



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ДЕКАБРЬ 2018 №6 (31)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

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

Дорогие читатели!

Заканчивается 2018 год, объявленный в России годом борьбы с онкологическими заболеваниями. Нельзя сказать, что он привел к значительному улучшению ситуации. Пожалуй, нам не помешало бы еще 5–10 лет «борьбы с...», чтобы почувствовать настоящие перемены в отношении общества к проблеме злокачественных опухолей. Но мы, врачи-онкологи, делали что могли. И многое, к счастью, получилось.

Знаковым завершением уходящего года стал прошедший в ноябре XXII Российский онкологический конгресс. Это важное научное мероприятие, как всегда, собрало ведущих онкологов не только нашей страны, но и со всего мира. На проходящих во время конгресса симпозиумах обсуждались в том числе и клинические случаи, один из которых — посвященный современным подходам к ведению пациентов с нейроэндокринными опухолями — представлен в данном выпуске.

В последние годы все чаще предметом судебных разбирательств становятся вопросы, связанные с оказанием медицинской помощи. И мы хотим познакомить читателей с некоторыми материалами проходившего в рамках конгресса симпозиума «Право имею?!», где освещались наиболее частые претензии пациентов и были даны рекомендации, как врачам и медицинским учреждениям аргументированно отстаивать свою позицию в суде.

В этом номере мы также познакомим вас с некоторыми изменениями, которые появились в новом, 8-м издании системы TNM, принятом Международным противораковым союзом (UICC) в 2017 году. Кроме того, напомним, что мужчины и женщины — они такие разные. Ведь пол — один из важных факторов, оказывающих влияние на течение болезни и возможности лечения.

АКТУАЛЬНО

Генетический диагноз

30 лет назад в составе Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР была создана первая в нашей стране лаборатория клинической онкогенетики, где врачи-генетики, сертифицированные в области онкологии, консультировали больных, у которых в семье накапливались случаи злокачественных опухолей. О современных способах борьбы с наследственными опухолями, а также о том, как на базе этой лаборатории сегодня выполняются диагностические тесты для пациентов всей России и действуют консультативные кабинеты для взрослых и детей, рассказала доктор медицинских наук Людмила Николаевна Любченко.

Людмила Николаевна ЛЮБЧЕНКО

Д.м.н., зав. лабораторией клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии им. акад. Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ



— Людмила Николаевна, что мы называем наследственными опухолями?

— Подавляющее большинство опухолей возникают спорадически и зависят преимущественно от экзогенных и эндогенных факторов — эндокринных, аутоиммунных, гормональных и других нарушений в организме. И лишь около 5–10 % являются генетически детерминированными и обусловлены наследуемыми мутациями в специфических генах.

Такие мутации являются герминальными, то есть происходящими в половых клетках родителей. А потому они наследуются в следующем поколении в соответствии с классическими законами Менделя с вероятностью 50 %, в отличие от соматических мутаций в опухолевых клетках, которые по наследству не передаются. Необходимо понимать, что наличие герминальных онкогенных мутаций связано лишь с повышением риска развития определенных опухолей, и многие носители остаются здоровыми на протяжении всей жизни.

— А если говорить о разных органах и тканях?

— При разных локализациях опухолей вклад наследственных факторов в их развитие отличается. Так, среди всех видов злокачественных опухолей желудка 5% новообразований имеют наследственный характер. Зато частота семейного рака молочной железы превышает 25–30 % от всех случаев заболевания.

Рак толстой кишки, возникающий на фоне семейного аденоматозного полипоза, ассоциированный с наследственными мутациями в гене APC,

а также наследственный неполипозный колоректальный рак в составе синдрома Линча вместе встречаются при гистологических исследованиях колоректального рака примерно в 10 % случаев. Оставшиеся 90 % приходится на приобретенные виды злокачественных новообразований толстой кишки.

— Насколько для практического онколога актуальна проблема наследственных новообразований?

— При ряде опухолей проблема более чем значима. Так, например, ежегодно в России регистрируется примерно 70 тысяч случаев рака молочной железы. С учетом данных о встречаемости мутаций, предрасполагающих к развитию рака молочной железы, в отечественной и близких зарубежных популяциях у 18 тысяч женщин заболевание может носить наследственный характер. Такие пациентки и их близкие родственники нуждаются в индивидуальном подходе к диагностике, лечению и профилактике.

Необходимо отметить, что наследственные опухоли чаще диагностируются в молодом возрасте, они могут поражать несколько органов (первично множественные опухоли) и часто рецидивируют.

Врачи-онкологи чаще всего сталкиваются с наследственными формами рака молочной железы и яичников, предстательной и поджелудочной желез, медулярным раком щитовидной железы в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий 2 типа, раком толстой кишки, почечноклеточным раком и раком желудка. Для наблюдения пациентов — носителей мутантного гена разработаны и с успехом используются специализированные алгоритмы, сформулированные в зарубежных и российских клинических рекомендациях.

— Я понял вас, Людмила Николаевна, вы призываете быть

настороже по отношению именно к перечисленным вами сейчас заболеваниям!

— Поправлю вас, я призываю коллег и пациентов быть внимательными к любым случаям онкологических заболеваний в молодом возрасте, отягощенному семейному анамнезу и синдромальной патологии. На сегодняшний день известно более 200 наследственных онкологических синдромов и состояний, для которых картированы гены, идентифицируются патогенные клинически значимые мутации, играющие ключевую роль в реализации наследственной предрасположенности к развитию заболевания, изучаются молекулярные механизмы, посредством которых эти генетические дефекты участвуют в процессах канцерогенеза и приводят к развитию злокачественных опухолей.

А главное — активно разрабатываются специфические для этих генных перестроек алгоритмы диагностики и лечения, в том числе таргетными для наследственных новообразований лекарствами.

— Но как лечащий онколог может подтвердить, является ли злокачественное новообразование наследственным?

— При сборе анамнеза необходимо задать пациенту следующие вопросы:

- Были ли в семье случаи онкологических заболеваний любой локализации?
- Были ли у кого-то из родственников первично-множественные опухоли? Например, рак молочной железы и яичников; сочетание рака толстой кишки, желудка и поджелудочной железы и т.д.
- Были ли в семье двусторонние поражения парных органов, в том числе почек, яичников, молочных желез?
- Были ли в семье случаи онкологических заболеваний в возрасте до 40 лет?

- Были ли случаи заболеваний детскими эмбриональными опухолями, в том числе ретинобластомой, нейробластомой, лимфопролиферативными заболеваниями, опухолями головного мозга, остеогенными и мягкоткаными саркомами?

И если пациент дает положительный ответ пусть не на все, но даже на некоторые из этих вопросов (количественных ограничений здесь нет), то онколог или врач общей практики должен направить его на консультацию к специалисту-генетику, который при необходимости назначит дополнительное обследование в виде ДНК-диагностического теста. Эта стандартная международная практика.

— Насколько такие консультации доступны российскому пациенту?

— Диагностические лаборатории и медико-генетическая служба существуют в Москве, Санкт-Петербурге, Томске, Краснодаре и других городах. Очереди на прием в них, как правило, невелики. К сожалению, молекулярно-генетические исследования пока не включены в формат ОМС. Однако очень надеюсь, что ситуация изменится в скором времени в отношении таких востребованных тестов, как диагностика герминальных мутаций в генах BRCA, ассоциированных с риском развития рака молочной железы и яичников, рака предстательной и поджелудочной желез.

Тем не менее я настаиваю, что консультация у онкогенетики необходима каждому пациенту, у которого есть подозрение на наличие носительства онкогенной мутации. Но встает вопрос подготовки квалифицированных кадров. Два года интенсивного обучения по специальности «клиническая генетика» — такая подготовка доступна сегодня в рамках последипломного образования — ординатуры на базе НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина.

Генетический диагноз

◀ Продолжение, начало на с. 1

— **Расскажите, пожалуйста, на примере руководимой вами лаборатории, как проводятся медико-генетические консультации и в целом оказывается медико-генетическая помощь онкологическим больным?**

— Врачи-генетики лаборатории клинической онкогенетики консультируют на базе взрослой и детской поликлиник и решают вопросы, касающиеся уточнения генетического диагноза. Также наши коллеги, научные сотрудники и врачи, выполняют молекулярные исследования. По результатам диагностики оценивается риск развития заболевания и появления так называемых вторых первичных опухолей, уточняется прогноз здоровья потомства, проводятся консультации по планированию семьи и деторождения. Наконец, определяется план диагностических и лечебных мероприятий.

— **А если мутации не найдены?**

— Тогда возможны два варианта. Или пациент не унаследовал генетический дефект от родственников, или заболевание у его родственников не является наследственным и риски развития опухоли не превышают общепопуляционные.

— **Как вообще просчитываются такие риски?**

— По международной базе данных онкогенетик определяет, к какой группе риска относится мутация, выявленная у пациента, — высоко, среднего или низкого. В зависимости от этого мы рассчитываем риск для каждого индивидуально. Далее совместно с другими специалистами

ми из мультидисциплинарной команды НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина обсуждаем план лечебных и профилактических мероприятий.

Например, известен наследственный синдром множественных эндокринных неоплазий, обусловленный наличием герминальных мутаций в протоонкогене RET, при котором медуллярный рак щитовидной железы возникает почти в 100% случаев. В этом случае пациенту в раннем возрасте выполняется профилактическое удаление железы с последующей заместительной терапией. Однако в случае повышенного риска развития наследственного рака яичников и опухолей других локализаций, связанных со значительно повышенным, но все же не 100%-ным риском развития опухоли, вопрос о выборе хирургических или альтернативных мер профилактики решается индивидуально для каждого больного.

— **Если фактор наследственной этиологии заболевания подтвержден, вам остается направить пациента для лечения вашим коллегам с соответствующим заключением?**

— Нет, мы этим не ограничиваемся. В генетическом заключении мы даем рекомендации по динамическому наблюдению с учетом рисков развития вторых первичных опухолей. Например, если рак молочной железы диагностирован до 40 лет, то риск развития рака контралатеральной молочной железы составляет 63%. Если в возрасте 40–50, риск составляет 25%. И только если женщина впервые заболела после 50 лет, то вероятность развития рака второй молочной железы равна 19%.

Также рекомендуются генетическое консультирование и выполнение ДНК-диагностики родственникам первой степени родства (родители, братья, сестры, дети). Генетический дефект с одинаковой вероятностью может быть унаследован детьми обоего пола. Важно подчеркнуть также, что у 20% пациентов с подтвержденными мутациями в генах BRCA не было случаев злокачественных новообразований в семье.

В нашей лаборатории создан и постоянно пополняется специализированный семейный регистр. Он включает информацию о более чем 7 тысяч семей. Возможность проведения на базе нашего центра научных исследований позволила получить результаты генотипирования около 9 тысяч больных.

— **Не могли бы вы рассказать подробнее о способах борьбы с наследственным раком молочной железы как самой распространенной и изученной наследственной опухолевой болезнью?**

— В середине XX века наши коллеги-онкологи еще ничего не знали о мутациях в генах, повышающих риск наследственного рака молочной железы, как и любого другого органа. Но уже было известно, что грозным отягощенным семейным анамнезом, где самыми опасными признаками являются: опухоли молочной железы и яичников у кровных родственников, особенно в возрасте до 50 лет; опухоль грудной железы у мужчин; опухоль

яичников в раннем возрасте; сочетание опухолей молочных желез и яичников у одной пациентки; опухоли в обеих молочных железах. И вот женщинам, у родственников которых обнаруживались эти заболевания, в 1960-е гг. врачи США первыми стали рекомендовать профилактическое удаление молочных желез. Часть пациенток соглашалась на это. Результаты таких операций были обнадеживающими. Опыт начал распространяться по всем развитым странам.

В 1990-х гг., когда было установлено патогенное значение мутаций в генах BRCA1 и 2, выполнение подобных операций стало обоснованно. С тех пор их рекомендуют женщинам, у которых выявлены и мутации в одном из генов, что позволило улучшить отдаленные результаты лечения. А с другой стороны, в 20% случаев бывает, что в семье не было опухолевых болезней, о которых я рассказывала. И тем не менее мутации у женщины присутствуют.

