

От редактора



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

igorrusakov@mail.ru

Уважаемые коллеги!

В этом номере газеты мы, по традиции, обсуждаем как острые и актуальные вопросы клинической онкологии, так и свежие научные новости. Один из самых, на мой взгляд, интересных материалов посвящен росту возможностей диагностики и контроля за течением опухолевого процесса с помощью так называемых опухолевых маркеров. Наши эксперты Николай Владимирович Жуков, Евгений Наумович Имянитов, Заира Григорьевна Кадагидзе обсуждают возможности практического применения этих инструментов, их чувствительность и специфичность. Думаю, из этой статьи мои коллеги смогут почерпнуть много полезного для клинической практики.

Отдельный обзор мы посвятили современным взглядам на профилактику заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) и влияние проводимой в мире кампании по прививкам от ВПЧ на прогноз по росту заболеваемости раком шейки матки. Наш обзор свидетельствует о любопытных тенденциях в этой области, позволяет задуматься о верности наших научных предположений. На двенадцатой странице мы публикуем впечатления от посещения VIII Международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии». Коллеги провели значимое научное мероприятие, оно хорошо организовано, хирургам есть на что обратить внимание. Мы выделили некоторые выступления, которые показали нам наиболее интересными.

Отдельный материал посвящен значимости общественных организаций и их месту в современной системе здравоохранения. Эта тема затрагивается в интервью, которое наши корреспонденты взяли у директора Центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, д.м.н., академика РАН Александра Григорьевича Румянцева. И наконец, хочу обратить ваше внимание на материал, посвященный проведению зарубежной школы для медицинских сестер в медцентре «Шаарей Цедек» (Иерусалим, Израиль). Мы считаем, что такие мероприятия играют центральную роль в ведении кадровой работы в клинике. Это важно не только для повышения квалификации среднего медицинского персонала, но и для снижения текучести кадров. Обучение среднего медицинского персонала – прекрасный инструмент для мотивации сотрудника на качественный и внимательный труд.

Буйство маркеров

◀ Продолжение, начало на стр. 1

(cut-off) – допустимой верхней границы концентрации ОМ у здоровых людей и у больных с доброкачественными новообразованиями. Cut-off может изменяться в зависимости от задачи теста: для раннего выявления пациентов со злокачественными опухолями из групп риска устанавливаются более низкие значения cut-off, при этом будет наблюдаться уменьшение специфичности или увеличение процента ложноположительных результатов. Сейчас унифицированные значения cut-off уже выработаны для большинства онкомаркеров, но это не более чем условная граница между болезнью и здоровьем.

Отработанных методик нет



Н.В. Жуков
К.м.н., руководитель
отделения
лекарственного
лечения опухолей
ФГБУ МНИОИ
им. П.А. Герцена
Минздрава
России

zhukov.nikolay@rambler.ru

– Николай Владимирович, насколько должен быть долг путь от открытия «интересной молекулы» до ее использования в клинической практике как маркера?

– Развитие методов молекулярной диагностики, позволяющих все более глубоко изучать и характеризовать опухоль, в последние годы привело к интересному феномену – появлению большого количества «опухолевых маркеров» (определенных признаков опухолевой клетки, потенциально позволяющих определять прогноз заболевания и/или влиять на тактику лечения). Однако ключевым словом на данном этапе их изучения является именно «потенциально» – без однозначных доказательств их предсказательной или прогностической ценности по-

добные «маркеры» не должны попадать в клинику.

– То есть лучше пользоваться проверенными схемами?

– Я – за персонализированную медицину. Я против работы «по площадям» и за выбор препаратов на основе предсказательных факторов. Но есть ли у нас возможность использовать наши новые знания для выбора лечебной тактики уже сейчас, пока мы даже «не разобрались» толком с ценностью давно известных мар-

Плохо, возможно, только пациенту, лечение которого поставили в зависимость от лабораторного признака, не потрудившись предварительно подумать. А подумать есть над чем! Что значит «высокий уровень» маркера?

кером – СА-125 при раке яичников, простатспецифического антигена (ПСА) при раке предстательной железы и т.д.? Бездумное внедрение новых маркеров, ценность которых пока не подтверждена, может принести больше вреда, чем пользы.

– А кто, по Вашему мнению, чаще всего форсирует внедрение новых маркеров в практику?

– Наиболее активными сторонниками такого внедрения зачастую являются клиницисты, увидевшие интересную публикацию о том, что наличие признака N в опухоли X как-то связано с прогнозом или ответом на лечение. Нередко это порождает у врачей желание использовать полученные знания в практике. Но в состоянии ли такой клиницист определить ценность «маркера»? Зачастую, увы, нет, так как это не его поле деятельности.

– Какими же Вы видите правильные действия клинициста?

