


*Злокачественные новообразования

Источник: МНИОИ им. П.А. Герцена; Министерство здравоохранения РФ; анализ рабочей группы

За последние 10 лет в России в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин отмечается тенденция незначительного увеличения частоты ЗНО мочевыделительной системы, поджелудочной железы, кожи, колоректального рака и онкогематологической патологии. При этом заметно снизилась заболеваемость раком желудка, трахеи, бронхов и легкого, хотя в структуре смертности эти нозологии по-прежнему занимают лидирующие позиции. Особое внимание обращает на себя аномальный рост заболеваемости РПЖ, которая за последнее десятилетие выросла более чем в два раза. В 2014 г. выявлено более 36 тыс. новых случаев заболевания, иначе говоря — ежедневно порядка 100 мужчин получают диагноз РПЖ.

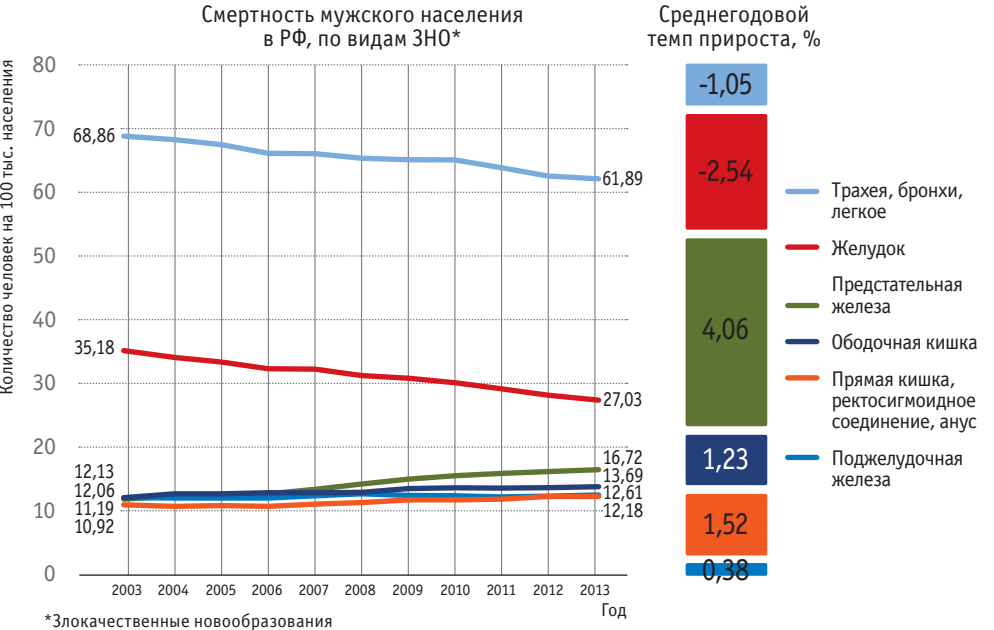
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПО СТАДИЯМ ЗАБОЛЕВАНИЯ РПЖ НА МОМЕНТ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА.



Источник: Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Москва 2015 г.

Хотя до сих пор нет единой общепризнанной программы скрининга РПЖ, а существующие модели регулярно пересматриваются с точки зрения клинической и экономической эффективности, большинство случаев РПЖ можно выявить на ранней стадии заболевания. Однако в России на момент диагностики у 45,5% пациентов отмечаются распространенные формы РПЖ. В 2014 году IV стадия

ЗА 10 ЛЕТ СМЕРТНОСТЬ ОТ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫРОСЛА В ПОЛТОРА РАЗА.



*Злокачественные новообразования

Источник: МНИОИ им. П.А. Герцена; Министерство здравоохранения РФ; анализ рабочей группы

Риск развития рака простаты у мужчин на 35% выше риска развития рака молочной железы у женщин.

Prostate Cancer Foundation, США

заболевания исходно была выявлена у 16,5% пациентов (> 6000 случаев).

Согласно базе данных SEER (National Cancer Institute, США) пятилетняя выживаемость у больных с локализованной и местно-распространенными формами РПЖ приближается к 100%, тогда как у больных распространенными стадиями заболевания 5-летняя выживаемость составляет только 28%. В России пока нет доступных данных о 5-летней выживаемости онкологических больных.

По разным данным, порядка 40% пациентов относятся к группе высокого риска, и даже при выявлении заболевания на ранней стадии в этой группе рано или поздно развивается метастатический (мРПЖ) и/или кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ). И если на ранних стадиях заболевания у большей части пациентов возможно добиться излечения с помощью радикальной простатэктомии (РПЭ), дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), брахи-/криотерапии, методики HIFU. То при развитии метастатической болезни и КРРПЖ основная цель лечения — увеличение продолжительности и качества жизни.

За период 2003–2013 гг. в России отмечено увеличение смертности от РПЖ на 31,8%.

СТРУКТУРА СМЕРТНОСТИ ОТ ЗНО СРЕДИ МУЖЧИН В РОССИИ В 2013 Г.

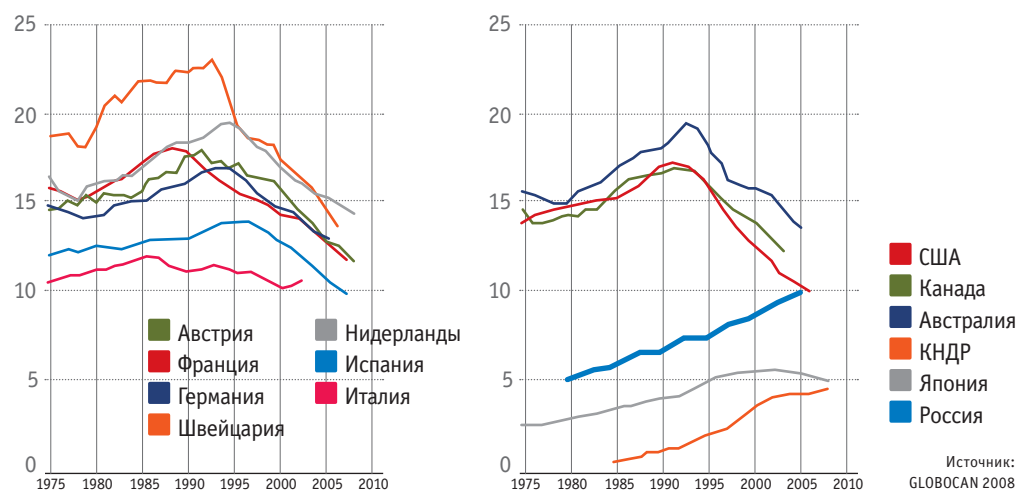


*После 70 лет у мужчин в структуре смертности лидируют опухоли трахеи, бронхов, легкого (23,5%), желудка (12,5%), предстательной железы (12,4%), ободочной кишки (8,2%).