— **Насколько велик риск наследственного рака молочной железы, если у пациентки есть и мутации, и отягощенный анамнез?**

— Риск варьирует в зависимости от типа мутации, однако в ряде случаев может достигать 80%. В такой ситуации оказалась в 2013 г. 48-летняя киноактриса Анджелина Джоли, у которой мать умерла от рака молочной железы в возрасте 56 лет. У самой же Анджелины была обнаружена герминальная мутация

Окончание на с. 5 ▶

РООУ
Российское общество онкологов

МЕРОПРИЯТИЯ 2019

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОУРОЛОГОВ

19 апреля
Конференция РООУ в Южном федеральном округе
КРАСНОДАР
Памятник Шурику и Лидочке

6 сентября
Конференция РООУ в Приволжском федеральном округе
САМАРА
Музейно-выставочный комплекс «Самара Космическая»

3-4 октября
XIV Международный Конгресс РООУ
МОСКВА
Парящий мост в парке «Зарядье»

С более подробной информацией вы можете ознакомиться на сайте www.roou.ru
При возникновении вопросов вы можете обращаться к сотрудникам Конгресс-оператора «АБВ-экспо»

+7 (495) 988-89-92
info@abvexpo.ru

ОПДИВО®
(ниволумаб)

Дайте шанс на жизнь
большому числу пациентов
с ОПДИВО®

Теперь 9 показаний!*

- ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК
- КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК
- ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ГОЛОВЫ И ШЕИ
- УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК
- ЛИМФОМА ХОДЖКИНА
- НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО
- ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК
- МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА
- АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ

* Полную информацию о показаниях к применению см. в Инструкции по применению препарата для медицинского применения Опдиво® (ЛП-004026-30.07.2018).
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Опдиво®, июль 2018; Регистрационное удостоверение ЛП-004026 от 22.12.16 с изменениями от 14.12.2017.

Краткая информация о препарате ОПДИВО
ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. Торговое наименование: ОПДИВО®. МНН: ниволумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: ниволумаб 470 мг или 1070 мг. **Механизм действия:** ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилimumабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адьювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения; в качестве монотерапии метастатического или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (РКЧ) у взрослых после предшествующей системной терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (аутоТСК); в комбинации с ипилimumабом в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 4 недели после последнего совместного введения или в дозе 480 мг каждые 4 недели после последнего совместного введения или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения. Затем – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Адьювантная терапия пациентов с меланомой: Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Метастатический немелкоклеточный рак легкого, распространенный почечно-клеточный рак, рецидивирующая или рефрактерная классическая ЛХ, рецидивирующий или метастатический ПРПШ, метастатический немелкоклеточный рак, метастатический рак молочной железы, гепатоцеллюлярный рак – 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. **Метастатический колоректальный рак:** ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. **Побочные действия:** при применении ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилimumабом чаще всего отмечались иммуноопосредованные побочные реакции. **Особые указания:** ОПДИВО® или ОПДИВО® в комбинации с ипилimumабом может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 месяцев после введения последней дозы), так как нежелательные реакции, обусловленные воздействием ОПДИВО® или ипилimumаба, могут развиться в любой момент во время применения или после отмены терапии (см. Инструкцию). **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флаконе. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США. **Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел. +7 800 250-12-12, medinfo.russia@bms.com**

Bristol-Myers Squibb ООО «Бристол-Майерс Сквибб», 105064 Россия, Москва, Земляной Вал 9, Тел. +7 495 755 92 67, www.b-ms.ru 1506RU1806041-01 Sep18

Противоопухолевое лечение дорожает намного быстрее, чем растет его эффективность

Стоимость противоопухолевого лечения растет гораздо быстрее, чем его эффективность. К такому выводу пришли в Канадском центре клинических исследований по борьбе с онкологическими заболеваниями (ARCC) на основании мета-анализа данных клинических и фармакоэкономических исследований противоопухолевых препаратов, который был проведен совместно с Центром рака при Университете Торонто.

За прошедшее десятилетие средние расходы на лекарственное лечение одного онкологического больного в США увеличились с 4500 до 10 000 \$ в месяц. Помимо этого, существенно возросли затраты на сопутствующую терапию и увеличилась продолжительность лечения. Стремительный рост стоимости противоопухолевой терапии обусловлен целым рядом причин, среди которых появление дорогостоящих таргетных и иммуноонкологических препаратов с возможностью их последовательного назначения. Но наиболее тревожным результатом этого анализа является то, что при столь значимом возрастании цены не наблюдается пропорционального улучшения качества жизни больных, а также таких показателей, как общая и опухоль-специфическая выживаемость.

Очевидно, что проблема затрагивает не только Канаду и США. Ведь речь идет о стоимости оригинальных противоопухолевых препаратов, входящих в схемы лечения онкологических заболеваний, которые используют во всем мире, в том числе и в Российской Федерации.

ПРИЧИНЫ ВЫСОКИХ ЦЕН

Противоопухолевые препараты традиционно стоят дорого. Для этого есть объективные причины, связанные со сложностью разработки и испытаний, а также с гораздо более ограниченным сроком их применения (очевидно, что длительность лечения больного раком легкого или желудка с использованием одного препарата будет меньше, чем, например, длительность применения антигипертензивного препарата или инсулина). Однако необходимо принять во внимание, что в этом сегменте рынка речь идет о жизни и смерти больного, что может создавать почву для спекуляций и нездоровой конкурентной борьбы.

С окончанием срока патентной защиты стоимость лечения должна снижаться за счет замены дорогих оригинальных препаратов более доступными аналогами (воспроизведенными препаратами — дженериками и биоаналогами). Однако производители оригинальных противоопухолевых препаратов не уступают сверхприбыльный онкологический сегмент рынка компаниям, производящим дженерики, а выпускают «все более эффективные» аналоги существующих лекарств. Выбранная стратегия подразумевает «правильные результаты» клинических исследований для новых молекул, действующих веществ и быстрое включение их в современные протоколы лечения.

Основным аргументом со стороны производителей являются конечные точки исследования, в частности — различные виды выживаемости, показатели безопасности и кумулятивные показатели, по которым оценивается качество жизни больного. Новый препарат обязан демонстрировать преимущество перед аналогами (в противном случае его могут вообще не зарегистри-

ровать, что приведет к серьезным убыткам). Поскольку исследования проводятся на деньги фармацевтических компаний, это открывает возможности для корректировок по конечным точкам даже в процессе исследования до получения нужного производителю результата.

Ценность любого противоопухолевого препарата можно выразить через изменение показателей здоровья больного, полученное за 1 \$. Без подобной стандартизации невозможно выделить приоритеты и правильно распределить имеющиеся средства между многочисленными методами и схемами лечения онкологических заболеваний.

«КРИТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД ИЗНУТРИ»

Ситуация, сложившаяся вокруг противоопухолевых препаратов, уже неоднократно обсуждалась. Например, в 2017 году на ежегодном конгрессе Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) большой резонанс вызвала статья Питера Уайза «Лекарства от рака, выживание и этика: критический взгляд изнутри» (ранее она была опубликована в Британском медицинском журнале). В указанной статье Уайз критиковал существующую практику искусственного «подтягивания» комбинированных конечных точек в исследованиях противоопухолевых препаратов до необходимого производителю значения, а также спорные с позиции выживаемости и качества жизни пациента показатели, такие как «выживаемость без прогрессирования».

Сложившаяся практика, при которой производитель может влиять на исследование эффективности собственных препаратов, крайне негативно оценивается медицинским сообществом. Это способствовало появлению в ESMO структуры Magnitude of Clinical Benefit Scale, выработавшей принципы оценки рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Признавая важность систематического анализа стоимости и клинической эффективности препаратов, Американское общество клинической онкологии (ASCO) независимо от ESMO опубликовало свои критерии для оценки РКИ, включающие эффективность лекарственного препарата, его токсичность, качество жизни больного и силу доказательств. Данные критерии (как ESMO, так и ASCO) использовались авторами для анализа изменений относительной стоимости и эффективности противоопухолевых препаратов с течением времени.

ДОРОЖЕ — НЕ ЗНАЧИТ ЛУЧШЕ

Более дорогие препараты не обязательно будут более эффективными. К такому выводу пришли авторы мета-анализа, в который вошли 42 РКИ, выполнявшихся с 2006 по 2015 год. Для мета-анализа отбирались исследования, в кото-

рых первичной (или комбинированной) конечной точкой была общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) либо длительность ответа на терапию у онкологических больных. Для оценки корреляции между стоимостью месячного курса противоопухолевой терапии, дополнительными затратами на лечение и продолжительностью лечения применялись коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Авторы использовали средние (оптовые) цены на все изучаемые противоопухолевые препараты, кроме того, анализировалась общая стоимость лечения (включая сопутствующую терапию).

По сравнению с другими работами, рассматриваемыми эффективностью и фармакоэкономикой новых противоопухолевых препаратов, данный анализ является более точным, поскольку в нем проводится комплексная оценка не только курсовой и/или ежемесячной стоимости лечения основным препаратом или сочетанием препаратов, но и анализ стоимости сопутствующей терапии.

Ежемесячная стоимость каждого включенного в анализ противоопухолевого препарата определялась как цена 28-дневного курса, рассчитанного на основе конкретной схемы лечения, изложенной в протоколе соответствующего исследования. В тех случаях, когда режимы дозирования зависели от массы или площади поверхности тела, подставлялись значения 70 кг или 1,7 м² соответственно.

Общая стоимость месячного курса противоопухолевой терапии с 2006 по 2015 год выросла в 5 раз, с 30 447 до 161 141 \$. После оценки данных первичных конечных точек за период 10 лет с использованием критериев ASCO и ESMO схемы лечения, включающие новые противоопухолевые препараты, не показали статистически значимого клинического преимущества.

Дополнительные расходы рассчитывались для каждой позиции, включая схемы с использованием нескольких препаратов. Если отсутствовали данные о процентном распределении затрат в комбинированных схемах, расходы на сопутствующую терапию делились между препаратами в равных пропорциях. Если не сообщались данные о продолжительности лечения пациентов, использовалась медиана продолжительности, указанная в исследовании. Если же она отсутствовала — подставлялись значения для одного курса противоопухолевой терапии.

Коэффициенты, отражающие корреляцию клинической эффективности, оцененной в баллах по критериям ASCO и ESMO, не показали значимого увеличения эффективности терапии в зависимости от года появления препарата и стоимости лечения. Оказалось, что кумуля-

тивный показатель ASCO снизился за исследуемый период с 39,58 до 30,16 баллов, а показатель ESMO — с 3,27 до 2,62 баллов (рисунок).

КОРРЕЛЯЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ESMO И МЕСЯЧНОЙ СТОИМОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ



Стоимость месячного курса лечения противоопухолевыми препаратами увеличивалась, начиная с 2006 года, в среднем на 9 % в год. К 2015 году стоимость основной терапии была более чем в 2 раза выше по сравнению с исходным показателем. При этом прирост стоимости затрат на сопутствующую терапию возрастал значительно быстрее, составив 21 % в год. Последнему факту (до текущего исследования) не уделялось достаточного внимания, что несколько маскировало реальную картину происходящего.

В отдельных исследованиях зафиксировано некоторое позитивное влияние новых схем на комбинированные конечные точки.

Авторы указывают на то, что из-за высокой стоимости пациенты нередко уклоняются от предписанной схемы противоопухолевой терапии. Необходимо учитывать, что новые терапевтические схемы в некоторых случаях дополняют уже существующие, что значительно увеличивает финансовую нагрузку на больного или организацию, оплачивающую лечение.

Кроме того, после оценки побочных явлений, сопровождавших новые схемы лечения, было обнаружено повышение риска неблагоприятных событий 3–4 степени тяжести. Исходя из этого, итоговая стоимость современных схем противоопухолевой терапии (с учетом лечения осложнений) может быть еще выше.

Таким образом, согласно данным исследования, за последние 10 лет увеличилась стоимость новых противоопухолевых лекарственных препаратов, значительно выросли дополнительные расходы на лечение, что снизило приверженность пациентов к лечению. В то же время сопоставимого прироста эффективности не наблюдается.