– Представьте, что вам сообщили, что у больного рак легкого T2N1M0. Играя на своем поле, в рамках своей компетенции врач задаст множество уточняющих вопросов, позволяющих ему понять ситуацию. Для принятия решения о дальнейшей тактике лечения ему нужно еще знать, клиническая

патоморфологическая это стадия, как это выяснили: с помощью компьютерной томографии, рентгена, позитронно-эмиссионной томографии, медиастиноскопии. Сколько лимфоузлов было исследовано, проводилась ли скintiграфия скелета, тип опухоли – мелко- или немелкоклеточный рак, какая версия TNM, по какому критерию оценивали T2 – размер или распространенность... И только после получения всей информации он примет правильное решение. В области же ла-

бораторной диагностики врач-клиницист знаниями, позволяющими задавать правильные вопросы, зачастую не обладает. Услышав, что у больного высокий уровень ERCC1 и VEGF, низкий уровень p53, и почитав статью о том, что в пилотном исследовании они как-то и на что-то влияли, он часто уже готов действовать. И нередко (особенно у нас в стране) действовать начинает... Определяем уровень маркера, делаем заключение о прогнозе (в лучшем случае) или принимаем на его основании лечебную тактику (в худшем). Все же понятно – уровень высокий (низкий), значит, прогноз плохой (хороший)/чувствительность опухоли высокая (низкая). Лаборатории – хорошо (есть работа, оплачиваемая из бюджета или кармана пациента), врачу – хорошо (он чувствует себя на острие научной мысли, человеком, впервые внедрившим в отечественную практику новый метод, раньше, чем зарубежные коллеги, этот «маркер» открывшие).

– То есть страдает от таких необходимых действий, как правило, пациент?

– Да, плохо, возможно, только пациенту, лечение которого поставили в зависимость от лабораторного призна-

ка, не потрудившись предварительно подумать. А подумать есть над чем! Что значит «высокий уровень» маркера? Какой cut-off (граница между «высоким» и «низким» уровнями) был использован и откуда он взят? Какой метод определения маркера был применен (иммуногистохимия, FISH-тестирование, определение активности транскрипции РНК)? Как фиксировался препарат, сколько в нем было опухолевой ткани – все имеет значение. Соответствовало ли это исходному исследованию, которое прочел прогрессивный доктор?

– Иными словами, результаты, полученные в рамках такой диагностики, зависят от самих методов?

– Инструмент и метод имеют значение, как есть разница между ржавым скальпелем и суперсовременным аргонным коагулятором.

Может быть, именно поэтому результаты пилотных исследований зачастую противоречат друг другу. Валидированные тесты имеют строго регламентированную процедуру проведения и оценки. Существуют референс-лаборатории и контроль. Даже для валидированных тестов количество ошибок достаточно велико, как и несоответствие результатов референс-лабораторий и лабораторий на местах.

– Получается, что сейчас главная задача – валидировать методы?

– Нет, главное даже не в отсутствии стандартизации «инструментов» для определения новых маркеров, а в том, насколько доказана их способность приносить пользу (т.е. смысл их применения). Особенно если речь идет о принятии на основе анализа маркеров решения, меняющего тактику лечения. Что считать благоприятным, а что – неблагоприятным значением маркера, где эти границы? Много или мало, например, 15 % 5-летней выживаемости в группе с «неблагоприятным» уровнем маркера для отказа этим больным в лечении?

– Сейчас, насколько знаю, такие споры ведутся вокруг определения биологического подтипа опухолей молочной железы,

Новости

PCSA3 вместо ПСА?

Сейчас скрининг по уровню простатспецифического антигена (ПСА) и исследования на этот антиген для дифференциальной диагностики не вызывают прежнего энтузиазма, однако биопсии часто грозят осложнениями, поэтому специалисты пристальнее вглядываются в другие молекулы, могущие представлять диагностическую ценность.

Измерение уровня ПСА в крови у мужчин, больных раком предстательной железы (РПЖ), активно применяют последние три десятилетия. Позже его стали использовать самостоятельно для диагностики РПЖ. Однако к повышению уровня ПСА часто приводят простатит или доброкачественная гиперплазия простаты. ПСА – органоспецифический маркер, но он отнюдь не свидетельствует о каком-либо конкретном заболевании.

Эти причины наряду с высоким уровнем инфекционных осложнений после биопсии простаты заставляют активно искать альтернативы диагностики РПЖ. Еще в 1993 г. Marion Bussemakers и William B. Isaacs открыли ген, специфичный для РПЖ, – PCA3 (prostate cancer antigen 3). Атипичные клетки простаты в избытке продуцируют некодирующую мРНК этого гена (Bussemakers et al., 1999), примерно в 60 раз больше, чем нормальные.