Источник: Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Москва 2015 г.

Несмотря на то что за последние 20 лет возможности лекарственной терапии мРПЖ и КРРПЖ существенно возросли, а риск смерти от РПЖ относительно невелик, и в 2013 г. он составил 1,3% (для сравнения, риск умереть от ЗНО трахеи, бронхов легкого или желудка для мужчин составил 5,7% и 2,4% соответственно).

РПЖ — ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ В РАЗНЫХ СТРАНАХ (ВОЗРАСТНОЙ СТАНДАРТ НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ)



Высокие показатели заболеваемости и смертности при РПЖ подчеркивают необходимость увеличения государственного финансирования как для программ ранней диагностики, так и для лечения поздних стадий заболевания.

но), показатель смертности от РПЖ в России по-прежнему продолжает расти. Так, за период 2003–2013 гг. на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (-11,3%) от всех ЗНО среди мужчин отмечено увеличение смертности от РПЖ на 31,8%.

Резюмируя вышесказанное, РПЖ занимает 2-е место по заболеваемости среди мужского населения, 3-е место по смертности; за последние 10 лет заболеваемость и смертность увеличились в 2 и 1,5 раза соответственно. При этом затраты на лекарственное обеспечение больных МРПЖ и КРРПЖ гораздо ниже, чем, например, для больных раком почки или молочной железы. За период 2012–2014 гг. на таргетные препараты для лечения рака почки государство потратило почти 5 млрд. руб.

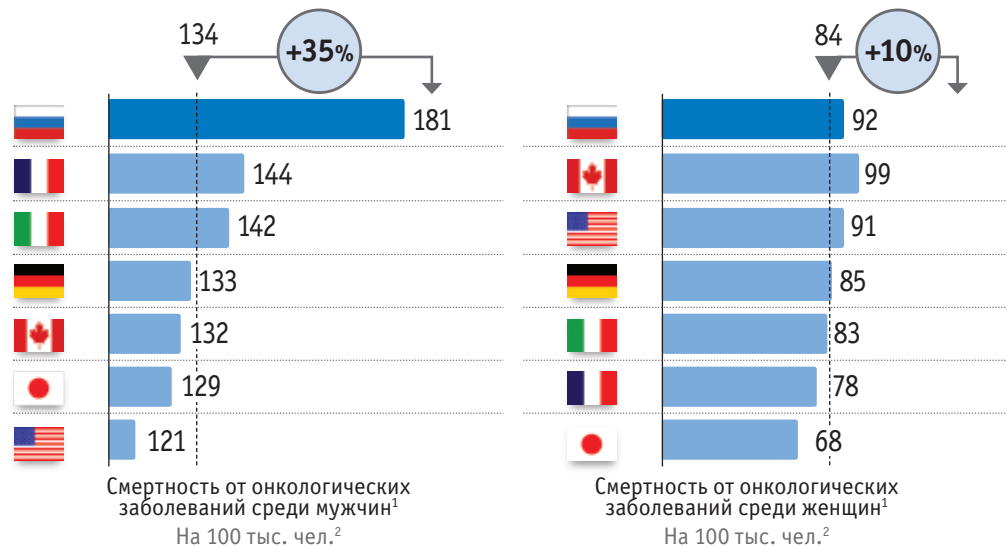
Уровень смертности от ЗНО среди мужчин в России на 35% выше по сравнению с другими странами. Тогда как для женщин эта разница составляет только 10%. За период 2012–2014 гг. затраты на один только трастузумаб для лечения HER2-положительного РМЖ в России составили более 9 млрд. руб., что в 9 раз больше, чем на лечение РПЖ. Однако в 2015 г. в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) был включен только один препарат для лечения МРПЖ и КРРПЖ — абиратерон.

Опираясь на высокие показатели заболеваемости и смертности, можно с уверенностью сказать, что рак предстательной железы — социально значимое заболевание и требует серьезного увеличения экономических государственных затрат, в первую очередь на программы скрининга и ранней диагностики. Принимая во внимание высокий процент пер-

вичной диагностики поздних стадий и смертности, необходим также более рациональный подход к лекарственному обеспечению противоопухолевыми препаратами для лечения метастатических форм РПЖ. Необходима своевременная и эффективная маршрутизация пациентов на этапах оказания медицинской

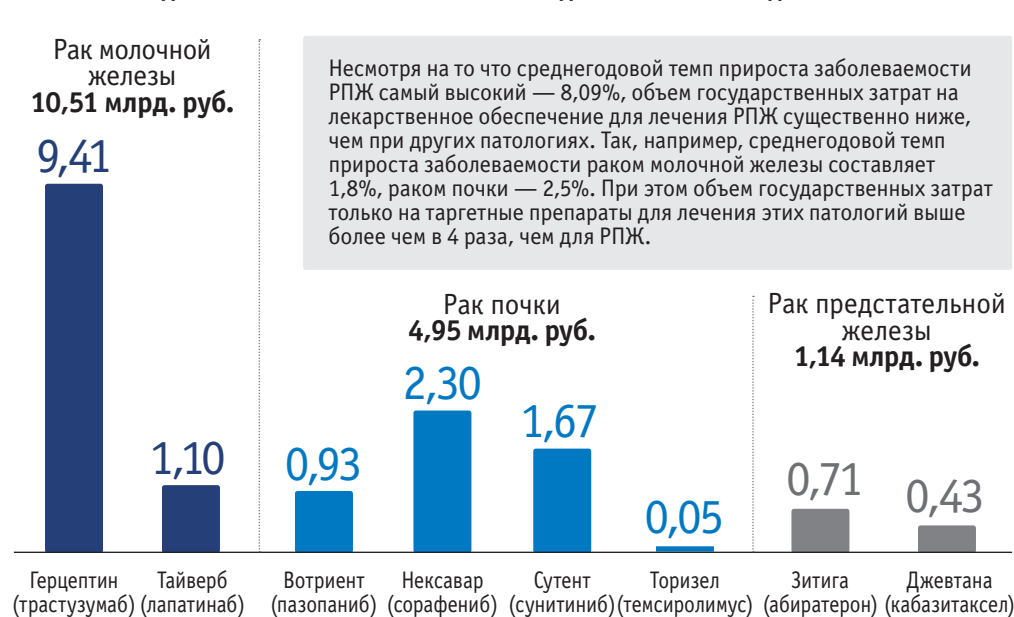
помощи. Например, в Республике Татарстан, в которой существует программа скрининга РПЖ и действует одна из самых эффективных схем маршрутизации онкологических пациентов, удалось существенно повысить показатели раннего выявления РПЖ и снизить однодневную летальность.