Александр Степанов

Нейроэндокринные опухоли: современные методы ведения пациентов

Проблеме диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) был посвящен сателлитный симпозиум, проведенный 15 ноября 2018 г. в рамках 22-го Всероссийского онкологического конгресса. Симпозиум проходил в виде обсуждения клинического случая с комментариями экспертов.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент: мужчина 1941 г.р., перенесший радикальное лечение по поводу рака мочевого пузыря I стадии в 2007 году, в январе 2018 г. вновь обратился за медицинской помощью в связи с жалобами на периодическое возникновение чувства жара, покраснения кожи рук и лица.

На приеме у врача во время пальпации живота возник пароксизм трепетания предсердий, который был купирован с помощью дефибрилляции и кардиоверсии. В тот же день выполнена чреспищеводная эхокардиография, которая выявила значительное расширение правых отделов сердца, максимальную трикуспидальную регургитацию, уплотнение клапана легочной артерии.

На основании клинической картины и характерных изменений со стороны сердца был заподозрен карциноидный синдром, что подтвердилось выявлением значительного повышения уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИИУК), серотонина и хромогранина А.

При компьютерной томографии органов брюшной полости была выявлена крупная опухоль до 13 см в диаметре, исходящая из корня брыжейки тонкой кишки и вовлекающая смежные органы (поджелудочную железу, 12-перстную кишку) с возможным вращением в брыжеечные вены. При ПЭТ-КТ с 18-F ДОПА (L-дигидроксифенилаланин) была подтверждена нейроэндокринная природа опухоли и дополнительно к вышеописанной на КТ картине выявлены множественные метастазы в лимфатические узлы.

В конце февраля 2018 г. пациенту была выполнена диагностическая лапароскопия, при которой опухоль имела размеры 15 x 20 см, занимала весь корень брыжейки тонкой кишки и переходила на брыжейку поперечно-ободочной кишки. Опухоль была не смещаемой относительно окружающих тканей и имела высокую контактную кровоточивость. Были подвергнуты биопсии 3 пораженных лимфатических узла, при морфологическом исследовании которых определялась картина высокодифференцированной (Grade 1) нейроэндокринной опухоли (НЭО) с выраженной цитоплазматической экспрессией синаптофизина, хромогранина А.

При коронарографии от 17.05.2018 г. выявлен выраженный стеноз всех основных артериальных ветвей, осуществляющих кровоснабжение сердца (от 70 до 90 % сужения просвета). В итоге обследования сформулирован следующий диагноз. Первично-множественный рак:

рак мочевого пузыря I ст., состояние после хирургического лечения в 2007 г.; НЭО тонкой кишки/поджелудочной железы с поражением забрюшинных, брыжеечных, ретрокуральных, параэзофагеальных, парааортальных, верхнего паратрахеального лимфоузлов, а также лимфоузлов ворот печени и зоны малой кривизны желудка. Карциноидный синдром, карциноидное сердце; недостаточность трикуспидального клапана IV ст., недостаточность пульмонального клапана III ст., тяжелый стеноз коронарных артерий сердца.

По результатам обследования и с учетом клинических проявлений заболевания и состояния больного консилиумом было решено начать лечение аналогами соматостатина и добиться компенсации кардиальных нарушений.

С конца марта 2018 г. больному было начато лечение с использованием пролонгированного аналога соматостатина — ланреотида (Соматулин Аутожел) в дозе 120 мг п/к 1 раз в 4 недели, а в июле в одной из клиник Израиля было проведено аортокоронарное шунтирование с протезированием трикуспидального клапана. Больной перенес хирургическое вмешательство без осложнений, на фоне инъекций ланреотида стал чувствовать себя значительно лучше, вернулся к трудовой деятельности в обычном режиме (он, будучи профессором, преподает и читает лекции).

При контрольной компьютерной томографии в сентябре 2018 г. отмечено уменьшение размеров опухоли на 7 %, значимое снижение уровня всех биохимических маркеров (5-ГИИУК, серотонин, хромогранин А), купирование карциноидного синдрома.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ — В ФОКУСЕ ВНИМАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ОНКОЛОГОВ

По данным Darari A. et al. (JAMA Oncology, 2017), в США в период с 1973 по 2012 г. заболеваемость НЭО увеличилась почти в 6,4 раза, причем рост был неуклонным, в то время как суммарная заболеваемость всеми злокачественными новообразованиями до начала 1990-х гг. увеличивалась медленно, а затем вышла на плато. Частично такие показатели могут быть связаны с улучшением диагностики НЭО. На долю этих опухолей приходится пока около 1 % от общего числа вновь выявляемых случаев онкопатологии, что, впрочем, не так уж и мало.

Любого специалиста, который сталкивается с проблемой НЭО, не может не удивлять сочетание «крайностей», характерных для этого класса опухолей:

- самые разнообразные локализации, при этом что опухоли ведут свое начало из клеток, сходных по происхождению и функции;
- четкие ключи для диагностики (проявления при наличии карциноидного синдрома, биохимические маркеры) и в то же время часто запоздалое выявление опухоли;
- высокая склонность к диссеминации некоторых форм опухолей и в ряде случаев выраженный эффект от циторедукции.

Возможно, такое созвездие парадоксов поможет нам лучше понять различные стороны онкогенеза и откроет новые горизонты для лечения злокачественных опухолей.

КАКИЕ ОПУХОЛИ ОТНОСЯТСЯ К НЭО

В 1907 г. S. Oberdorfer, работавший в Мюнхене, впервые ввел термин «карциноид» («похожий на рак») для обозначения особых опухолей кишечника. Данный термин хорошо характеризовал исходное отношение к этому типу

Такие приступы связаны с выбросом в кровь серотонина и других биологически активных веществ из опухоли. Но этот синдром бывает выражен далеко не во всех случаях, обычно развернутый карциноидный синдром проявляется у пациентов с массивным поражением печени, приводящим к замедлению инактивации секретируемой опухолью серотонина. Кроме того, НЭО может быть «нефункциональной», то есть не выделять активные субстанции.

В связи с этим для более точной диагностики в случае клинического подозрения на НЭО, а также для оценки эффективности лечения в динамике используют определение биологически активных веществ, секретируемых НЭО, в крови и моче. Повышение уровня серотонина и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты типично для карциноидного синдрома, хромогранин А определяется при любых НЭО.

Введенный в начале XX века для обозначения особых опухолей кишечника термин «карциноид» («похожий на рак») хорошо характеризовал исходное отношение к этому типу опухолей, которые считали «условно доброкачественными». Однако впоследствии было доказано, что, несмотря на некоторые клинические особенности, они все же являются «полноценными» злокачественными опухолями.

опухолей, которые считали «условно доброкачественными», отличными от типичных злокачественных. Однако впоследствии было доказано, что, несмотря на некоторые клинические особенности, они все же являются «полноценными» злокачественными опухолями, способными к инвазивному росту и метастазированию. Впоследствии, после долгой терминологической эволюции (опухоль АПУД-системы и т.д.) для обозначения этих (и ряда других) новообразований стал использоваться термин НЭО. В настоящее время к НЭО также относятся феохромоцитомы, мелкоклеточный и крупноклеточный рак легкого, карцинома Меркеля, а также НЭО желудка, поджелудочной железы, кишечника, щитовидной железы, паращитовидных желез, гипофиза, яичников и др.

Наличие НЭО можно заподозрить по карциноидному синдрому, который довольно многолик, но в типичных случаях проявляется в виде приступов жара с покраснением и отеком лица, тахикардией, гипотонией, тенезмами, диареей. Приступы могут провоцироваться приемом пищи или алкогольных напитков, эмоциональным перенапряжением.

При этом необходимо помнить, что для решения вопроса о тактике лечения НЭО решающим является морфологическое исследование, одна из задач которого состоит в определении степени злокачественности процесса (Grade — G) и уровня Ki-67. Важно также определить наличие рецепторов к соматостатину.

КОВАРНОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ — КАРЦИНОИДНОЕ СЕРДЦЕ

Биологически активные вещества, выделяемые НЭО, способны оказывать повреждающее воздействие на сердце, обычно через стимуляцию фиброза. Основную роль в этих процессах играет серотонин. Развивается утолщение клапанов, их недостаточность, причем эти изменения более типичны для клапанов правых отделов сердца. Избыточное количество серотонина также может вызвать спазм коронарных артерий с клиническими проявлениями в виде острого сердечного приступа.

Уже развившееся карциноидное сердце свидетельствует о том, что НЭО возникла достаточно давно, что, по-видимому, имело место и у нашего пациента.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ НЭО

Диагностикой и лечением пациентов с НЭО должна заниматься мультидисциплинарная команда. Перечень вовлекаемых специалистов весьма солиден: онкологи, лучевые диагносты, рентгенологи, патоморфологи, генетики, хирурги, гастроэнтерологи, эндокринологи.

Некоторым пациентам возможно проведение хирургического лечения. Причем при НЭО выживаемость может существенно увеличиться даже после удаления большей части опухоли (максимальная циторедукция). В последующем циторедуктивные операции могут быть дополнены лекарственным лечением. В случаях невозможности хирургического лечения медикаментозная терапия выходит на первый план.

АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА — ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ДЛЯ БОЛЬШИНСТВА НЭО

Соматостатин является гормоном и вырабатывается гипоталамусом и поджелудочной железой. Спектр его действия весьма широк: он понижает секрецию ряда гормонов, в том числе соматотропного и тиреотропного гормонов гипофиза, а в ЖКТ — серотонина и других активных веществ.

Сам соматостатин имеет очень короткое время полужизни. Поэтому для медицинского применения были разработаны аналоги соматостатина (АС).

Алгоритмы медикаментозного лечения многих форм НЭО включают АС, в частности при низкой степени злокачественности (G1, G2)

опухоли или при наличии карциноидного синдрома независимо от Grade опухоли или ее локализации — как в описанном клиническом случае. Для НЭО с G3 целесообразна полихимиотерапия.

АС не только снижают выброс активных веществ опухолевыми клетками, но также оказывают антипролиферативное действие, что проявилось у данного больного в виде уменьшения размеров опухоли.

Следует отметить, что в исследовании CLARINET медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с НЭО ЖКТ, получавших ланреотид, составила 61,5 месяца, а у сходных пациентов, получавших октреотид, в исследовании PROMID медиана ВБП была 28,8 месяца. При прямом сравнении эффективности АС у пациентов с НЭО ПЖ было показано преимущество применения ланреотида по сравнению с октреотидом у пациентов с НЭО ПЖ G2: медиана ВБП в случае ланреотида составила 22 месяца, октреотида — 7 месяцев, $p = 0,01$.

Для длительной терапии НЭО целесообразна пролонгированная форма АС, и немаловажным является удобство ее введения. Путь введения ланреотида не влияет на фармакокинетику препарата, тогда как неправильное введение октреотида может привести к усилению выраженности карциноидного синдрома.

ЧТО ЖЕ ДАЛЬШЕ?

Приведенный клинический случай показывает, сколь действенны могут быть АС для контроля симптомов и повышения качества жизни при НЭО.

к.м.н. А. А. Пархоменко

Генетический диагноз

◀ Окончание, начало на с. 1

гена BRCA. Медицинские генетики рекомендовали ей двустороннюю профилактическую мастэктомию, и она согласилась. Одновременно была выполнена реконструктивно-пластическая операция.

— **Дает ли профилактическая операция 100%-ную гарантию безопасности против наследственного рака молочной железы?** — Снижение подобного риска достигает 95–97%.

— **А если пациентка, оказавшаяся на месте Анджелины, попросила бы доктора рекомендовать ей неинвазивные способы профилактики рака?**

— В нашей клинике мы предлагаем динамическое наблюдение междисциплинарной командой специалистов с использованием лучевых и инструментальных методов диагностики, таких как УЗИ, маммография, магнитно-резонансная томография молочных желез и органов малого таза, консультации маммолога, гинеколога и других врачей один раз в 6 месяцев.