Определяют PCA3 в моче и секрете простаты. Как правило, это первые 30 мл жидкости, собранные после пальцевого ректального исследования или легкого массажа простаты. Уровень мРНК не зависит от объема простаты или ПСА (Haese et al., 2008; Nakanishi et al., 2008). Нормой для PCA3 считают менее 35 копий на 1 копию мРНК ПСА, такой cut-off

обеспечивает 69 % чувствительности и 79 % специфичности в отношении способности нового теста предсказывать положительный результат биопсии (Groskopf et al., 2006). Например, чувствительность ПСА для той же группы пациентов составляет всего 28 %. Исследований, призванных оценить диагностическую роль нового маркера, было уже довольно много (Ankerst et al., 2008; Deras et al., 2008; van Gils et al., 2007; Wu et al., 2012). Сейчас они продолжаются: специалисты пытаются определить клиническую ценность и показания к исследованию на маркер. Некоторые из них надеются, что мочевого тест PCA3, проводимый после определения уровня ПСА, позволит сократить количество ненужных биопсий простаты.

Материал подготовила
София Хакимова

Редакция

«Онкология сегодня»
№ 4 (7) 2014

УЧРЕДИТЕЛЬ

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

РЕДАКЦИЯ

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

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

Дизайнер-верстальщик: Прокофьева Е.А.

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

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

ПЕЧАТЬ

Типография ООО «Графика»
Заказ № 246. Тираж 10 000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.

определения рецидива рака яичников...

– Сейчас практически любая определяемая экспрессия рецепторов эстрогенов означает рецептор-позитивную опухоль, и это служит поводом для назначения эндокринотерапии. Даже несмотря на то, что мы знаем, что менее 10% больных ответят на лечение. С другой стороны, было показано, что раннее начало лечения «маркерного» рецидива при раке яичников (CA-125) не имеет никаких преимуществ по отношению к лечению, начатому по факту объективного прогрессирования опухоли.

И мониторинг CA-125 после лечения рака яичников, практиковавшийся на протяжении многих лет, оказался не нужен. Что уж говорить о попытках внедрения новых маркеров, доказательная база эффективности которых пока еще меньше. Здесь вывод однозначен – сначала нужно доказать, что лечение «с маркером» (когда решение о тактике лечения принимается на основе анализа маркера) лучше, чем лечение «без маркера», и только потом внедрять новые маркеры в клиническую практику.

– Главная функция маркеров – предсказывать ответ на лечение?

– Не всегда. Это те грабли, на которые очень часто наступают даже наши зарубежные коллеги: есть маркеры прогностические (определяющие прогноз вне зависимости от лечения: например, стадия болезни – как ни лечи, первая лучше, чем четвертая) и предсказательные (предсказывающие ответ на определенное лечение: есть рецепторы эстрогенов – будет эффект тамоксифена, нет – не будет). Но, увы, их часто путают. А если на основании прогностического маркера принимают решение лечить или не лечить, то это может лишать пациентов шанса на эффективное лечение. Я приведу пример: мы провели лечение большим и оценили выживаемость в зависимости от отсутствия или наличия какого-либо маркера. И выяснили, что ни один из пациентов, в крови которых был обнаружен маркер, не прожил более 5 лет. А из больных, не имевших маркера, через 5 лет в живых были 40%.

Напрашивается вывод, что наше лечение неэффективно у больных, имеющих маркер (и проводить его им не нужно). Но на самом деле может оказаться так, что в благоприятной группе (люди, у которых нет маркера) выживаемость не меняется с добавлением терапии (40% что с терапией, что без нее). А в неблагоприятной группе лечение реально меняет прогноз (без лечения пациенты жили в среднем год, а с лечением – три), но он все равно остается хуже, чем в маркер-отрицательной группе. Так, в одной из региональных клиник нашей страны я столкнулся с ситуацией, когда доктор, воодушевленный статьями о влиянии тимидилатсинтазы (ТС) и тимидинфосфорилазы (ТФ) у больных, получающих фторпиримидины, перестал назначать 5-фторурацил больным колоректальным раком с высоким уровнем ТС и низким – ТФ. Таким образом, по результатам анализа не валидизированного «маркера» больные были лишены базового препарата, который, возможно (лишь возможно), менее эффективен при таких уровнях ТФ и ТС. Даже если он действительно ме-

нее эффективен в этой популяции (что еще необходимо однозначно доказать), это не значит, что эффективность равна нулю (часть больных все равно отвечает на лечение), при этом альтернативы фторпиримидинам в лечении колоректального рака нет.

– Подытоживая – что важно помнить клиницисту, когда он назначает исследование на маркеры и интерпретирует его результаты?