РАЗНИЦА МЕЖДУ УРОВНЕМ СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА В РОССИИ И РАЗВИТЫХ СТРАНАХ ДЛЯ МУЖЧИН БОЛЕЕ ЧЕМ В ТРИ РАЗА ВЫШЕ, ЧЕМ ДЛЯ ЖЕНЩИН.



Объем бюджетных ассигнований для реализации государственной программы РФ «Развитие здравоохранения» составит 26 триллионов рублей.

ЗАТРАТЫ ГОСУДАРСТВА НА ТЕРАПИЮ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РАКА ЗА ПЕРИОД С 2012 ПО 2014 ГГ.



В Постановлении Правительства РФ от 15.04.2014 №294 указаны основные целевые показатели онкологической помощи, которые должны быть достигнуты к 2020 г., в том числе и снижение смертности от новообразований (включая ЗНО) с 201,13 до 190 случаев на 100 тыс. населения. С этой целью утверждена государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения», которая проходит в два этапа: I этап — 2013–2015 гг. и II этап — 2016–2020 гг. Объем бюджетных ассигнований для реализации программы составит более 26 триллионов (26 620 873 019,5 тыс.) рублей.

Подготовила Дарья Решетник

Материал подготовлен при поддержке компании «Янссен»



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

Прием бета-блокаторов улучшает выживаемость при раке яичников

Исследователи из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона (Хьюстон, Техас, США) обнаружили, что прием неселективных бета-блокаторов, возможно, улучшает выживаемость пациенток с эпителиальным раком яичников. Данные многоцентрового ретроспективного исследования были опубликованы в августе 2015 г. в журнале Cancer.

В исследовании приняли участие 1425 женщин с эпителиальным раком яичников, получавших противоопухолевое лечение в период с 2000 по 2010 гг. Согласно данным анамнеза, 269 пациенток по кардиологическим показаниям (в основном для лечения артериальной гипертензии (АГ)) получали бета-блокаторы: селективные блокаторы бета-1-адренорецепторов — 71,7% (n = 193), неселективные бета-адреноблокаторы — 28,3% (n = 76).

Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе пациенток, принимавших бета-блокаторы, составила 47,8 vs 42,0 мес у тех, кто не получал препараты этой группы (p = 0,04). Однако при дальнейшем анализе было выявлено, что на выживаемость влиял лишь прием неселективных бета-блокаторов: среди пациенток, получавших эти препараты, ОВ оказалась более чем в два раза выше (94,9 vs 42,0 мес, p < 0,001). Прием же селективных бета-блокаторов на выживаемость

не влиял (ОВ — 38,0 мес для принимавших селективные препараты vs 42,0 мес для пациенток, вообще не получавших бета-блокаторы; p = 0,2). Однако в группу, не получавшую бета-блокаторы, входили как пациентки с АГ, так и без нее, в то время как в группу, получавшую терапию бета-блокаторами, преимущественно входили пациентки, страдавшие АГ. При дальнейшем анализе оказалось, что среди пациенток, не получавших бета-блокаторов и имевших АГ, медиана ОВ была на 14 мес меньше, чем в подгруппе без АГ, не получавшей бета-блокаторы (34,2 vs 47,9 мес соответственно). При сравнении с пациентками, имевшими АГ и не получавшими бета-блокаторы, статистически значимые различия в ОВ были (p < 0,01) получены как у больных, получавших неселективные (медиана ОВ — 90 мес), так и селективные бета-блокаторы (медиана ОВ — 38,2 мес), хотя магнитуда различий при использовании последних была очевидно меньше.

Блокаторы адренергических рецепторов получили широкое распространение в мире для ведения больных с АГ. Блокируя адренергические рецепторы, экспрессированные на кардиомиоцитах и миоцитах сосудов, препараты этой группы ослабляют воздействие симпатической инервации на сердечно-сосудистую систему, конкурируя за рецепторную связь с катехола-

минами (адреналин, норадреналин, дофамин). Выделяют селективные (например, атенолол) и неселективные (анаприлин) бета-блокаторы. Первые блокируют преимущественно бета-1-рецепторы, вторые оказывают неселективное действие и блокируют бета-1- и бета-2-рецепторы.

В исследованиях in vitro обнаружено, что клетки эпителиального рака яичников экспрессируют адренорецепторы, при этом преимущественно бета-2- и бета-3-варианты, что, возможно, объясняет более значимое воздействие неселективных бета-блокаторов на ОВ в рамках цитируемого исследования.

Потенциально, гормоны стресса — катехоламины (но не глюкокортикоиды) — могут стимулировать опухолевый рост аденокарциномы яичников посредством нескольких механизмов. При одном из них катехоламины могут связываться с бета-адренорецепторами, позволяя опухолевым клеткам избегать апоптоза и приобретать резистентность к лекарственной терапии. Другой механизм связан с активацией катехоламинами процессов ангиогенеза через повышение экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММР), что увеличивает инвазивный и метастатический потенциал рака яичников. И, наконец, катехоламины повышают уровень фактора роста

эндотелия сосудов (VEGF). Хорошо известно, что опухолевые клетки рака яичников отличаются гиперэкспрессией рецепторов к этому лиганду, а повышение уровня VEGF связано с III-IV стадиями заболевания и худшей выживаемостью больных раком яичников. Таким образом, худшая выживаемость пациенток, при сочетании рака яичников с АГ, может являться свидетельством того, что катехоламины оказывают стимулирующее воздействие на рост опухоли. В свою очередь, прием бета-блокаторов, особенно неселективных, может негативно влиять сразу на несколько ключевых молекулярных механизмов катехоламин-опосредованного опухолевого роста.