— **Есть ли какие-либо общие особенности «макродиагностики» наследственных опухолей?**

— Здесь, как правило, необходимо применение более чувствительных методов, чем при спорадическом раке. Например, при раке молочной железы используется МРТ вместо УЗИ. Что же касается наследственного диф-

фузного рака желудка, то здесь стандартная ЭГДС, надежно выявляющая на ранних стадиях спорадические формы рака желудка, часто оказывается «слепой».

Диффузный рак желудка, возникающий при наследственной мутации, инактивирующей молекулы межклеточной адгезии (кадхерины), — это опухоли с нечеткими границами. Они характеризуются «ползущим» инфильтративным ростом, и процесс протекает значительно более агрессивно, чем при кишечном типе рака. При диффузном типе рака опухоль развивается в подслизистом слое стенки желудка и ее рост до определенного момента происходит скрыто, поэтому такие новообразования нередко пропускаются при стандартной ЭГДС. Но если к ЭГДС подключить дополнительные уточняющие методы, такие как эндоскопическое УЗИ (эндоскопическую ультрасонографию), то точность диагностики повышается на порядок.

— **Есть ли уже специфические лекарства для лечения наследственных опухолей?**

— Потребность в таких целевых препаратах велика. В России зарегистрирован препарат, с успехом применяемый при наследственном BRCA-ассоциированном раке яичников. Это пероральный синтетический ингибитор PARP. В настоящее время продолжается изучение эффективности нескольких других ингибиторов PARP, используемых в монотерапии или в сочетании с химиотерапией.

Подготовил Александр Рылов

Единственный² аналог соматостатина, одобренный для лечения нефункционирующих НЭО поджелудочной железы и ЖКТ и контроля симптомов¹

СДЕРЖИВАЯ ПРОГРЕССИЮ^{3*}

3 причины выбрать Соматулин Аутожелъ 120 мг

<p>Антипролиферативный эффект при ГЭП НЭО</p> <ul style="list-style-type: none"> Увеличение медианы ВБП у пациентов с НЭО ПЖ и ЖКТ G1 и G2 (Ki-67 ≤ 10%) независимо от объема опухолевого поражения печени³ 	<p>Контроль симптомов карциноидного синдрома</p> <ul style="list-style-type: none"> Снижение проявлений уже через 24 часа⁴, длительный контроль у более 70% пациентов⁵ 	<p>Сохранение качества жизни</p> <ul style="list-style-type: none"> Хорошая переносимость при длительном применении^{3,6} Возможность самостоятельного введения⁷
--	--	--

Показания для Соматулина Аутожелъ^{1}:

- Лечение пациентов с ГЭП НЭО или неуточненным первичным очагом G1 и G2 (Ki-67 ≤ 10%) у взрослых пациентов с несекретирующими местнораспространенными или метастатическими опухолями
- Терапия симптомов карциноидного синдрома при нейроэндокринных опухолях.

ИПСЕН Innovation for patient care

Соматулин[®] Аутожелъ[®] ланреотид

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии со ст. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направьте пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в региональные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, 17-23, тел.: +7 495 258 5400, факс: +7 495 258 5401; pharmaco@ipsen.ru; ipsen@ipsen.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: +7 (916) 999 3028 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ipsen); +7 (800) 700 4025 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения); medical.information.russia@ipsen.com.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Соматулин Аутожелъ 120 мг; 2. На основании анализа инструкций препаратов октреотид лонг, октреотид депо, Сандостатин Ланг на сайте PPS от 27.06.2018 <https://pps.com/inform/ru/Default.aspx>; 3. Caplin ME et al. NEJM. 2014; 371(3): 224-33; 4. Ruszniewski P et al. Neuroendoc. 2004; 80: 244-251; 5. Ruszniewski P, et al. Dig Liver Dis. 2016; 48(5): 552-558; 6. Caplin M.E. et al. Endocr Relat Cancer. 2016; 23(3): 191-9; 7. Adelman D.T. et al. Med Devices (Auckl) 2012; 5: 103-9.

12-14 ФЕВРАЛЯ 2019, МОСКВА

III НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОТ МЕНАРХЕ ДО ПОСТМЕНОПАУЗЫ»

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ

- Предрак шейки матки (неинвазивная диагностика, неинвазивная терапия, принципы реабилитации)
- Рак и беременность
- Рак и репродуктивная медицина
- Возможности современной радиологии в лечении опухолей и рецидивов РРО
- Лучевая и ядерная диагностика при заболеваниях РО

ОРГАНИЗАТОРЫ

МИНЗДРАВ РОССИИ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ), Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы (РОСОРС), МИНПРОМТОРГ РОССИИ, Министерство промышленности и торговли Российской Федерации

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи», НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова

ОНКОЦЕНТР, NEW SEARCH INSTITUTE OF ONCOLOGY

КОНТАКТЫ

За информацией по научной программе обращайтесь:

Ашрафян Лев Андреевич
Тел: +7 (495) 531 44 44 доб. 2020
e-mail: levaa2004@yahoo.com

За информацией по поводу участия обращайтесь:

Марина Иванова
Тел: +7 (495) 646-01-55, доб. 207
Моб.: +7 (926) 698-15-40
e-mail: m.ivanova@ctogroup.ru

www.onco-gyn.ru

Календарь мероприятий 2019

самое важное и актуальное

ЯНВАРЬ	ФЕВРАЛЬ	МАРТ	АПРЕЛЬ	МАЙ	ИЮНЬ
<p>Пн 7 14 21 28</p> <p>Вт 1 8 15 22 29</p> <p>Ср 2 9 16 23 30</p> <p>Чт 3 10 17 24 31</p> <p>Пт 4 11 18 25</p> <p>Сб 5 12 19 26</p> <p>Вс 6 13 20 27</p>	<p>Пн 4 11 18 25</p> <p>Вт 5 12 19 26</p> <p>Ср 6 13 20 27</p> <p>Чт 7 14 21 28</p> <p>Пт 1 8 15 22</p> <p>Сб 2 9 16 23</p> <p>Вс 3 10 17 24</p>	<p>Пн 4 11 18 25</p> <p>Вт 5 12 19 26</p> <p>Ср 6 13 20 27</p> <p>Чт 7 14 21 28</p> <p>Пт 8 15 22 29</p> <p>Сб 2 9 16 23 30</p> <p>Вс 3 10 17 24 31</p>	<p>Пн 1 8 15 22 29</p> <p>Вт 2 9 16 23 30</p> <p>Ср 3 10 17 24</p> <p>Чт 4 11 18 25</p> <p>Пт 5 12 19 26</p> <p>Сб 6 13 20 27</p> <p>Вс 7 14 21 28</p>	<p>Пн 6 13 20 27</p> <p>Вт 7 14 21 28</p> <p>Ср 1 8 15 22 29</p> <p>Чт 2 9 16 23 30</p> <p>Пт 3 10 17 24 31</p> <p>Сб 4 11 18 25</p> <p>Вс 5 12 19 26</p>	<p>Пн 3 10 17 24</p> <p>Вт 4 11 18 25</p> <p>Ср 5 12 19 26</p> <p>Чт 6 13 20 27</p> <p>Пт 7 14 21 28</p> <p>Сб 1 8 15 22 29</p> <p>Вс 2 9 16 23 30</p>
<p>7–11 США, Гавайи 11-я Международная конференция Интернационального общества онкоммаммологов и онкогинекологов (BGICS) www.radiologyeducation.mayo.edu</p> <p>17–19 США, Сан-Франциско Симпозиум, посвященный онкологическим заболеваниям ЖКТ www.gicasym.org</p> <p>22–24 США, Сан-Франциско Конференция, посвященная опухолевым моделям www.tumor-models-sf.com</p> <p>25 Россия, Москва Конференция RUSSCO «Меланома» www.rosoncoweб.ru</p> <p>25–26 ОАЭ, Дубай Международная конференция, посвященная молекулярным маркерам в онкологии www.molecularmarkers.cancersummit.org</p> <p>25–26 Испания, Барселона Конференция «Прогресс и противоречия в онкогинекологии» www.primeoncology.org</p> <p>30–31 Таиланд, Бангкок Международная конференция, посвященная исследованию и лечению онкологических заболеваний www.cancer-conference.alliedacademies.com</p> <p>31 Россия, Москва Конференция «Раннее выявление рака молочной железы. Основные направления в выборе тактики лечения» https://www.mknc.ru</p> <p>31.01–01.02 Россия, Москва Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы» www.rosoncoweб.ru</p>	<p>6 Россия, Москва Конференция «Редкие злокачественные опухоли кожи» www.mknc.ru</p> <p>9–11 Япония, Киото 11-й Международный симпозиум по фокальной терапии и методам визуализации при раке простаты и почки www.erasmus.gr/microsites/1152</p> <p>12–14 Россия, Москва III Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» www.prof.ncagp.ru</p> <p>15–16 Россия, Москва II Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» www.oncoradiology.ru</p> <p>22 Испания, Валенсия 12-й Международный симпозиум по новым методам лечения рака яичников www.esmo.org</p> <p>25–27 Франция, Париж 13-й Всемирный онкологический конгресс www.cancer.alliedacademies.com</p> <p>25–27 Франция, Париж Международный конгресс ESMO по таргетной антираковой терапии www.esmo.org</p> <p>27–28 Южная Корея, Сеул 17-я Международная конференция, посвященная изучению и лечению онкологических заболеваний www.cancerresearch-therapy.cancersummit.org</p>	<p>4–6 Великобритания, Лондон 3-й Всемирный конгресс, посвященный раку молочной железы и женскому здоровью www.breastcancercongress.com/home</p> <p>8–9 Швейцария, Лугано Собрание ESMO, посвященное обновлениям в рекомендациях для практикующих онкологов https://www.esmo.org</p> <p>14–16 Испания, Барселона 7-я Международная конференция, посвященная инновационным подходам в лечении рака головы и шеи www.esmo.org</p> <p>15–16 Россия, Санкт-Петербург Конференция RUSSCO «Немелкоклеточный рак легкого» rosoncoweб.ru</p> <p>18–19 Великобритания, Лондон 14-й Всемирный саммит по онкологии www.oncology-summit.alliedacademies.com</p> <p>20–21 Франция, Париж 15-й Всемирный саммит по биомаркерам www.biomarkers.global-summit.com</p> <p>20–23 Россия, Санкт-Петербург Конференция «Немелкоклеточный рак легкого» www.rosoncoweб.ru</p> <p>22–23 Россия, Москва Конференция «Онкогинекология» www.rosoncoweб.ru</p>	<p>5 Россия, Москва Конференция «Иммуноонкология» www.rosoncoweб.ru</p> <p>8–9 ОАЭ, Абу-Даби 3-й Всемирный конгресс по радиологии и онкологии www.radiology-oncology.annualcongress.com</p> <p>11–13 Австрия, Вена 6-я Международная конференция по иммунотерапии в онкологии (ITOC6) www.itoc-conference.eu</p> <p>12–13 Россия, Москва Конференция «Опухоли ЖКТ» www.rosoncoweб.ru</p> <p>15–16 Япония, Осака 21-й Всемирный конгресс по неонатальной и детской онкологии www.oncology.pediatricconferences.com</p> <p>15–16 Италия, Милан 2-й Всемирный конгресс по раку груди, гинекологии и женскому здоровью www.globalwomenhealth.alliedacademies.com</p> <p>17–19 Россия, Нижний Новгород X Съезд онкологов России www.aor2019.ru</p> <p>18 Россия, Москва Конференция «Современные подходы к диагностике и лечению рака желудка» www.mknc.ru</p> <p>19 Россия, Краснодар Конференция Российского общества онкоурологов в Южном федеральном округе www.roou.ru</p> <p>26–27 Испания, Барселона 7-й симпозиум ESMO, посвященный сигнальным путям в канцерогенезе www.esmo.org</p>	<p>2–4 Германия, Берлин Ежегодный конгресс ESMO по раку молочной железы www.esmo.org</p> <p>6–7 Япония, Токио 3-й Всемирный саммит по онкологии www.globalcancer.conferenceseries.com</p> <p>9–12 США, Нью-Йорк 13-й Всемирный симпозиум по технологиям эмболизации GEST 2019 www.gestweb.org/symposium/</p> <p>17–18 Россия, Санкт-Петербург V Российская конференция «Поддерживающая терапия в онкологии» www.rosoncoweб.ru</p> <p>20–21 Великобритания, Лондон 4-й ежегодный конгресс, посвященный достижениям в онкоиммунологии www.oxfordglobal.co.uk</p> <p>23 Россия, Москва Конференция «Раннее выявление рака легкого. Химиотерапия и иммунотерапия HMPA» www.mknc.ru</p> <p>28–30 Россия, Москва XIII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2019» www.radiology-congress.ru</p> <p>31–04.06 США, Чикаго Ежегодное собрание ASCO www.meetings.asco.org</p>	<p>10–11 Россия Онкологический саммит ESMO в России 2019 www.rosoncoweб.ru</p> <p>17–18 Ирландия, Дублин 6-я Международная конференция, посвященная раку легких и хронической обструктивной легочной болезни (COPD) www.copd.alliedacademies.com</p> <p>21–23 США, Сан-Франциско Ежегодное совещание MASCC/ISOO по оказанию поддержки при раке www.mascc.org</p> <p>22–23 Россия, Санкт-Петербург V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019» www.forum-onco.ru</p> <p>27 Россия, Москва Конференция «Нежелательные явления лекарственной терапии в онкологии» www.mknc.ru</p> <p>29–30 США, Сиэтл 7-я Международная конференция, посвященная достижениям в гематологии и онкологии www.icaho.binayfoundation.org</p>