– Нужно помнить, что молекулярные маркеры, на основании которых принимается решение о тактике лечения (лечить или не лечить, если лечить – то чем), влияют на судьбу больных не меньше, чем само лечение. И перед внедрением в клиническую практику их предсказательная способность должна быть доказана однозначно. Именно поэтому сейчас Food and Drug Administration (FDA) активно дорабатывает регламент внедрения новых прогностических и предсказательных тестов в клиническую практику. И регламент этот не менее строгий, чем для лекарственных препаратов.

Нужны несколько инструментов



Е.Н. Имянитов
Д.м.н., руководитель
отдела опухоли
левого роста
НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова

evgeny@imyanitov.spb.ru

– Евгений Наумович, сейчас существует большое количество лабораторных тестов. На Ваш взгляд, как врачу-клиницисту разобраться в них и назначить те, которые подойдут именно его пациенту?

– На самом деле лабораторных тестов в онкологии не так много, и врачу-онкологу не надо разбирать-

Вся современная диагностическая медицина попала в зону коммерческой деятельности – учреждения, выполняющие подобные процедуры, заинтересованы в них. Порой это может привести к расширению показаний к тому или иному диагностическому мероприятию, что не всегда оправданно.

ся в их огромном количестве. У нас не самый сложный и многогранный аппарат диагностики. Но все, конечно, зависит от специализации врача. В любом случае, я бы не стал делать из этого проблему. Нужен взаимодополняющий комплекс процедур, методик и факторов, на основании которого можно сделать какой-либо вывод. Это очень важно помнить клиническому онкологу.

– Но даже если методов не так много, существуют разные лаборатории, которые отличаются способом проведения тестов. Таким образом, врач будет получать различные результаты в зависимости от лаборатории и метода исследования?

– Да, конечно. Межлабораторная воспроизводимость – это отдельная проблема, которая для России относительно болезненна, потому что новые методы зачастую проводятся с нарушением технологии, и с ними все непросто. Есть и второй момент: вся современная высо-

котехнологичная диагностика (все, что появилось после 1980-х годов) *de facto* не входит в минимальные стандарты «бесплатной» медицины. Такая ситуация характерна не только для лабораторных исследований, но и для рентгеновской, ультразвуковой диагностики. Получается, что вся современная диагностическая медицина попала в зону коммерческой деятельности – учреждения, выполняющие подобные процедуры, заинтересованы в них. Порой это может привести к расширению показаний к тому или иному диагностическому мероприятию, что не всегда оправданно.

– Евгений Наумович, подразумевает ли проблема с воспроизводимостью необходимость пациенту, пришедшему к специалисту с готовыми результатами лабораторных тестов, передать их в той клинике, с которой привык работать врач?

– Это зависит от конкретной ситуации. Я как представитель лабораторной диагностики всегда советую врачам не стесняться позвонить, чтобы обсудить клиническую ситуацию, так как могу посоветовать, стоит ли перепроверять исследование или можно воздержаться от этого.

А если пациент уже пришел с готовыми анализами, то надо решать вопрос: стоит ли что-то еще назначить или остановиться на том, что уже есть. Это все-таки сложный вопрос, который общими рекомендациями не решается. В любом случае, его решает доктор в зависимости от клинической ситуации. Однозначного ответа здесь быть не может.

– Может быть, Вы посоветуете, какому методу исследований можно доверять больше?

– Нет. Ведь, выбирая, скажем, метод визуализации, мы не ограничиваемся одним подходом, а исходим из конкретной клинической ситуации. Нельзя ограничиться только ультра-

стандартом. Кроме того, FISH-исследование можно выполнить практически в любой морфологической лаборатории. Необходимо соответствующее оборудование, реагенты и хотя бы небольшой опыт сотрудников. Но метод плохо автоматизируется и довольно дорог.

– Что Вы можете сказать насчет иммуногистохимического исследования – его периодически кри-

В некоторых случаях, например при обнаружении метастазов из опухоли неизвестной первичной локализации, полезно определить все возможные ОМ.

тикую за плохую воспроизводимость?

– Иммуногистохимическое исследование – это, с одной стороны, наиболее распространенный и доступный метод, с другой стороны – да, при его использовании могут возникнуть проблемы с межлабораторной воспроизводимостью и нарушением условий проведения.

В любом случае, как я уже говорил, при назначении врачом пациенту комплекса диагностических процедур, в том числе и лабораторных тестов, необходимо учитывать специфику не только самих тестов, но и методов их проведения, лаборатории.

– Многие специалисты советуют больше доверять проспективным исследованиям, а не ретроспективным. Справедливо ли это по отношению к ОМ?

– Мое мнение по этому вопросу отличается от общепринятого. Грамотно проведенное ретроспективное исследование может быть даже более информативным, чем проспективное, – ведь в его рамках рассматриваются более крупные объемы данных, обычно и срок наблюдения больше.