К сожалению, исследование носило ретроспективный характер, что не позволяет напрямую адаптировать его результаты для рутинной клинической практики. Для окончательного подтверждения эффективности неселективных бета-блокаторов при раке яичников необходимы проспективные рандомизированные клинические исследования. Но, несмотря на ограниченные исследования, для некоторых онкологов доказательства эффективности уже сейчас могут показаться достаточно убедительными, и, вероятно, вскоре мы узнаем о попытках применения этих препаратов вне рамок зарегистрированных показаний. ●

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



Выход есть

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

Зверолимус входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов²

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. АФИНИТОР®/АФИНИТОР®. Лекарственная форма. Зверолимус. Таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. **Показания.** Распространенный или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии. Распространенные или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы. Гормональнозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе, в комбинации с ингибитором ароматазы, после предшествующей эндокринной терапии. Сублекарственные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. Ангмиемическая почка, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства. **Способ применения и дозы.** Препарат Афинитор® следует принимать внутрь, один раз в день, ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) натощак или после приема небольшого количества пищи. Распространенный или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии; распространенные или метастатические нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы; гормональнозависимый распространенный рак молочной железы (РМЖ), ангиоматозная почка (АМП) почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства; у пациентов с туберозным склерозом (ТС). Препарат принимают по 10 мг один раз в сутки ежедневно. Сублекарственные гигантоклеточные астроцитомы (СГА), ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. Рекомендуемая начальная доза зависит от площади поверхности тела пациента (ППТ). ППТ от 0,5 м² до 1,2 м² рекомендуемая доза – 2,5 мг. ППТ от 1,3 м² до 2,1 м² – 5 мг. ППТ ≥ 2,2 м² – 7,5 мг. Концентрацию зверолимуса в крови следует оценить приблизительно через 2 недели после начала лечения или в случае совместного назначения с ингибиторами изофермента СYP3A4 и ингибиторами Р-гликопротеина (Р-ТП-ингибиторами), так же в случае изменений функции печени. Минимальная терапевтическая концентрация препарата в крови должна находиться в диапазоне 3–15 нг/мл. Необходимы перерывы в приеме препарата (сброс коррекции дозы зверолимуса при одновременном приеме с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 и Р-гликопротеина (Р-ТП-ингибиторами), а также мощными индукторами СYP3A4, вследствие возможности развития побочных эффектов (неинфекционного пневмонита, стоматита, негематологической токсичности). Печеночная недостаточность. При раке почки, НЭО, РМЖ, АМП почки, ассоциированной с ТС, рекомендуемая доза составляет 7,5 мг в день у больных с нарушением функции печени класса А по классификации Чайлд-Пью; 2,5 мг в день – нарушение функции печени класса В по классификации Чайлд-Пью; прием не рекомендован у больных с нарушением функции печени класса С; в случаях когда возможная польза превышает риск, возможен прием зверолимуса в максимальной дозе 2,5 мг в день. При СГА пациенты в возрасте < 18 лет: не рекомендовано. Пациенты в возрасте ≥ 18 лет: нарушение функции печени класса А: рекомендуемая доза 75% от дозы, рассчитанной по площади поверхности тела. При нарушении функции печени класса В: рекомендуемая доза 25% от дозы, рассчитанной по площади поверхности тела. У больных с СГА с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к зверолимусу, другим производным диаминимидов или любому из вспомогательных компонентов препарата. Нарушение функции печени класса А, В, С по классификации Чайлд-Пью у больных с СГА в возрасте от 3-х до 18 лет класса С при той же патологии у пациентов старше 18 лет. Беременность и период кормления грудью. Возраст до 3-х лет (сублекарственные гигантоклеточные астроцитомы) до 18 лет (по остальным показаниям). Следует избегать одновременного применения зверолимуса с мощными индукторами изофермента СYP3A4 или ингибиторами Р-гликопротеина (Р-ТП-ингибиторами). При применении препарата Афинитор® отмечались случаи развития неинфекционного пневмонита (включая интерстициальную болезнь легких) иногда тяжелого течения, редко со смертельным исходом. Неинфекционный пневмонит следует заподозрить при развитии несpezifических проявлений (лихорадка, плеврогенный выпот, кашель или одышка) и при исключении с помощью соответствующих диагностических исследований инфекционной, опухолевой и других причин таких проявлений. При проведении дифференциальной диагностики неинфекционного пневмонита следует исключить пневмоцистную пневмонию. В зависимости от выраженности симптомов пневмонита может потребоваться временная приостановка или прекращение терапии препаратом Афинитор®. Для купирования симптомов возможно применение глюкокортикостероидов. У пациентов, получающих с целью лечения неинфекционного пневмонита глюкокортикостероидные препараты, следует рассмотреть возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии. Лечение препаратом может быть возобновлено в дозе на 50 % ниже исходной. Так как Афинитор® обладает иммуносупрессивной активностью на фоне приема возможно возникновение местных или системных бактериальных, грибковых, вирусных инфекций (в т. ч. пневмонии, аспергиллеза или кандидоза, реактивации гепатита В, пневмоцистной пневмонии) в некоторых случаях тяжелого течения, иногда со смертельным исходом. Пациентам с инфекциями перед назначением препарата Афинитор® следует провести надлежащее лечение. Следует проявлять осторожность в отношении симптомов инфекции на фоне приема препарата Афинитор®, При установлении диагноза глубокого микоза необходимо прервать лечение препаратом Афинитор® и назначить соответствующее лечение. При одновременном применении глюкокортикостероидных препаратов и других иммуносупрессантов следует рассматривать возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии. Возможно развитие реакций гиперчувствительности к зверолимусу. Ангмиемический отек у пациентов, получающих одновременную терапию ингибиторами АТФ может возрастать риск развития ангионевротического отека (отека слизистой верхних дыхательных путей или языка) сбое нарушения проводимости дыхательных путей). При появлении отека и/или отека слизистой оболочки ротовой полости, стоматита рекомендуется местную терапию, однако следует избегать применения средств для полоскания полости рта, содержащих спирт, перекись водорода, йод и производные щелочи, также может потребоваться изменение дозы препарата Афинитор®, временная приостановка или прекращение терапии. Возобновление терапии препаратом Афинитор® возможно в прежней или сниженной дозе. Отмечались случаи развития печеночной недостаточности (некоторые с фатальным исходом) на фоне лечения препаратом Афинитор®, До начала и в процессе терапии необходим периодический контроль показателей функции почек, концентрации глюкозы, концентрации холестерина и триглицеридов, содержания форменных элементов крови. Следует избегать применения живых вакцин и тесного контакта с лицами, вакцинированными живыми вакцинами. Женщины детородного возраста необходимо применять высокоспецифичные методы контрацепции во время терапии препаратом Афинитор® и как минимум в течение 2-х месяцев после завершения терапии. Мужчины не следует прекращать попытки зачатия ребенка в связи с приемом препарата Афинитор®, Терапия препаратом Афинитор® может отрицательно сказаться на фертильности мужчин и женщин. У женщин на фоне применения препарата Афинитор® отмечались случаи нарушения менструального цикла, вторичной amenoree и дисбаланса потенцирующего гормона (ПТГ) / паратгормон-подобного гормона (ПТГ-П) в плазме крови. **Взаимодействие.** Не применять с сильными ингибиторами изофермента СYP3A4 или ингибиторами Р-ТП (в т. ч., кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, телитромиксом). С осторожностью назначать одновременно с ингибиторами изофермента СYP3A4 или Р-ТП средней активности (в т. ч., эритромицином, верапамилом, дилтиазолом, флуконазолом, циклоспорином, зилтраваром, фосампреновиром, апрепитантом), при одновременном применении с данными препаратами требуется снижение дозы препарата Афинитор®, Не назначать одновременно с