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Российский Биотерапевтический Журнал

Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕЙ

www.ogh.abvpress.ru

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ИЮЛЬ

Пн	1	8	15	22	29
Вт	2	9	16	23	30
Ср	3	10	17	24	31
Чт	4	11	18	25	
Пт	5	12	19	26	
Сб	6	13	20	27	
Вс	7	14	21	28	

15–16 Япония, Йокогама
23-е Всемирное собрание
онкологов
www.annualmeeting.conferenceseries.com
18–19 Испания, Валенсия
12-я Международная
конференция по раковым
стволовым клеткам
www.cancerstemcells.alliedacademies.com
19–20 Россия, Санкт-Петербург
Российский международ-
ный симпозиум
«Рак почки»
www.rosoncweb.ru
25–27 Великобритания, Лондон
34-й Всеевропейский
саммит по онкологии
и радиологии
www.eurocancer.expertconferences.org

АВГУСТ

Пн	5	12	19	26	
Вт	6	13	20	27	
Ср	7	14	21	28	
Чт	1	8	15	22	29
Пт	2	9	16	23	30
Сб	3	10	17	24	31
Вс	4	11	18	25	

23–25 Великобритания, Оксфорд
ESMO Academy 2019
www.esmo.org

СЕНТЯБРЬ

Пн	2	9	16	23	30
Вт	3	10	17	24	
Ср	4	11	18	25	
Чт	5	12	19	26	
Пт	6	13	20	27	
Сб	7	14	21	28	
Вс	1	8	15	22	29

5 США, Сан-Диего
Практическая онкологическая
конференция ASCO — 2019
www.asco.org
6 Россия, Самара
Конференция Российского
общества онкологов
в Приволжском
федеральном округе
www.roou.ru
6–7 США, Сан-Диего
Симпозиум ASCO, посвящен-
ный качеству медицинской
помощи
www.asco.org
19 Россия, Москва
Конференция «Современные
подходы к лечению
метастатического рака
молочной железы»
www.mknc.ru
23–25 Чехия, Прага
3-й Всемирный
онкологический конгресс
www.colossalfacet.com
23–25 Великобритания, Лондон
3-я Международная
конференция по онкологии
www.magnusconferences.com
25–26 ОАЭ, Дубай
Международная конферен-
ция «Радиология и новейшие
методы лечения рака»
www.radiology.alliedacademies.com
27–1.10 Испания, Барселона
Конгресс ESMO — 2019
www.esmo.org

ОКТАБРЬ

Пн	7	14	21	28	
Вт	1	8	15	22	29
Ср	2	9	16	23	30
Чт	3	10	17	24	31
Пт	4	11	18	25	
Сб	5	12	19	26	
Вс	6	13	20	27	

14–15 Финляндия, Хельсинки
4-я Всемирная конферен-
ция, посвященная раку
груди и шейки матки
www.breast-cervical.cancersummit.org
17–18 Аргентина, Буенос-Айрес
8-я Межамериканская
онкологическая
конференция
www.oncologyconferences.com.ar
18–19 Россия, Владивосток
Лучшее по материалам
международных
конференций
и симпозиумов 2019:
Восток
www.rosoncweb.ru
21–22 Австралия, Мельбурн
4-й Всемирный конгресс,
посвященный последним
достижениям в изучении
и лечении онкологических
заболеваний
www.cancerresearch.global-summit.com
24 Россия, Москва
Конференция «Методы
ранней диагностики,
лечения и профилактики
в онкогинекологии»
www.mknc.ru
25–26 США, Сан-Франциско
Симпозиум по паллиатив-
ной и поддерживающей
терапии в онкологии
www.asco.org

НОЯБРЬ

Пн	4	11	18	25	
Вт	5	12	19	26	
Ср	6	13	20	27	
Чт	7	14	21	28	
Пт	1	8	15	22	29
Сб	2	9	16	23	30
Вс	3	10	17	24	

12–14 Россия, Москва
XXIII Российский онколо-
гический конгресс – 2019
www.rosoncweb.ru
13–14 США, Сан-Франциско
Всемирный конгресс
по онкоиммунологии
и эпигенетике
www.epigenetics.alliedacademies.com
18–19 ОАЭ, Дубай
Международная
конференция, посвящен-
ная биомаркерам и тар-
гетной терапии опухолей
www.cancertargets.conferenceseries.com
22–24 Сингапур
Азиатский конгресс ESMO
www.esmo.org
28 Россия, Москва
Конференция «Ранняя
диагностика опухолей
головы и шеи. Основные
стратегии в лечении»
www.mknc.ru

ДЕКАБРЬ

Пн	2	9	16	23	30
Вт	3	10	17	24	31
Ср	4	11	18	25	
Чт	5	12	19	26	
Пт	6	13	20	27	
Сб	7	14	21	28	
Вс	1	8	15	22	29

2–4 Португалия, Лиссабон
5-я Международная
конференция ESO-ESMO,
посвященная раку молочной
железы
www.eso.net
19 Россия, Москва
Конференция «Актуальные
вопросы диагностики
и лечения злокачественных
образований кожи»
www.mknc.ru
Даты уточняются Россия, Москва
V Всероссийская
конференция
по молекулярной онкологии
с участием ведущих
специалистов из России
и Европы
www.mol-oncol.com



Восьмое издание TNM-классификации злокачественных опухолей: что нового?

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что распространенность опухоли, то есть ее стадия, на момент постановки диагноза является ключевым фактором, определяющим прогноз и выбор тактики терапии. Эта уверенность основана на опыте лечения и наблюдения за группами пациентов с одинаковой стадией заболевания.

Нина Андреевна ГОРБАНЬ

К.м.н., начальник центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ



Современные принципы стадирования на основе оценки категорий Т (опухоль), N (лимфоузел) и М (метастаз) разработал в 1943–1952 годах французский хирург Пьер Денуа (Pierre Denoix). В 1950 г. при Международном противораковом союзе (UICC) был создан Комитет по номенклатуре и статистике опухолей, который в 1958 г. опубликовал первые рекомендации по классификации клинических стадий злокачественных опухолей молочной железы и гортани. С тех пор непрерывно ведутся разработка и усовершенствование стадирования опухолей различных локализаций. В этой работе принимают участие и национальные комитеты TNM, и Американский объединенный комитет по раку (AJCC).

ОБЩИЕ ПРАВИЛА НЕИЗМЕННЫ

В 2017 году вышли 8-е издание классификации TNM UICC и 8-е издание руководства по стадированию злокачественных новообразований AJCC, которые почти идентичны. Издания представляют правила классификации и стадирования опухолей различных локализаций с изменениями, соответствующими современным данным и представлениям. Руководство UICC/TNM 8 принято всеми национальными комитетами TNM, и в настоящее время в данных странах его необходимо использовать в рутинной работе при установлении стадии опухоли.

Остаются неизменными общие правила, применимые к новообразованиям всех локализаций. Во-первых, все злокачественные опухолевые процессы должны быть подтверждены гистологически. Во-вторых, для каждой локализации описаны две классификации: клиническая и патологическая, которые могут иметь некоторые различия.

Клиническая классификация TNM (или cTNM) имеет большое значение для выбора терапии. Стадирование cTNM основано на данных, полученных до лечения: по результатам физического осмотра, эндоскопии, биопсии, хирургического исследования и других обследований.

Патологическая классификация pTNM определяется после хирургического вмешательства и морфологического исследования удаленного материала, она предоставляет дополнительные данные для оценки прогноза и конечных результатов, а также дополнительной адьювантной терапии.

После определения категорий Т, N, М и/или pT, pN и pM их группируют по стадиям заболевания. Категории Т, N, М и стадия устанавливаются

ся единожды и должны оставаться неизменными в медицинской документации.

В ЗАТРУДНИТЕЛЬНЫХ СЛУЧАЯХ

Существуют рекомендации, помогающие стадировать опухоль в затруднительных случаях. Например, если есть сомнения при определении категории Т, N или М, следует выбрать категорию с меньшим значением. Это правило распространяется и на определение стадии. При наличии множественных первичных опухолей в одном органе стадировать онкологический процесс следует по опухоли с наибольшей категорией Т, а в скобках указать число новообразований, например T2 (m) или T2 (5). Однако при синхронном двустороннем первичном раке парных органов каждая опухоль должна классифицироваться отдельно. В то же время при поражении печени, яичников и маточной трубы множественность новообразований является критерием категории Т, а при опухолях легких может быть критерием категории М. Эти принципы остаются актуальными в 8-м издании классификации TNM.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

В обновленной классификации отсутствует рубрика, посвященная С-фактору, который больше не учитывается. Зато в конце почти каждой главы, посвященной стадированию опухолей той или иной локализации, появилась новая рубрика — «Таблица прогностических факторов». Данные характеристики разделены на группы: факторы, связанные с опухолью, связанные с пациентом и с окружающей средой. Каждую группу факторов в зависимости от их важности на текущий момент делят на значимые, дополнительные, а также новые и перспективные. В этих таблицах указаны различные данные, начиная с возраста пациента и сопутствующих заболеваний и заканчивая молекулярно-биологическими и генетическими маркерами. Для опухолей разных локализаций прогностические факторы различаются.

Факторы, характеризующие опухоль, могут быть связаны с ее морфологическим строением (вариант карциномы, градиация, степень дифференцировки) и молекулярными особенностями, а также с профилем экспрессии генов, который отражает биологическое поведение новообразования. В указанную группу входят предиктивные и прогностические факторы, учитывающие связь опухоли с вирусной инфекцией или же уровень диагностического маркера в сыворотке крови (например, PSA при карциноме простаты или СЕА при колоректальной карциноме).

Факторы, связанные с пациентом, — демографические (возраст и пол) или приобретенные (такие как иммунодефицит, работоспособность, наличие вредных привычек). Факторы окружающей среды могут включать в себя вариант и качество оказанного лечения (возраст и опыт врача, доступность и общую организацию медицинской помощи).

Определение стадии заболевания базируется на категориях Т, N и М, однако при опухолях некоторых локализаций могут учитываться степень дифференцировки, возраст больного и другие данные. Для ряда новообразований различных локализаций разработаны и представлены, помимо стадий, прогностические группы, основанные на стадии опухоли и других факторах, например на уровне PSA и сумме Глисона (степени дифференцировки) при карциноме предстательной железы.

В 8-м издании TNM-классификации представлены обновленные, соответствующие современным данным и представлениям стандарты описания и определения стадий злокачественных опухолей. В некоторые главы классификации внесены существенные изменения и даже приняты новые парадигмы и принципы стадирования.

ИЗОЛИРОВАННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

В 8-м издании уточнено понятие «изолированные опухолевые клетки» (ИОК). ИОК представляют собой одиночные опухолевые клетки или их небольшие скопления не более 0,2 мм в наибольшем измерении, которые выявляют при рутинном или иммуногистохимическом исследовании. Понятие ИОК для рака молочной железы включает группы, состоящие из менее 200 клеток в одном гистологическом срезе, для других локализаций кластер опухолевых клеток должен содержать не более 20 клеток. Таким образом, определение ИОК может варьироваться в зависимости от локализации опухоли. Наличие ИОК не влияет на категорию N или M, и при отсутствии метастаза новообразования должны стадироваться как N0 или M0. Исключение составляют меланома кожи и рак из клеток Меркеля, при которых наличие ИОК в лимфатическом узле классифицируется как N1.

НОВЫЕ ПАРАДИГМЫ И ПРИНЦИПЫ

В некоторые главы в новом издании внесены существенные изменения и даже приняты новые парадигмы и принципы стадирования. Так, в классификации опухолей головы и шеи при определении стадии новообразований глотки учитывают их связь с вирусом папилломы человека (ВПЧ), которую выявляют на основании экспрессии p16. Для p16-положительных и p16-негативных опухолей различается категория T4: для p16-негативных карцином T4 делится на подстадии T4a и T4b, в то время как для p16-положительных карцином такого разделения нет. Кроме того, категория N3 для p16-негативных опухолей имеет подкатегории N3a и N3b на основании наличия или отсутствия экстранодального распространения опухоли. Соответственно, различаются и критерии для определения стадии заболевания для p16-положительных и p16-негативных опухолей.

Появилась новая глава, посвященная метастамам гистологически подтвержденного плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. В новой парадигме каждый случай метастаза плоскоклеточного рака без выявленного первичного очага должен быть гистологически (иммуногистохимически) исследован для выявления связи с ВПЧ или вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). При выявлении ВЭБ для стадирования применяют классификацию назофарингеальных кар-

цином, при наличии связи с ВПЧ (экспрессия p16) — классификацию для опухолей ротоглотки. При отсутствии связи с ВЭБ и ВПЧ применяется третья схема стадирования.

Стадирование опухолей губы и полости рта в новой редакции классификации изменено касательно категории Т. Рекомендовано учитывать не только размер опухоли, но и глубину инвазии.

Для большинства опухолей головы и шеи при определении категории N необходимо принимать во внимание не только количество пораженных лимфатических узлов, но и наличие экстранодального распространения онкопроцесса, которое служит разграничением между N3a и N3b.

При стадировании опухолей щитовидной железы следует учитывать, что в 8-м издании классификации категория Т равноправно применима ко всем новообразованиям данного органа независимо от степени дифференцировки (в 7-м издании все анапластические/недифференцированные карциномы независимо от размера опухоли относили к T4). Категорию T3 разделили на подстадии T3a и T3b в зависимости от распространения за пределы органа с вовлечением скелетных мышц.

Метастазы в лимфоузлы переднего и верхнего средостения теперь следует относить к N1a (ранее относили к N1b). При группировке опухолей щитовидной железы по стадиям изменился возрастной критерий пациентов — с 45 на 55 лет. Прогностические признаки для папиллярного и фолликулярного рака отличаются от медуллярного. Для папиллярной и фолликулярной карцином важными признаками являются экстраиреоидное распространение (категория Т), категория М, лечение тиреоидэктомией, возраст и наличие резидуальной

опухоли. Для медуллярного рака — уровень кальцитонина до и после операции, СЕА, возраст и объем резекции.

В разделе, посвященном опухолям пищеварительной системы, тоже есть нововведения. Во-первых, изменился критерий для определения опухолей пищеводно-желудочно-го перехода (ПЖП). Теперь новообразования проксимального отдела желудка, вовлекающие ПЖП с эпицентром, расположенным на расстоянии не более 2 см от него, стадируются как рак пищевода (ранее в этом критерии указывалось расстояние в 5 см). Опухоли проксимального отдела желудка с эпицентром, удаленным от него более чем на 2 см, стадируются как желудочные даже при вовлечении ПЖП, независимо от гистогенеза (плоскоклеточный рак или аденокарцинома). Однако для определения стадии при карциномах пищевода учитывается гистогенез опухоли и применяются разные критерии для плоскоклеточного рака и для аденокарциномы. А в определении прогностической группы для плоскоклеточного рака пищевода кроме критериев Т, N, M учитывается локализация опухоли, а для аденокарциномы — степень дифференцировки.

Для стадирования новообразований тонкой кишки при определении категории Т3 более не учитывается критерий протяженности распространения в 2 см, а указывается условие — не должно быть нарушения серозной оболочки. Опухоль Т4 — та, что перфорирует висцеральную брюшину или непосредственно прорастает в другие органы или структуры через серозную оболочку независимо от размера новообразования (прежний критерий размера — 2 см — более не учитывается).

Определено отношение к аппендикулярной муцинозной опухоли низкой степени злокачественности, которую относят к Tis, даже если определяется наличие бесклеточного муцина или муцинозного эпителия в мышечной оболочке, но при вовлечении субсерозы или серозной поверхности (висцеральной брюшины) опухоль относят к Т3 или Т4а соответственно.

В классификации опухолей анального канала изменились подходы к категории N в зависимости от группы пораженных лимфатических узлов.

При стадировании гепатоцеллюлярного рака и рака внутрипеченочных желчных протоков при определении категории T1, которую разделили на T1a и T1b, теперь необходимо учитывать размер опухолевого узла, а наличие сосудистой инвазии более не исключает T1 стадию. В то же время категория T3 для гепатоцеллюлярного рака теперь не разделена на подстадии, а опухоли, соответствующие кри-

териям T3b по данным 7-го издания, следует относить к T4. Подобные изменения произошли и в стадировании опухолей внепеченочных желчных протоков. Кроме того, были скорректированы подходы к категории N.

ОТДЕЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ — НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖКТ

Среди новых аспектов в руководстве в отдельный раздел выделены нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. При этом критерии для стадирования высококодифференцированных и низкодифференцированных новообразований различны. Это касается оценки как первичной опухоли, так и метастазов в регионарные лимфатические узлы, а также отдаленных метастазов. В этой же главе дана отдельная схема классификации высококодифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, которые ранее стадировались по общим правилам для рака этого органа.

При обозначении стадии нейроэндокринных опухолей принципиальным моментом является разделение их на основании гистологической градации на две категории: высококодифференцированные и низкодифференцированные, с разным подходом к их стадированию. В последнем пересмотре классификации введена отдельная система, которую применяют для высококодифференцированных нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта, включая поджелудочную железу. Нейроэндокринные карциномы высокой гистологической градации (низкодифференцированные) должны классифицироваться по критериям для карцином соответствующей локализации. Это определяет необходимость обязательной гистологической и иммуногистохимической верификации каждой рассматриваемой опухоли.

В настоящее время определение гистологической градации следует проводить по критериям ВОЗ 2010 г., основанным на митотическом индексе и уровне Ki-67. К высококодифференцированным нейроэндокринным новообразованиям относят опухоли градации G1 и G2. К низкодифференцированным нейроэндокринным образованиям — карциномы градации G3, то есть мелкоклеточный и крупноклеточный рак.

Необходимо отметить, что данная классификация не распространяется на нейроэндокринные опухоли, расположенные в пищеводе и пищеводно-желудочном переходе. Согласно классификации ВОЗ 2010 г. допускается стадирование этих нейроэндокринных карцином по критериям аденокарциномы.

Для большинства локализаций при оценке N-стадии для высококодифференцированных опухолей имеет значение сам факт наличия метастаза, а для низкодифференцированных — количество пораженных лимфатических узлов.

Для оценки отдаленных метастазов высококодифференцированных нейроэндокринных опухолей почти всех локализаций важно наличие поражения печени.

СТАДИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА, ЛЕГКИХ, КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

В новое издание включена специальная глава, посвященная стадированию опухолей тимуса. Классификация применяется к эпителиальным опухолям тимуса, включая тимомы, тимические карциномы и нейроэндокринные новообразования. Ее не следует применять при саркомах, лимфомах и других редких опухолях. Эта классификация является новшеством 8-го издания и основана на рекомендациях Международной ассоциации по изучению рака легких (IASLC) и Международного проекта по изучению злокачественных новообразований тимуса (ITMIG). При стадировании опухолей легких для категории T изменились критерии размера опухоли в сторону уменьшения, и теперь T не зависит от расстояния до килля трахеи (карины).

В классификации опухолей костей и мягких тканей произошли радикальные изменения: она теперь зависит от локализации опухоли. Опухоли костей конечностей, туловища, черепа и лицевых костей стадируют согласно прежнему порядку, а для опухолей позвоночника и тазовых костей предложены совершенно иные принципы установления стадий. При определении категории T опухолей позвоночника учитывают количество пораженных позвонков, распространение в спинномозговой канал, вовлечение прилежащих сосудов и наличие опухолевого тромбоза. При стадировании опухолей костей таза имеют значение размер опухоли, количество пораженных сегментов, экстраосальное распространение, вовлечение сосудов и тромбоз.

Новообразования мягких тканей разделены по локализациям. Опухоли конечностей и поверхности туловища, а также забрюшинного пространства стадируются одинаково, и категория T зависит от их размера. Опухоли головы и шеи, а также органов грудной и брюшной полостей имеют другие принципы стадирования: учитывается их размер и прорастание в соседние органы, кости, сосуды. Кроме того, применительно к новообразованиям органов грудной и брюшной полостей на T-категорию влияет их множественность и количество пораженных органов.

ЧАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕИЗДАНИЯ

Относительно опухолей костей позвоночника и таза, саркомы мягких тканей головы и шеи, грудных и брюшных внутренних органов критерии для определения стадии не предложены.

В раздел «Опухоли костей и мягких тканей» переместили главу, посвященную гастроинтестинальной стромальной опухоли.

В новом издании отдельно выделили опухоли кожи головы и шеи, объединили опухоли яичника, маточной трубы и карциному брюшины, для них теперь применима одна классификационная схема, учитывающая стадии FIGO.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ: НЕ КЛАССИФИКАЦИЯ, А РЕГИСТРАЦИЯ

Начиная с 4-го издания классификация злокачественных опухолей UICC TNM не включала никаких определений стадий опухолей у пациентов детского возраста. Это связано с отсутствием международной стандартной системы стадирования многих новообразований у детей. После консенсусного совещания в 2014 г. были опубликованы рекомендации по организации регистрации педиатрических злокачественных новообразований. Данный документ предназначен не для замены классификаций, используемых врачом-клиницистом при лечении отдельного пациента, а для облегчения сбора данных по стадиям в популяционных раковых регистрах.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Невозможно в одной статье охватить все изменения, внесенные в 8-е издание классификации TNM, и многие его аспекты остались незатронутыми. Однако хочется надеяться, что удалось привлечь внимание к теме стадирования опухолей и состоянию этого вопроса на данный момент. Важно отметить, что для адекватного стадирования некоторых новообразований принципиальное значение имеет гистологическая верификация их гистогенеза, а в ряде случаев — и иммуногистохимическое исследование, без которого невозможно классифицировать опухоль. Так, без иммуногистохимического исследования с маркерами p16 и EBV при метастазах в лимфатические узлы шеи или ротоглотки невозможно принять решение, какую классификационную схему необходимо использовать, требуется иммуногистохимическое подтверждение нейроэндокринной природы опухоли с прояснением вопроса о степени дифференцировки. Последующее стадирование зависит от результата.

Любая классификационная схема отражает состояние знаний в этой области в определенный период времени, и, соответственно, ни одна классификация не бывает совершенной и вечной. Накопление знаний приводит к пересмотру представлений, принятых на текущий момент. Можно не сомневаться в появлении и 9-го издания TNM-классификации. Вместе с тем на сегодняшний день в нашей стране врачи по-прежнему руководствуются 7-м изданием документа в соответствии с приказом Минздрава России о правомочности данного издания. Приказ министерства о необходимости перехода во врачебной практике к 8-му изданию пока не поступил. Однако необходимо быть готовыми к этому переходу, причем как клиническим врачам, так и патологоанатомам.

НОВЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ ДЛЯ ОПУХОЛЕЙ СЛЕДУЮЩИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

- p16 + опухоли ротоглотки
- Метастазы в лимфатические узлы шеи без первичного выявленного очага
- Рак кожи головы и шеи
- Тимус
- Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы
- Остеосаркомы костей таза и позвоночника
- Саркомы мягких тканей головы и шеи, забрюшинные, органов грудной и брюшной полости
- Опухоли детского возраста различных локализаций

МИНИМАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТАДИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ

- Гепатобилиарной системы
- Тонкой и толстой кишок
- Нейроэндокринных (исключая опухоли поджелудочной железы)
- Плевры
- Мужских половых органов и мочевыделительной системы
- Молочной железы
- Женских половых органов
- Глаза
- Лимфом

СУЩЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТАДИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ

- Носоглотки
- Щитовидной железы
- Пищевода
- Желудка
- Анального канала
- Печени
- Легкого
- Простаты
- Яичника/маточных труб



Суд идет

Почему пациент обращается в суд и как медицинскому учреждению защититься от судебного разбирательства

К здравоохранению всегда приковано внимание. Это не удивительно, ведь быть здоровым хочет каждый. Но, не получив желаемого, многие стремятся добиться его с помощью суда. И врачам приходится осваивать новую для себя область — право. Для повышения правовой грамотности медицинских работников компания «Пьер Фабр» в рамках XXII Российского онкологического конгресса провела сателлитный симпозиум «Право имею?!». На нем было инсценировано судебное заседание на примере обобщения реальных случаев подачи исков пациентов к медицинской организации. Помогали в этом профессор медицинского университета «Реавиз» (г. Самара), д.м.н. Ирина Альбертовна Королева, представив историю болезни пациентки К.; адвокат, член Адвокатской палаты г. Москвы Наталья Владимировна Загребнева, исполнявшая роль судьи; ведущий сотрудник ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ, к.ю.н., доцент Наталья Валерьевна Косолапова, игравшая роль истца; в роли ответчика выступала исполнительный директор АНО «Агентство содействия развитию здравоохранения» Анастасия Юрьевна Радюкина; комментировала судебное заседание ведущий юрисконсульт ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ Лада Олеговна Короткова.

Спор с пациентом может породить негативные последствия для медицинской организации в виде применения судом мер материальной ответственности. Снизить риск привлечения медицинской организации в качестве ответчика поможет изучение судебной практики. Оно позволит не только выяснить позицию судов в отношении спорных положений законодательства, но и аргументированно отстоять позицию в споре, а также предположить вероятный исход судебного разбирательства.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

Пациентка К., 1971 г.р. В сентябре 2016 г. выявлен рак левой молочной железы, проведена мастэктомия с последующей адъювантной химиотерапией, в процессе которой у пациентки развился флебит на правой руке. В августе 2018 г. пациентка заметила увеличение надключичных лимфатических узлов слева. При биопсии подтвержден метастаз аденокарциномы.

Пациентке предложена 1-я линия химиотерапии, но при этом с ней детально схема лечения не обговаривалась. Самостоятельно пациентка обратилась в федеральный онкологический центр, где была рекомендована терапия винорелбином перорально.

В онкологическом диспансере по месту жительства, куда обратилась пациентка с данной рекомендацией, было проведено заседание врачебной комиссии. Пациентке предложено внутривенное введение винорелбина, для проведения химиотерапии — установка венозного порта бесплатно в рамках ОМС.

От установки порта и внутривенного введения препарата пациентка отказалась, опасаясь развития осложнений. Она приобрела пероральную форму винорелбина за свой счет и обратилась в частную клинику за мониторингом терапии. Химиотерапия проводилась в соответствии с рекомендациями федерального центра с положительным эффектом.

Пациентка К. обратилась в областной онкологический диспансер с претензией, требуя возместить стоимость лекарства и медицинских услуг по мониторингу химиотерапии в частной

клинике. Диспансер удовлетворить претензию отказался, в связи с чем пациентка обратилась в суд, настаивая на возмещении затраченных ею средств и назначении в областной онкологическом диспансере пероральной формы винорелбина для продолжения лечения.

ИЗ СТЕНОГРАММЫ СУДЕБНОГО ЗАСЕДАНИЯ

Истец (И.): В соответствии с законом «О государственной социальной помощи» имею право на льготное лекарственное обеспечение. Считаю, что, не обеспечив меня винорелбином в капсулах, диспансер нарушил мое право на бесплатное получение лекарственных препаратов.

Ответчик (О.): Против удовлетворения иска возражаю. Диспансер не нарушил право истца на бесплатное обеспечение винорелбином, назначив его внутривенно. В данном случае могли быть назначены другие пероральные препараты со сходным механизмом действия. Но диспансер учел рекомендации федерального центра и назначил пациентке винорелбин.

Судья (С.): Ответчик, федеральным центром винорелбин был рекомендован перорально, почему вы назначили внутривенно?

О.: Мы не покупаем пероральную форму винорелбина и не могли назначить некупленное лекарство.

СОВЕТ

Рекомендации федеральных онкологических центров по назначению лекарственных препаратов не являются обязательными для медицинской организации, которую пациент выбрал и в которую принят на медицинское обслуживание. Лечение, а также назначение и выписывание рецептов на лекарственные препараты осуществляются лечащим врачом или врачебной комиссией указанной медицинской организации. Основным документом в процессе назначения лекарственной терапии является протокол решения врачебной комиссии медицинской ор-

ганизации, в которой наблюдается пациент. Необходимо внимательно относиться к обоснованию назначения или отказа в назначении препаратов, к оформлению протокола решения врачебной комиссии.

ИЗ СТЕНОГРАММЫ СУДЕБНОГО ЗАСЕДАНИЯ

С.: Истец обратилась в диспансер с письменной претензией о возмещении средств, затраченных ею на лекарственные препараты. Почему в досудебном порядке не возместили денежные суммы на приобретение препарата истцом?

О.: Мы не видим оснований для возмещения. Диспансер не отказывал в лечении пациентке, препарат был назначен. Лечение капсулами — ее личный выбор, который она может осуществлять за свой счет. Истец могла наблюдаться в диспансере при применении купленного ею препарата, от чего она отка-



залась. В материалах дела есть письменный отказ пациентки.

С.: Третье лицо — министерство здравоохранения области — в письменном отзыве указало, что заявки из областного онкологического диспансера на приобретение лекарственного препарата для К., а именно винорелбина в капсулах, не поступало. Министерство закупает лекарственные препараты только на основании заявок, поступивших из лечебных учреждений. В противном случае у министерства не возникает обязанности провести закупку. То есть ответственность за закупку препаратов полностью лежит на диспансере.

СОВЕТ

Суды разделяют обязанность обеспечить лекарством или компенсировать расходы пациента, связанные с приобретением лекарственных средств. При необоснованном отказе в назначении лекарственного препарата или отказе его выписать ответственность возлагается на лечебное учреждение. В случае необеспечения лекарственным препаратом (не заключения государственного контракта на его приобретение) ответственность возлагается на уполномоченный орган субъекта РФ (орган управления здравоохранением — министерство, департамент, комитет). За то, что не перечислены средства по межбюджетному трансферту, в ответе распорядители соответствующих средств федерального бюджета РФ. За отсутствие соответствующих лекарственных средств в аптеках ЛПУ ответственность несут уполномоченные фармацевтические организации, выигравшие конкурс на заключение контрактов в субъекте РФ.

Также суды в своих решениях констатируют, что право на лекарственное обеспечение не может быть поставлено в зависимость от дефицита финансирования, отсутствия заключенных контрактов на поставку лекарственных препаратов и отсутствия их в аптеке ЛПУ, от того, что лекарственный препарат не включен в Перечень ЖВНАП или стандарт лечения. Поэтому во избежание жалоб пациентов рекомендуется не отказывать в назначении препаратов, ссылаясь на недостаток средств или отсутствие лекарства.

ИЗ СТЕНОГРАММЫ СУДЕБНОГО ЗАСЕДАНИЯ

С.: По ходатайству истца была проведена судебно-медицинская экспертиза. Комиссией из трех врачей-экспертов разных специальностей после исследования медицинских документов, имеющихся в материалах дела, сделаны выводы:

1. При общем состоянии пациентки, осложнений в виде флебита, с учетом индивидуальной непереносимости внутривенной формы назначение пациентке препарата для внутривенного применения, в том числе через центральный порт, не обосновано, так как может вызвать дополнительные осложнения.

2. При имеющихся у пациентки затруднениях к венозному доступу, наличии флебитов, в том числе при начале терапии, отсутствии перекрестной резистентности, учитывая, что вино-

релбин в пероральной форме является препаратом без кардиотоксического действия, можно назвать его оптимальным препаратом выбора, но не единственно возможным для применения.

Истец, ответчик, вам понятны выводы экспертизы?

О.: Понятны, но мы ходатайствуем о проведении новой экспертизы.

С.: Вы должны были заранее ознакомиться с заключением экспертизы и, если есть какие-то предложения или дополнения, заранее подать ходатайство, чтобы суд мог вовремя его рассмотреть. Поэтому отказываю вам в ходатайстве о проведении дополнительной экспертизы.

СОВЕТ

При наличии противоречий по вопросу назначения лекарственных препаратов суд назначает судебно-медицинскую экспертизу. В то же время, в соответствии с Гражданским процессуальным кодексом РФ, заключение экспертизы для суда необязательно. Суд оценивает заключение экспертизы по своему внутреннему убеждению, основанному на исследовании имеющихся в деле доказательств.

Тем не менее, готовясь к участию в судебном процессе, не надо пренебрегать своим правом просить суд о ее проведении. Администрация медицинской организации сама должна выступать инициатором назначения экспертизы и предельно конкретно формулировать вопросы для экспертного исследования в обоснование (доказывание) своей позиции. Расходы на экспертизу обычно не так велики по сравнению с рисками, которые несет медицинская организация в случае удовлетворения требований, предъявленных истцом. Причем принимать активное участие надо на всех этапах процесса — знакомиться с материалами дела, заявлять ходатайства, представлять доказательства. Если стороны приходят не готовыми к судебному заседанию, суд рассматривает дело, исходя из тех доказательств, которые уже были предоставлены.

РЕШЕНИЕ СУДА

Исковые требования истца к областному онкологическому диспансеру удовлетворить частично.

Признать незаконным решение врачебной комиссии областного онкологического диспансера о назначении винорелбина внутривенно через порт. Обязать областной онкологический диспансер провести заседание врачебной комиссии по вопросу назначения К. лекарственного препарата перорально.

Взыскать с областного онкологического диспансера в пользу К. денежные средства, затраченные ею на приобретение лекарственного препарата, а также штраф за невыполнение в добровольном порядке требований потребителя и компенсацию морального вреда.

Взыскать с областного онкологического диспансера в пользу истца расходы на проведение судебно-медицинской экспертизы пропорционально размерам удовлетворенных требований.

В части требования о взыскании стоимости медицинских услуг по мониторингу применения лекарственного препарата в коммерческой клинике отказать.

Обратить решение суда в части возложения на ответчика обязанности по обеспечению К. лекарственным препаратом к немедленному исполнению.

КОММЕНТАРИИ ПО МОТИВИРОВКЕ ВЫНЕСЕННОГО СУДОМ РЕШЕНИЯ

При вынесении решения суд положил в его основу заключение судебно-медицинской экспертизы. Если бы она не была проведена или выводы экспертов не были такими определенными, то, скорее всего, у суда не было бы возможности признать решение врачебной комиссии о назначении внутривенного препарата незаконным.

Удовлетворяя требования о возмещении средств, затраченных на приобретение лекарственных средств, суд руководствовался нормативными актами, в соответствии с которыми К. имеет право на бесплатное лечение указанным препаратом за счет средств территориального бюджета.

При рассмотрении дел, касающихся оказания медицинских услуг, а также лекарственного обеспечения, суды руководствуются законом «О защите прав потребителей». Если медицинская организация не удовлетворяет обоснованные требования пациента в досудебном претензионном порядке, судом (при признании требования пациента подлежащим удовлетворению) на клинику будет наложен штраф

в размере 50 % от суммы, указанной в претензии. Чтобы избежать штрафа, лечебным учреждениям следует внимательно относиться к претензиям своих пациентов, и если они обоснованы, то лучше удовлетворить их в добровольном порядке.