Главное – оценка течения заболевания



З.Г. Кадагидзе
Д.м.н., зав.
лабораторией
иммунологии
опухолей РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

kad-zaira@yandex.ru

– Списки предлагаемых лабораториями анализов на маркеры медленно, но верно растут. Сколько маркеров пока представляют только исследовательский интерес, а сколько используются в рутинной клинической практике?

– Сейчас известно более 200 ОМ, их число постоянно увеличивается. Однако на практике широко используются лишь 20–25 из них. Они же признаны действительно клинически значимыми. Еще целый ряд ОМ находится на стадии исследования.

– Какие существуют показания для направления больных на определение ОМ?

– Основная сфера применения ОМ в клинике – оценка клинического течения заболевания и эффективности лечения, исходя из динамики маркера. Например, повышение уровня альфа-фетопротеина (АФП)

и/или бета-хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) у больных герминогенными опухолями яичка свидетельствует о рецидиве заболевания и необходимости проведения терапии. Снижение уровня этих ОМ говорит об эффективности проводимого лечения.

В диагностических же целях ОМ имеют ограниченное значение. Большинство ОМ не могут исполь-

зоваться для выявления онкозаболевания у бессимптомных пациентов. Однако при наличии симптомов некоторые из ОМ могут быть полезны. Например, при необходимости проведения дифференциальной диагностики рака и аденомы предстательной железы врач назначит исследование уровня ПСА – общей и свободной форм; в дифференциальной диагностике опухолей яичников эффективным может быть сочетанное определение CA-125 и HE4 и вычисление на основе двух последних индекса риска рака яичников – ROMA (risk ovarian malignancy algorithm).

– Есть ли заболевания, при которых определение ОМ должно быть обязательным?

– Да, бета-ХГЧ у больных трофобластическими опухолями; АФП + бета-ХГЧ у больных герминогенными опухолями яичка (мужчины) и яичников (женщины); CA-125 и/или HE4 при раке яичников; ПСА при раке предстательной железы; CA-19-9 и раково-эмбриональный антиген при раке органов желудочно-кишечного тракта. В некоторых случаях, например при обнаружении метастазов из опухоли неизвестной первичной локализации, полезно определить все возможные ОМ. Определение дополнительных ОМ также способствует выявлению второй опухоли при первично-множественных неоплазиях. При этом нужно помнить, что судить о степени злокачественности опухоли по уровню маркеров вряд ли можно, но в определенной степени он говорит о распространенности процесса.

– Какие методы исследований на маркеры сейчас развиваются и в каком направлении?

– Иммунорадиометрический и радиоиммунный анализы сменяются экологически чистым иммуноферментным. Очевидные преимущества последнего – повышение срока годности диагностикумов до 6 мес за счет стабильности конъюгатов и сокращение времени проведения анализа с 24 до 1,5–3 ч. Другое преимущество – уменьшение объема образца со 100 до 50 мкл – имеет значение при исследовании «панели» ОМ и при исследовании ОМ у детей. Позволяет экономить время и электрохемилуминесцентный метод: за счет быстроты и надежности возникновения светового сигнала время анализа сокращается до 18 мин. А отказ от использования ферментов продлевает срок годности наборов до 12 мес.

Материал подготовили
София Хакимова,
Арменуи Гаспарян
и Ольга Супряга

Вирус папилломы человека – вирус рака

◀ Продолжение, начало на стр. 1

Рак в микроскопе и в пробирке



Джек Кузик (Jack Cuzick)
Проф., директор
Вольфсоновского института
профилактической
медицины,
Лондон

j.cuzick@qmul.ac.uk

В 1952 г. Георгиос Папаниколау уговорил Национальный институт онкологии (NCI) начать самое масштабное клиническое испытание по вторичной профилактике во всей истории рака. В штате Теннесси 150 тыс. взрослых женщин подверглись анализу Папаниколау, в течение последующих нескольких лет их судьбу тщательно отслеживали. В изначальной группе инвазивный РШМ был выявлен у 555 женщин, а у 557 пациенток обнаружили преинвазивный рак или даже просто предраковые изменения при отсутствии каких-либо жалоб и симптомов. К тому же средний возраст пациенток с преинвазивным раком был на 20 лет меньше, чем женщин с инвазивным раком, и мазок Папаниколау (ПАП-тест) перевел стрелки часов диагностики РШМ на 20 лет назад.