сильными индукторами изофермента СYP3A4 или Р-ТП (в т. ч., рифампицином, грейфутином), карбамазепином, фенобарбиталом, феноксином, эфавиренсом, невирапином, дексаметазоном, преднизолоном, преднизолоном, со зверолимусом предельно ограничен. При необходимости применения препарата Афинитор® совместно с мощными индукторами изофермента СYP3A4 или индукторами Р-ТП дозу препарата следует увеличить. Следует избегать одновременного применения зверолимуса с грейфутином, грейфутиновым соком, плодами карамболы (тропической звезды), горькими апельсинами и другими продуктами, влияющими на активность цитохрома Р450 и Р-ТП. Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Афинитор® и субстрата СYP3A4 для перорального применения с сильными индукторами изофермента СYP3A4. **Побочные действия.** При раке почки, НЭО, РМЖ, СГА, ассоциированной с ТС: инфекции, анемия, снижение аппетита, повышение концентрации глюкозы, гиперхолестеринемия, изменение вкусовых ощущений, головная боль, пневмонит, носовые кровотечения, стоматит, диарея, тошнота, кожная сыпь, сухость кожи, зуд, повышение утомляемости, периферические отеки, астения, снижение массы тела. **Частота ≥ 1 до < 10 %:** тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфопения, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гиподостатизация, сахарный диабет, гипоталамическая дегенерация, бессонница, повышение АД, гипертония, кашель, одышка, рвота, сухость во рту, боль в животе, боль во рту, диспепсия, дисфаргия, сухость кожи, покраснение ногтей, эритема, угревая сыпь, ладонно-подошвенный синдром, артрит, почечная недостаточность, протеинурия, нерегулярный менструальный цикл, повышение температуры тела, усиление симптомов обострения, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина. **Нечасто (< 1 %):** панцитопения, реакции гиперчувствительности, потеря вкусовой чувствительности, застойная сердечная недостаточность, тромбоз глубоких вен, кровоизлияние, легочная эмболия, учащенный мочеиспускание в дневное время суток, острая почечная недостаточность, amenoree, боль в груди. **Редко:** истинная эритроцитарная алоpecia, острый респираторный дистресс-синдром, ангионевротический отек, некрозное изъязвление рта. При СГА, АМП почки, ассоциированной с ТС: **Очень часто (> 10 %):** инфекции верхних дыхательных путей, насморк, синусит, пневмония, гиперхолестеринемия, стоматит, анорексия, amenoree, нерегулярный менструальный цикл. **Частота ≥ 1 до < 10 %:** отит среднего уха, инфекции мочевыводящих путей, фарингит, воспаление подкожной клетчатки, вирусный гастроэнтерит, стрептококковый фарингит, гингивит, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения, снижение аппетита, гиперлипидемия, гиподостатизация, гипертриглицеридемия, бессонница, головная боль, изменение восприятия вкуса, повышение АД, лимфаденопатия, кашель, носовые кровотечения, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, боль в ротовой полости, метеоризм, запор, гастрит, кожная сыпь, анормальный дерматит, сухость кожи, протенирия, маточные кровотечения, влагалищные кровотечения, опсменорея, киста яичника, утомляемость, повышение температуры тела, раздражительность, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение концентрации ПТГ в плазме крови. **Нечасто (< 1 %):** опоясывающий лишай, вирусный бронхит, реакции гиперчувствительности, агрессивность, пневмонит, ангионевротический отек, повышение концентрации Фос в плазме крови. **Отмечались изменения гематологических показателей и показатели биохимического анализа крови.** В клинических исследованиях и постмаркетинговом периоде при применении препарата отмечались случаи обострения вирусного гепатита В, в том числе случаи с летальным исходом. Обострение инфекции является ожидаемым явлением в периоды иммуносупрессии. **Формы выпуска.** Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток в блистере. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Таблетки по 5 мг и 10 мг. По 10 таблеток в блистер, по 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врача.** Перед назначением препарата, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению. **НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО: НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ ШВЕЙЦАРИЯ**

Литература: 1. Инструкции по медицинскому применению препарата Афинитор® № L09P 002260/10 от 03.09.2014. 2. Распоряжение Правительства РФ № 2199р от 7 декабря 2011 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год». <http://www.minzdrav.gov.ru/docs/govtpermitt/72>. Распоряжение Правительства РФ от 30 июля 2012 г. N 1378-р.

NOVARTIS ONCOLOGY

125315, Россия, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корп.3.
Тел.: (495) 967 12 70. www.novartis.ru

Рак пищевода в старческом возрасте. Лечить можно и нужно!

Владимир Константинович Лядов
К.м.н., заведующий отделением хирургической онкологии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва



ОСНОВНАЯ ПРОБЛЕМА — СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Все чаще онкологи всего мира сталкиваются с проблемами стареющего населения. В наше отделение обращается много пациентов старческого возраста, страдающих злокачественными опухолями пищевода или желудка. Каждый пятый пациент Лечебно-реабилитационного центра, который проходит у нас лечение по поводу злокачественных новообразований (ЗНО), — старше 75 лет.

В работе с этой возрастной группой пациентов существуют определенные трудности. Вызваны они не столько возрастом заболевших, сколько возникшими в течение жизни сопутствующими заболеваниями. К сожалению, такие больные не всегда получают лечение в нужном объеме по месту жительства и, следовательно, чаще всего не готовы к обширной операции по поводу ЗНО. Зачастую сопутствующие заболевания, такие как атеросклероз, нарушения ритма сердца, сахарный диабет и другие, находятся в стадии декомпенсации. В таких случаях проведение хирургической операции по поводу опухоли пищевода или желудка может быть рискованным. Для успешного хирургического лечения пациенту нередко требуется стентирование коронарных сосудов, установка кардиостимулятора, подбор инсулинотерапии, коррекция терапии бронхиальной астмы и другая длительная предоперационная подготовка, которая возможна лишь в условиях многопрофильного стационара.