Компенсация морального вреда также предусмотрена законом «О защите прав потребителей». Она осуществляется независимо от возмещения имущественного вреда, нанесенного пациенту; ее размер определяется судом в соответствии с принципом разумности и справедливости и не зависит от размера возмещения имущественного вреда.

Отказывая в удовлетворении требования о взыскании стоимости мониторинга, проводившегося в частной клинике, суд принял во внимание, что в материалах дела есть отказ пациентки от бесплатного наблюдения в диспансере. Таким образом, истец не смог доказать суду, что ответчик не исполнил свою обязанность по информированию ее о бесплатном мониторинге приема препарата. То есть в суде не нашел подтверждения факта отказа диспансера в оказании медицинской помощи истцу в соответствии с территориальной программой ОМС.

Надо отметить, что суды обращают пристальное внимание на оформление документов, представляемых сторонами в суд в качестве доказательств. Соблюдение требований законодательства снижает риск привлечения к ответственности по искам о лекарственном обеспечении.

Подготовил **Олег ФЕОФИЛАКОВ**

Немелкоклеточный Рак Легкого – Распространенный Рак Молочной Железы

КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ^{1,5} СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1,6,7}



НАВЕЛЬБИН Капсулы
винорелбин
С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания¹⁻⁵
Низкая кумулятивная токсичность¹⁻²
Качество жизни¹⁻⁷

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

1. Petrelli F et al. European J Clin Med Oncol. 2011;3:32-41. 2. Aapro M & Finek J. Cancer Treat Rev. 2012;38:120-6. 3. Bennouna J et al. Clin Lung Cancer. 2014;15:258-65. 4. Freyer G et al. J Clin Oncol. 2003;21:35-40. 5. Campone M et al. Breast J. 2013;19:240-9. 6. Strada MR et al. Clin Breast Cancer. 2012;12:30-9. 7. Jensen LH et al. Lung Cancer. 2008;62:85-91.

Навельбин капсулы 20 мг и 30 мг, номер регистрационного удостоверения ЛС-000704 от 07.02.2011
За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15
Тел.: +7 495 789 9533, факс: +7 495 789 9534, www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.plrussia@pierre-fabre.com

Pierre Fabre
Médicament

Мужчины и женщины – разные.

Про то, как гендерные различия пришли в онкологию

«В эру прецизионной медицины мы совсем забыли, что люди изначально делятся на мужчин и женщин, — говорит Анна Вагнер (Anna Wagner), преподаватель первого семинара по гендерным различиям в онкологии, проведенного в рамках Европейского общества клинической онкологии (ESMO) в ноябре 2018 г. — Пол человека — один из главных факторов, который может оказывать влияние на прогноз и переносимость лекарственного лечения». И пора всерьез над этим подумать.

РАЗНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Разница в метаболизме лекарственных препаратов не то чтобы новость неожиданная — о том, что пол человека наравне с функцией печени, почек, сопутствующими заболеваниями и генетическими особенностями способен оказывать влияние на эффективность лечения, известно давно. Яркий пример — препарат дигоксин, который связан с большим риском смерти у женщин, страдающих сердечной недостаточностью (Rathore, 2002). В кардиологии, к слову, уже давно отметили, что клиническая картина различных заболеваний, их проявления и исходы различаются у мужчин и женщин (Regitz-Zagrosek, 2016).

В различных работах было показано, что у мужчин быстрее элиминируются такие препараты, как паклитаксел, 5-фторурацил, доксорубин, иматиниб, сунитиниб, бевацизумаб, ритуксимаб. В этом случае индивидуальные генетические особенности могут накладываться на гендерные: у мужчин, например, чаще отмечают высокий уровень экспрессии Р-гликопротеина, кодируемого геном MDR1 и ассоциированного с лекарственной устойчивостью, чем и объясняют более высокую скорость элиминации (Meibohm B., 2002).

Для женщин, кстати, характерна более высокая активность цитохрома CYP3A, ответственного за метаболизм более половины известных препаратов (Hunt C. M., 1992). Кроме того, у женщин на 10 % больше относительная жировая масса тела, больше объем плазмы крови и больше скорость перфузии во внутренних органах. От этого выше концентрация лекарственных препаратов в плазме крови и выше скорость их активации. В то же время у женщин меньше мышечная масса, что может способствовать большей токсичности терапии при расчете дозировки на площадь поверхности тела. По всему выходит, что стандартные дозы химиопрепаратов не могут быть одинаковыми для всех.

ЛЕЧИТЬ НУЖНО ПО-РАЗНОМУ

Рекомендуемые дозы химиопрепаратов, как правило, соответствуют оптимальному соотношению эффективности и токсичности для большинства пациентов. Дозоинтенсивность лечения напрямую влияет на частоту ответов и выживаемость: считается, что снижение дозоинтенсивности лечения на 10 % приводит к сокращению выживаемости на 20 % (Gurney H., 2002). Нужно учесть однако, что эти дозировки чаще всего изу-

чают в клинических исследованиях 1–2 фазы, в которых в основном принимают участие мужчины. Сорок лет назад FDA строго рекомендовало не набирать в клинические исследования первых фаз женщин репродуктивного возраста, потому что никто не может ручаться за то, какой эффект окажет экспериментальное лечение. Дверь на многие годы оказалась закрытой. Несмотря на то что в 1993 г. FDA признало необходимость учитывать гендерные различия в терапии, до сих пор доля женщин, включенных в исследования 1–2 фазы, остается на уровне 37 %. И все еще более двух третей исследователей, а именно 64 %, не докладывают о результатах для лиц каждого пола в отдельности (Geller S. E., 2011).

В ряде исследований было показано, что симптомы токсичности у женщин более выраженные (Chua W., 2011; Singh S., 2005; Wakelee H. A., 2006; Klimm B., 2005). Вероятно, максимально переносимая доза вещества для женщин тоже меньше, потому как стандартные дозы у них, по-видимому, приводят к большей концентрации препарата в плазме и токсичности. Но дело не только в этом. «Токсичность, конечно, большая проблема, но не только потому, что она может быть поводом для прекращения лечения, — говорит Анна Вагнер. — В случае химиотерапии, когда токсичность чаще всего напрямую коррелирует с ответом, более низкие уровни токсичности у мужчин заставляют задуматься о том, адекватно ли мы их лечим. Возможно, речь идет о том, что мы даем им недостаточно большие дозировки? Это могло бы объяснить то, почему при ряде онкологических заболеваний выживаемость у мужчин хуже». Анна и ее коллеги ссылаются на то, что при изучении дозоинтенсивности режимов терапии при лимфоме Ходжкина, адъювантной химиотерапии колоректального рака и немелкоклеточного рака легких у мужчин, как правило, уровни ответов и выживаемость были ниже (Klimm B., 2005; Wheatley-Price P., 2010; Elsaleh H., 2000).

ПРОФИЛАКТИКА ДОЛЖНА БЫТЬ РАЗНОЙ

Конечно, о том, как связаны между собой эффективность и токсичность лекарственной терапии, мы можем только гадать. Но то, что мы заранее можем выделить ту часть пациентов, которые будут переносить лечение тяжелее, — факт.

В октябре этого года на конгрессе ESMO в Мюнхене были представлены результаты объединен-

ного анализа четырех рандомизированных клинических исследований терапии первой линии при метастатическом раке пищевода-желудочного перехода. Отличительной чертой анализа было то, что авторы сосредоточились на гендерных особенностях исходов лечения.

В общей сложности в исследование вошли 1654 случая, 80,3 % пациентов были мужчинами. Характеристики пациентов были примерно одинаковыми во всех исследованиях, опухоли желудка чаще встречались у женщин (57,4 против 34,1 %). Все пациенты получали следующие режимы химиотерапии: ECF, ECX, EOF или EOX. Частота нежелательных явлений 3–4 ст. тяжести значительно не различалась у мужчин и женщин и составляла 67,2 и 62,8 % соответственно ($p = 0,19$). У женщин чаще отмечали тошноту (89,3 против 78,3 %, $p < 0,001$), а тошнота и рвота 3–4 ст. тяжести встречались в 16,3 и 9,5 % случаев соответственно ($p < 0,001$). У них также чаще случались диарея любой степени тяжести (53,8 против 46,9%; $p = 0,027$), стоматит (49,5 против 40,7%; $p = 0,004$) и алопеция (81,4 против 74,3%; $p = 0,009$). Авторы исследования отметили тренд к большему числу эпизодов нейтропении 3–4 ст. и фебрильной нейтропении у женщин (45,1 против 40,4 % и 11,8 против 7,7 %), но различия не достигли статистической значимости. У мужчин чаще встречалась периферическая нейропатия (49,3 против 42,6%; $p = 0,03$). Разницы в выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости авторы не отметили, но частота объективных ответов была выше у мужчин (46,6 против 40,4 %), и эти результаты почти достигли статистической значимости ($p = 0,051$).

«Главный наш вывод — это то, что мужчины и женщины, которые получали похожее лечение по поводу рака пищевода-желудочного перехода, испытывали разную токсичность, — говорит один из авторов исследования Майкл Дэвидсон (Michael Davidson). — Рассуждать о клинической значимости этих результатов трудно. У нас недостаточно данных, чтобы говорить о том, что мужчинам и женщинам нужны разные режимы лечения. Но знание, что у женщин, скорее всего, будут больше выражены гастроинтестинальные нежелательные явления, такие как тошнота, рвота и диарея, позволят уделять больше внимания их профилактике и своевременному лечению. Мы можем обучить пациентов обращать внимание на ранние симптомы этих проблем, чтобы дать возможность врачу принять соответствующие меры заранее».

ЭТО ВООБЩЕ РАЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кажется, что гендерные различия наблюдаются не только в действии противоопухолевых препаратов. У мужчин выше риск развития злокачественных новообразований и хуже выживаемость (Siegel R. L., 2016; Torre L. A., 2015; Radkiewicz C., 2017). Это не зависит от национальности (Ferlay J., 2015) и прослеживается даже у детей (Pui C. H., 1999). Это может быть связано с тем, что половые гормоны оказывают плеiotропное действие на многие внегонадные ткани (Clocchiatti A., 2016). В клинически значимых молекулярных механизмах развития самых разных опухолей прослеживаются одни и те же отличительные характеристики экспрессии генов, присущие лицам определенного пола (Yuan Y., 2016).

Иммунные механизмы ответа у мужчин и женщин тоже различаются, что, безусловно, влияет на канцерогенез (Klein S. L., 2016). Все это указывает на определенные различия в биологии опухолей, возникающих у мужчин и женщин, и требует разработки гендерно-специфического лечения. Речь идет не только о различных способах дозировки препаратов, но и вообще о разных препаратах для мужчин и женщин.

ЧТО ДАЛЬШЕ?

Пол пациента — это наименее финансово затратный и хорошо изученный предиктор ответа на лечение и токсичность, считают Анна Вагнер и ее коллеги. К сожалению, сейчас мы знаем немного: количество женщин, которые принимают участие в клинических исследованиях, невелико. Кроме этого, нужно, чтобы дозировки, ответы на лечение и токсичность изучались отдельно для мужчин и женщин. В случае, если есть клинически значимые различия, необходимо инициировать дополнительные клинические исследования, чтобы разработать гендерно-специфические схемы. Это правда возможно: уже было показано, что у мужчин с лимфомой лечение дозой ритуксимаба, превышающей стандартную, приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования при таком же уровне токсичности (Pfreundschuh, 2017). Прецизионная онкология — это нечто другое, чем только биологические маркеры и мишени.

София Меньшикова

Список литературы находится в редакции

Онкология Сегодня

№ 6 (31) 2018

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Генеральный директор: Наумов Л. М.

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Жуков Николай Владимирович
Редактор: Камолов Б. Ш.

Руководитель проекта:

Строковская О. А.
Выпускающий редактор:
Феофилактов О. А.
Ответственный секретарь:
Ширабокова Ю. Ю.
Корректор: Кононова О. Н.
Дизайн и верстка: Степанова Е. В.

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.
petrenko@abvpress.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

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

abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

Типография ООО «Юнион Принт»
Заказ 183160
Тираж 5000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.