С тех пор цитологический метод уже более 60 лет используется по всему миру. Встречаемость РШМ многократно снизилась в странах с организованным скринингом. Однако только в Европе в 1995 г. было выявлено 68 тыс. впервые зарегистрированных случаев (F. Bray, R. Sankila et al.). «На сегодняшний день в Великобритании 62 % женщин в возрасте до 70 лет прошли скрининг в течение 5 лет до момента, как у них был диагностирован инвазивный РШМ. В это число входят 60 % всех случаев плоскоклеточного рака и 70 % случаев аденокарциномы. Причем только каждой десятой женщине в возрасте

до 65 лет этот диагноз был поставлен более чем через 6 мес после позитивного анализа мазков, у половины из них результаты цитологического исследования были отрицательными». Чувствительность цитологического метода довольно вариабельна для разных стран, однако повсюду она уступает тестированию на ВПЧ. Приводятся результаты обзора, в ходе которого были рассмотрены результаты анализов более 60 тыс. женщин из стран Америки и Европы. У всех у них брали мазок по Папаниколау в качестве рутинного исследования, дополнительно выявляли ДНК ВПЧ. Тест на ВПЧ оказался чувствительнее в отношении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) стадии 2+, чем цитология (96,1 % против 53,0 %), однако он менее специфичен (90,7 % против 96,3 %). К тому же чувствительность цитологического исследования существенно повышается с увеличением возраста пациенток – 79,3 % у женщин старше 50 лет и порядка 59,6 % у молодых участниц. Такая же зависимость обнаружилась и в отношении специфичности, однако уже для обоих методов исследования. «Тест на ВПЧ можно использовать в качестве дополнения к цитологии.

Встречаемость РШМ многократно снизилась в странах с организованным скринингом.

В результате возрастает чувствительность самого скрининга, увеличатся интервалы, понизится вероятность ошибок. К тому же тест на ВПЧ можно использовать в качестве основного метода исследования, а цитологию проводить по показаниям». Что, в конечном счете, мы можем выиграть? В 2008 г. проф. J. Dillner et al. проанализировали результаты анализов более 24 тыс. женщин из Дании, Германии, Великобритании, Франции, Испании и Швеции. В исследование

были включены женщины, которым проводили цитологический анализ и исследование на наличие ВПЧ, впоследствии дополненные по крайней мере еще одной цитологией. У 381 из 24295 женщин в течение 6 лет наблюдения выявили ЦИН 3+,

Чувствительность цитологического метода довольно вариабельна для разных стран, однако повсюду она уступает тестированию на ВПЧ.

подтвержденную биопсией. Положительная прогностическая ценность была наиболее высока у женщин, которые имели аномальную цитологию и положительный тест на ВПЧ в начале исследования (накопленный уровень заболеваемости 34 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 26,8–45,4). Кумулятивная заболеваемость среди женщин с нормальными результатами цитологии и положительным результатом на ВПЧ составила 10 (6,2–15,1) %, а среди женщин с аномальной цитологией при отсутствии ВПЧ – всего 2,7 (0,6–6,0) %. В конечном счете исследователи сравнили нарастание заболеваемости у женщин с нормальными результатами (отрицательные цитология и анализ на ВПЧ) по отношению к группам женщин с отрицательной только цитологией и отрицательным анализом только на ВПЧ. После 6 лет наблюдения у женщин с отрицательным результатом на ВПЧ уровень ЦИН 3+ был значительно ниже – 0,27 (0,12–0,45) %, чем у женщин с отрицательной цитологией – 0,97 (0,53–1,34) %. А если учесть, что средний интервал скрининга в Европе равен 3 годам, уровень ЦИН 3+ составил 0,51 (0,23–0,77) % для женщин с отрицательными результатами цитологического исследования и 0,12 (0,03–0,24) % для женщин, негативных в отношении ВПЧ.

Похожие результаты получили при анализе четырех аналогичных европейских исследований (Швеция, Нидерланды, Англия, Италия) с охватом более 176 тыс. женщин в возрасте от 20 до 64 лет. Выявляемость инвазивного РШМ в течение первых 2,5 года наблюдения была практически одинаковой – 0,79 (0,46–0,89), но затем значительно снизилась в экспериментальной группе ВПЧ до 0,45 (0,25–0,81). В конечном счете исследователи пришли к выводу, что первичный скрининг, основанный на выявлении ВПЧ, на 60–70 % более эффективен, чем традиционная цитология.

Исходя из этих данных, предлагается новый алгоритм скрининга. Все женщины в возрасте от 30 до 64 лет должны проходить тестирование на ВПЧ раз в 5 лет. В случае если вирус обнаружен, исследование дополняют цитологией. При нормальных или сомнительных результатах исследование следует повторять раз в полгода-год, пока картина более-менее не прояснится.