ЗАДАЧА ОНКОЛОГОВ — НАЙТИ ОПТИМАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ
Еще одна трудность заключается в расширении рекомендованных объемов лечения, которое произошло за последние 10–20 лет. Например, при раке пищевода сегодня стандартом является предоперационная химиолучевая терапия в сочетании с последующим оперативным лечением и, в ряде случаев, с дальнейшей химиотерапией. Мы стремимся предложить пациенту максимальный объем лечения, несмотря на возраст или другие ограничения. При лечении больных раком желудка мы придерживаемся такой же тактики. Если до последнего времени хирургическое вмешательство было основным методом лечения, то теперь для оптимального результата необходима комбинация операции с химиотерапией, а при раке кардио-эзофагального перехода — с химиолучевой терапией.

В нашем Центре большинству пациентов с местно-распространенными ЗНО пищевода или желудка проводится предоперационная химио- или химиолучевая терапия. Однако кахексия, характерная для данной группы больных, может препятствовать полноценному лечению. Есть пациенты, которые не могут самостоятельно принимать пищу из-за опухолевого стеноза и синдрома анорексии-кахексии онкологических больных. Мы проводим оценку степени истощения каждого пациента как на основании существующих шкал, так и по методике оценки кахексии с помощью компьютерной томографии (КТ). При быстром снижении массы тела, выраженном истощении, невозможности полноценно принимать пищу до начала химио- или лучевой терапии пациенту устанавливается подвесная энте-

ростомы для нутритивной поддержки в процессе лечения и после операции. Сегодня мы назначаем нутритивную поддержку практически каждому второму пациенту с ЗНО пищевода.

Мы считаем, что залог успешного комплексного многофакторного лечения рака пищевода — это точное стадирование заболевания и детальная подготовка пациента. При раке кардио-эзофагального перехода до начала лечения мы выполняем диагностическую лапароскопию с перитонеальными смывами для диагностики явного или скрытого карциноматоза. Во время этой операции устанавливаем подвесную энтеростому для нутритивной поддержки и, одновременно, порт-катетер для последующей противоопухолевой терапии. Таким образом, решаем сразу три задачи: исключаем метастатический характер поражения, стабилизируем массу тела пациента на время лечения и обеспечиваем комфортность проведения химиотерапии.

Безусловно, решение о длительном комплексном лечении пациентов старческого возраста с отягощенным анамнезом принимается в результате коллегиального обсуждения. В нашей рутинной практике эту миссию выполняет онкологический консилиум, в рамках которого врачи разных специальностей обсуждают каждого пациента. Именно такой подход позволяет увеличить количество пациентов, которым, несмотря на все трудности, мы проводим полноценное комплексное лечение рака пищевода.

ВОЗРАСТ — НЕ ПОМЕХА, ГЛАВНОЕ — ДИАГНОСТИКА
Проиллюстрировать комплексный подход можно примерами из практики нашего Центра. За последние 2 мес мы трижды оперировали пациентов старше 75 лет (76, 79 и 83 года), страдавших ЗНО пищевода. Каждый из них полностью прошел курс предоперационной химиолучевой терапии, после которой была выполнена субтотальная резекция пищевода с интраторакальным формированием эзофагоэноанастомоза. Все выписаны из стационара без послеоперационных осложнений в удовлетворительном состоянии в срок от 2 до 4 нед после вмешательства.

К сожалению, пациент с опухолью небольшого размера, которого можно сразу оперировать, для нас — редкость.

Такой успешный результат лечения был бы невозможен, если бы к началу лечения каждый из этих пациентов не находился в компенсированном состоянии по сопутствующим заболеваниям. При сердечно-сосудистой патологии в таком возрасте оценка результатов ЭКГ и ЭхоКГ не позволяет уверенно судить о готовности больного к операции. Мы считаем, что рутинной частью протокола предоперационного обследования подобных пациентов должно стать суточное мониторирование сердечного ритма и артериального давления, что в сочетании с эргоспирометрией позволяет вовремя выявить показания к предоперационной коронарографии.

Рак пищевода — тяжелое заболевание в отношении прогноза для жизни. Особое значение имеет прогнозирование ответа опухоли на лечение. Все большее значение придается таким

молекулярно-биологическим тестам, как определение циркулирующих опухолевых клеток и ДНК опухоли. Безусловно, такие исследования пока не входят в стандарты диагностики и лечения, но будущее за неинвазивными предсказательными факторами.

К сожалению, пациент с опухолью небольшого размера, которого можно сразу оперировать, для нас — редкость. Чаще встречаются пациенты с метастазами, когда вопросы диагностики и точного стадирования заболевания крайне важны. Нередко в нашей стране в диагностике рака пищевода или желудка довольствуются только рентгенографией грудной клетки и брюшной полости. Такой подход, к сожалению, приводит к большому числу диагностических лапаро- или торакотомий либо паллиативных резекций. Мы считаем, что нужно четко следовать международным рекомендациям, проводить КТ грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, диагностическую лапароскопию по показаниям, ПЭТ-КТ.

РАННЯЯ МОБИЛИЗАЦИЯ ПОСЛЕ ЭЗОФАГЭКТОМИИ? ЭТО ВОЗМОЖНО!
Следует отметить, что для нас импульсом к развитию комплексного подхода в лечении пожилых пациентов стало знакомство с работой группы американских хирургов, возглавляемой Дональдом Лоу (Donald E. Low), руководителем отделения торакальной хирургии и торакальной онкологии в медицинском центре Virginia Mason в Сиэтле. Много лет группа д-ра Лоу показывает блестящие результаты лечения самых трудных больных, и в первую очередь — благодаря применению стандартизованных протоколов, очень четко отработанных и охватывающих все этапы пред-, интра- и послеоперационного ведения пациентов. Такой подход, среди прочего, позволяет сократить срок госпитализации.

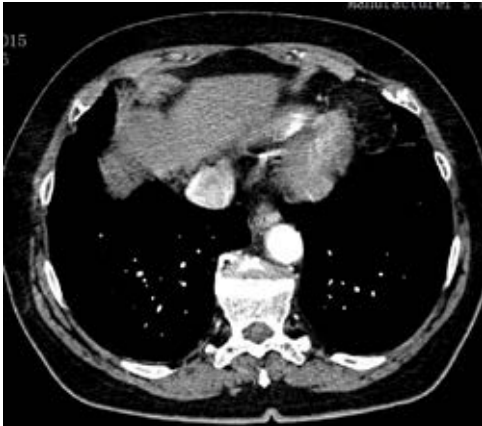
Например, у коллег д-ра Лоу из других специализированных клиник в США средний срок пребывания пациента в реанимации после хирургического вмешательства составляет три-четыре дня, в то время как в клинике д-ра Лоу больше половины больных вообще не попадают в реанимацию либо остаются там до утра следующего после операции дня. Пациента сажают в кресло рядом с кроватью уже в отделении реанимации, а наутро после операции больной обычно самостоятельно ходит по отделению. Из хирургического отделения пациенты часто выписываются на 6–7-е сутки. Как показали результаты лечения нескольких сотен пациентов, лично прооперированных д-ром Лоу, уровень послеоперационных осложнений при таком подходе крайне низок, а летальность не превышает 1%. И это притом, что, по данным российских и зарубежных исследований, летальность после таких операций составляет 3–10%, а в неспециализированных учреждениях гораздо выше. Мы считаем, что подобные результаты обусловлены тщательнейшей оценкой состояния пациента в начале лечения и адекватной поддержкой его в процессе комплексной терапии.

Как показывает наш опыт, внедрение подобных принципов в практику значительно улучшает результат лечения даже такой чрезвычайно трудной группы пациентов, как больные старческого возраста с ЗНО пищевода. В нашем отделении довольно редко возникают ситуации, когда мы вынуждены отказывать пациенту в операции из-за не поддающихся коррекции сопутствующих заболеваний или осложнений опухолевого процесса.

СТАНДАРТ ДОЛЖЕН БЫТЬ ЕДИНЫМ
Такой детализированный подход к лечению пожилых пациентов с ЗНО пищевода и желудка стал мировым стандартом и не должен зависеть от географии клиники, где бы не находилась она — в Сиэтле, Сеуле или Москве. Многочисленные зарубежные и российские исследования доказали эффективность этого подхода. За счет того, что различия в школах постепенно стираются, формируются единые мировые формализованные подходы к лечению. Однако формализованный подход вовсе не означает формализма по отношению к пациенту. Необходимо предоставлять пациенту наиболее адекватную и современную помощь, анализировать собственные результаты и улучшать их.



До лечения.



После проведенного химиолучевого лечения.

Пациент, 64 года. Диагноз: рак средней трети пищевода, II стадия, состояние средней тяжести. На первом этапе проведена одновременная химиолучевая терапия: паклитаксел и карбоплатин в стандартных дозировках, еженедельно, каждые 4–5 нед; одновременно проводилась лучевая терапия до 50 Гр на область первичной опухоли с прилежащими тканями. Вторым этапом выполнена операция — субтотальная резекция пищевода с пластикой желудочным стеблем (операция Льюиса).

Особое внимание заслуживает вопрос информированности врачей и медицинских сестер. Внедрение в рутинную практику нововведений, как показывает наш опыт, иногда вызывает непонимание среди специалистов с большим стажем работы, не желающих менять устоявшиеся взгляды, и даже встречает противодействие. Однако в подавляющем числе случаев врачи стремятся к улучшению результатов лечения.

Наблюдая, как после проведенной накануне трудной операции пациент самостоятельно встает с койки, ходит по палате, выходит в коридор, питается самостоятельно или через еюностому, мы получаем огромное удовлетворение от хорошо проделанной работы. Поверьте, когда 80-летний пациент с ЗНО пищевода после длительного лечения покидает стационар в бодром расположении духа и с дальнейшими планами на жизнь — это прекрасный стимул для движения вперед! ●

Подготовила **Юлия Сироженко**

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ФОРУМ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (ROOM)
В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ



Соотношение хирургического и системного
лечения рака молочной железы
VIII мероприятие ROOM



III ЕЖЕГОДНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (ROOM).
ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(научно-исследовательская работа ROOM)

Россия, Казань,
проспект Ф. Амирхана, 1,
отель «Казанская Ривьера»

8
апреля
2016

www.breastcancersociety.ru

IX МЕРОПРИЯТИЕ ROOM



12 июня 2016 г.

Франция, Антиб, 770 Chemin de la Garoupe,
отель «Cap d'Antibes Garoupe» –
сеть «Relais & Chateaux»



III ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (ROOM) ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



X Юбилейное
мероприятие ROOM

8–10 сентября, 2016 г.
Россия, Сочи, ул. Орджоникидзе, 17, отель «Hyatt Regency Sochi»

Вопросы онкоурологии: проверь себя!

В рамках юбилейного X Конгресса Российского общества онкоурологов издательский дом «АБВ-пресс» провел опрос медицинских специалистов. Хирурги, химиотерапевты и радиологи отвечали на вопросы касательно диагностики и лечения рака почки, мочевого пузыря и предстательной железы. Мы хотели понять, насколько хорошо специалисты ориентируются в своей профессиональной области и готовы ли ответить на вопросы по смежным темам? В общей сложности участники из самых разных уголков России и стран СНГ заполнили 347 анкет. Результаты анкетирования будут опубликованы в следующем году. Приоткрывая завесу, скажем лишь, что количество неправильных ответов, которые

дали хирурги на вопросы по лекарственной терапии, равно количеству неправильных ответов по хирургии, которые дали химиотерапевты. Всего несколько радиологов приняли участие в анкетировании, но и здесь ориентированность в вопросах оперативного и лекарственного лечения была достаточно низкой.

Мы предлагаем ответить на анкету и вам, дорогие читатели. Проверить свои ответы, узнать насколько они совпали с мнением участников конгресса и прочитать комментарии ведущих экспертов по ключевым вопросам онкоурологии вы сможете в следующем номере нашей газеты.



Вы можете выбрать один или несколько вариантов ответа.

РАК ПОЧКИ

1. Какие нежелательные явления терапии ИТК могут служить индикаторами чувствительности опухоли к данному препарату?

a. Гипертензия
b. Гипотиреоз
c. Ладонно-подошвенный синдром
d. Мукозит
e. Никакие
f. Другое (уточните)

2. Какими будут Ваши действия при развитии резистентности к первой линии терапии ИТК?

a. Продолжу лечение, увеличив дозу препарата
b. Перейду к терапии ингибиторами mTOR
c. Перейду к терапии другим препаратом ИТК
d. Перейду к терапии другим препаратом ИТК только при условии хорошей эффективности и переносимости терапии первой линии
e. Другое (уточните)

3. Чем Вы руководствуетесь при выборе таргетной терапии второй линии:

a. Учитываю продолжительность ответа на терапию первой линии
b. Учитываю токсичность и переносимость режима
c. Выбираю препараты с другим механизмом действия
d. Мой выбор ограничен наличием препаратов в клинике/центре
e. Другое (уточните)

4. Какие препараты показали эффективность во второй линии терапии в рамках клинических исследований?