Прививка от рака



Ксавье Бош (Xavier Bosch)
Проф., директор
научно-исследовательских
программ эпидемиологии
рака
Catalan Institute
of Oncology

x.bosch@unibas.ch

На сегодняшний день в мире зарегистрированы две вакцины против ВПЧ – тетравалентная (типы 6, 11, 16, 18) и бивалентная (типы 16, 18). Предполагается, что они способны обеспечить перекрестный иммунитет и в отношении других онкогенных ВПЧ. Однако вскоре появится вакцина третьего поколения – поливалентная V503, включающая не только типы 6, 11, 16, 18, но и вирусоподобные частицы типов 31, 33, 45, 52 и 58. Вакцинация, как считает К. Бош, может

предотвратить до 70 % случаев развития рака, до половины случаев развития предраковых изменений и почти полностью искоренить распространение остроконечных кондилом.

Плановой вакцинации против ВПЧ подлежат мальчики и особенно девочки в возрасте 11–12 лет (до начала половой жизни). Все три серии вакцины могут также получить и юноши в возрасте 13–21 года и девушки 13–26 лет в случае, если они не прививались ранее и не имеют признаков текущей ВПЧ-инфекции. Мужчины в возрасте до 26 лет, практикующие би- и гомосексуальные связи, и женщины до 47 лет также могут пройти вакцинацию. Прививку против ВПЧ могут предложить и женщинам, имеющим аномальные результаты мазков. Предполагается, что это защитит их от инфицирования другими типами ВПЧ, что может усугубить ситуацию. Но чем более выражены изменения эпителия, тем менее эффективна будет вакцинация. «Очень важно, однако, предупредить пациентов, что вакцина не окажет никакого влияния на существующую ВПЧ-инфекцию и предраковые изменения», – пишет в своей статье Laurie L. Briceland, профессор Albany College of Pharmacy.

Клинические исследования свидетельствуют, что вакцинация наиболее эффективна в том случае, если текущей ВПЧ-инфекции нет. В 2012 г. L. Rey-Ares et al. подготовили метаанализ, включающий исследование более 190 тыс. женщин в возрасте 15–25 лет, которые получили три серии би- или тетравалентной вакцины и не имели следов ВПЧ-инфекции и аномальных мазков. Группа сравнения получала либо плацебо, либо вакцину против гепатита А. Среднее время наблюдения всех проанализированных исследований составило 42,8 мес (с 2003 по 2005 г.). Согласно полученным данным, суммарный относительный риск ЦИН 2+, ассоциированной с ВПЧ-16,

Кстати

Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в подавляющем большинстве случаев наличие ВПЧ в организме не причиняет женщине никакого вреда. Так почему у некоторых женщин с персистирующей ВПЧ-инфекцией развивается РШМ, а у некоторых нет? Может быть, всеобщая вакцинация не является необходимой ввиду малого риска?

Дж. Кузик, профессор, директор Вольфсоновского института профилактической медицины, Лондон:

– Факторы риска для РШМ – ключевой вопрос, на который у нас имеется совсем небольшое количество ответов. Мы знаем, что курение приводит к персистенции вируса, поскольку оно подавляет активность клеток Лангерганса. Думаю, что большую роль играет общая слабость иммунной системы, однако механизмы этого нам со-

всем неизвестны. Что касается вакцинации, то в развивающихся странах РШМ до сих пор остается одним из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний, и мы обязаны принимать меры, чтобы снизить его распространенность.

Джоаким Дилнер (Joakim Dillner), профессор эпидемиологии инфекционных болезней, Каролинский институт, Стокгольм:

– Это верно, что у большинства людей ВПЧ не оказывает долгосрочного эффекта. Но около 80 % женщин с длительно персистирующей ВПЧ-инфекцией, скорее всего, в финале получают карциному *in situ*, непосредственно предшествующую РШМ. Женщин, у которых длительная персистенция вируса не окажет никакого вреда, слишком мало, мы ничего о них не знаем. Поэтому очень тяжело сегодня ответить на главный вопрос, почему ВПЧ остается в организме и почему нет.

Когда речь заходит об эпидемиологии ВПЧ, главное – это не то, что ВПЧ опасен. В большинстве случаев, вторюясь, инфекция элиминируется спонтанно и не приносит никакого вреда. Главное – это то, что риск развития РШМ у ВПЧ-отрицательных женщин почти в 100 раз ниже, чем у тех, у кого есть этот вирус. Всеобщая вакцинация поможет уравнять их шансы.