a. Новые ингибиторы mTOR
b. Новые ингибиторы VEGF
c. Иммунотерапия в монорежиме
d. Комбинация иммунотерапии с ИТК
e. Комбинация ингибиторов mTOR с ИТК
f. Не знаю

РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

1. Какой степени дифференцировки соответствует низкодифференцированная (high grade) уротелиальная карцинома?

a. Grade 1
b. Grade 2
c. Grade3

2. Что из перечисленного НЕ входит в объем стандартного обследования после лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП)?

a. Цистоскопия
b. Цитологическое исследование мочи
c. МРТ таза
d. Все перечисленные методы входят в объем обследования

3. Что из перечисленного НЕ является показанием для выполнения ре-ТУР мочевого пузыря?

a. Инвазия в подслизистый слой
b. Низкодифференцированная опухоль
c. Множественные опухоли
d. Отсутствие мышечного слоя в препарате при первичной резекции

4. Используете ли Вы внутрипузырную БЦЖ-терапию при лечении НМИРМП?

a. Да, во всех случаях
b. Да, только при наличии карциномы in situ
c. Да, при НМИРМП высокого риска
d. Нет

5. Адъювантная внутрипузырная химиотерапия при НМИРМП:

a. Уменьшает частоту рецидива
b. Уменьшает частоту прогрессирования
c. Уменьшает частоту рецидива и прогрессирования

6. При РМП патологически увеличенными считаются тазовые лимфатические узлы, которые по данным КТ/МРТ:

a. >8 мм
b. >10 мм
c. >12 мм
d. Любые визуализируемые

7. Используете ли Вы неоадъювантную химиотерапию при РМП перед цистэктомией?

a. Нет
b. Да, во всех случаях при наличии мышечной инвазии
c. Да, при местно-распространенном процессе

8. Абсолютным противопоказанием к орто-топическому отведению мочи является:

a. Местно-распространенный процесс
b. Единичный метастаз в тазовый лимфоузел
c. Массивная гематурия
d. Нарушение функции почек
e. Возраст пациента >70 лет

9. Минимально-инвазивная цистэктомия на сегодняшний день:

a. В среднем выполняется более быстро по сравнению с открытой
b. Обладает преимуществом по некоторым параметрам (частота гемотрансфузии, потребность в анальгетиках)
c. Приводит к худшим онкологическим результатам по сравнению с открытой операцией

10.Используете ли Вы химиотерапию при лечении мышечно-инвазивных и местно-распространенных форм РМП?

a. Да, только в неоадъювантном режиме
b. Да, только в адъювантном режиме
c. Использую оба варианта
d. Использую вместо цистэктомии (в качестве компонента мультимодальной органосохраняющей терапии)
e. Нет, не использую

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – 1

1. Влияет ли тазовая лимфодиссекция на выживаемость?

a. Да
b. Нет
c. Да, только расширенная
d. Да, только расширенная, если при лимфодиссекции обнаружены метастазы

2. Как Вы решаете, кому из пациентов показана тазовая лимфодиссекция?

a. Использую таблицы Партина
b. Использую номограмму Бриганти
c. Использую сочетание вышеуказанных методов
d. Принимаю индивидуальное решение, оценивая ПСА, клиническую стадию, сумму Глисона и др.

3. Какие виды тазовой лимфодиссекции Вы проводите?

a. Только стандартную
b. Только расширенную
c. Стандартную и расширенную

4. Как часто Вы проводите тазовую лимфодиссекцию?

a. Всем пациентам
b. Примерно в 50% случаев
c. В 30-50% случаев
d. В 10-30% случаев
e. Менее, чем в 10% случаев

5. Какую диагностическую ценность имеет индекс здоровья простаты (Phi)?

a. Помогает принять решение о проведении повторной биопсии простаты
b. Помогает отобрать пациентов для активного наблюдения
c. Предсказывает риск биохимического рецидива рака простаты

6. Возможно ли исследование Phi, если пациент принимает ингибиторы 5-альфа-редуктазы?

a. Да
b. Нет
c. Не знаю

7. Назначаете ли Вы своим пациентам исследованием Phi? Поясните, пожалуйста, свой ответ.

a. Да, потому что _____
b. Нет, потому что _____

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – 2

1. Как Вы считаете, различаются ли эффекты андроген-депривационной терапии (АДТ), проводимой аналогами и антагонистами ЛГРГ? Поясните, пожалуйста, свой ответ.

a. Да
b. Нет
Краткое объяснение _____

2. Проводите ли Вы АДТ при назначении адъювантной или паллиативной лучевой терапии?

a. Да
b. Нет

3. Назначаете ли Вы монотерапию антиандрогенами?

a. Да
b. Нет
Если вы ответили «да», уточните, каким пациентам _____

4. Знаете ли Вы о результатах исследований CHAARTED и STAMPEDE?

a. Да, знаю о результатах и выводах двух исследований
b. Да, знаю о результатах и выводах одного из исследований
c. Да, слышал, но результаты/выводы не помню
d. Нет, ничего не слышал и ничего не знаю

5. Считаете ли Вы оправданным проведение химиотерапии доцетакселом у больных гормоночувствительным метастатическим раком предстательной железы, которые уже получают стандартную кастрационную терапию?

a. Да
b. Нет
c. Да, отдельным пациентам
d. Не готов ответить

6. Если на вопрос №5 Вы ответили «да», то каким пациентам оправдано назначение химиотерапии при гормоночувствительном РПЖ?

Краткое объяснение _____

7. Какие лабораторные методы обследования Вы рутинно назначаете больным мРПЖ (РПЖ)?

a. Только ПСА
b. Только ЩФ
c. Только ЛДГ
d. ПСА + ЩФ
e. ПСА + ЩФ + ЛДГ
f. Другое (уточните) _____

8. Проводили ли Вы профилактику костных осложнений у больных РПЖ?

a. Да, при... (ниже отметьте необходимое):
i. Наличии болевого синдрома
ii. Метастазировании в осевой скелет
iii. Угрозе патологического перелома
iv. Профилактически, до появления мета-стазов
b. Нет
c. Другое (уточните) _____

9. При наличии болевого синдрома в костях и отсутствии отрицательной динамики по данным остеосцинтиграфии, какое исследование является наиболее оправданным?

a. Прицельная рентгенография подозрительного отдела скелета
b. Контроль остеосцинтиграфии
c. КТ с контрастированием
d. МСКТ
e. МРТ в режиме исследования осевого скелета
f. МРТ всего тела
g. ПЭТ-КТ с ФДГ
h. ПЭТ