Джон Шиллер (John T. Schiller), эксперт Национального института онкологии, глава отделения неопластических процессов молекулярной лаборатории Онкологического исследовательского центра Национального института онкологии:

– Инфекция ВПЧ – это гонка между иммунной системой женщины, которая распознает и элиминирует вирус, и инфицированными вирусом клетками, подвергающимися случайным генетическим изменениям

под воздействием вирусных онкогенов. В конечном счете это приводит к уклонению от иммунного ответа и, наконец, к раку. Женщины, по всей вероятности, имеют врожденные различия в эффективности, с которой их организм реагирует на данную инфекцию. Так что если у вас от природы эти механизмы ответа замедлены, инфекция сможет сохраняться в организме достаточно долго, чтобы эволюционировать в рак. Внешние изменения иммунного статуса – иммуносупрессия, воздействия канцерогенов – также играют роль. Сама ВПЧ-инфекция настолько распространена, что даже несмотря на то, что абсолютное большинство женщин с онкогенными типами вируса не заболеют РШМ, случаев рака все равно очень много. Есть данные, что по всему миру регистрируется ежегодно около 500 тыс. новых случаев РШМ и около 250 тыс. смертей по этой причине. ВПЧ –

наиболее распространенная причина развития рака у женщин. Ввиду этого очень бы хотелось, чтобы всеобщая вакцинация против ВПЧ была введена во всем мире. Особенно учитывая тот факт, что причиной крайне высокой заболеваемости РШМ является еще и отсутствие высокоэффективных методов скрининга. Реализация программ вакцинации против ВПЧ стоит довольно много. Учитывая, что правительства разных стран имеют ограниченный бюджет в области здравоохранения, в каждой стране должны самостоятельно оценить затраты и выгоды, общественный спрос на вакцинацию против ВПЧ по отношению к ее стоимости, а также учесть стоимость других мероприятий в области общественного здравоохранения, которые могут быть реализованы за те же деньги. Я бы не осмелился давать какие-либо рекомендации для России по этому вопросу.

составил 0,45 (95 % ДИ 0,38–0,54). Это означает, что риск развития ЦИН 2+ у вакцинированных женщин снизился на 55 %. Риск развития ВПЧ-18-ассоциированной ЦИН 2+ снизился на 86 % у пациентов, получивших вакцину (относительный риск 0,14; 95 % ДИ 0,08–0,25). ВПЧ типов 31, 33, 45, 52, 58 тоже могут провоцировать предраковые изменения эпителия, и ме-

таанализ показал статистически значимое снижение риска ЦИН 2+ на 21 % (относительный риск 0,79; 95 % ДИ 0,68–0,93) у привитых женщин.

Обе вакцины дают почти 100 % антителенный ответ у пациентов в возрасте 16–26 лет и около 68 % в группе 16–45 лет. Пиковая концентрация антител появляется через месяц после введения по-

следней дозы вакцины, после чего снижается и в течение 10–12 мес достигает плато. К сожалению, исследователи до сих пор не уверены, что этого уровня антител достаточно. Однако, как полагает Margaret Stanley, ВПЧ – весьма тяжелый и неповоротливый вирус, который проникает в базальные слои эпителия через поврежденные ткани. Даже малого количества антител

будет достаточно, чтобы его нейтрализовать.

Во многих странах вакцина против ВПЧ входит в национальную программу. «Совсем недавно австралийцы отметили, как существенно снизилось распространение остроконечных кондилом в популяции до 26 лет. Причем это касалось не только людей, получивших прививку, сыграл роль так называемый коллективный иммунитет. Привитые девушки не заразились ВПЧ, не передали его непривитым мужчинам, а те, в свою очередь, непривитым женщинам. Еще 20 лет, и мы сможем увидеть, как вакцинация против ВПЧ снизила количество случаев РШМ».

Материал подготовила
София Хакимова

Новости

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобрило первый тест на исследование вируса папилломы человека для первичного скрининга рака шейки матки

24 апреля 2014 г. FDA правительства США одобрило первый утвержденный FDA тест на вирус папилломы человека (ВПЧ) для женщин старше 25 лет, который может быть использован как отдельный скрининговый инструмент специалистами в области здравоохранения для ведения женщин при подозрении на рак шейки матки (РШМ). Исследование также может дать информацию о риске развития РШМ в будущем.

Используя образец клеток эпителия шейки матки, исследование cobas HPV определяет ДНК 14 штаммов вирусов высокого онкогенного риска. Исследование отдельно выявляет ВПЧ 16-го и 18-го типов, при этом 12

других типов высокого риска определяются совместно.

Женщины, у которых по результатам исследования cobas HPV обнаружены ВПЧ 16-го или 18-го типов, должны быть направлены на кольпоскопию – исследование, при котором лечащий врач может видеть шейку матки с достаточным увеличением, чтобы изучить клетки эпителия. Женщины, у которых исследование cobas HPV выявило какой-либо из 12 других типов высокого риска, должны пройти цитологическое исследование (ПАП-тест), чтобы определить необходимость в кольпоскопии. Специалисты в области здравоохранения должны использовать результат исследования cobas HPV совместно с другими данными, такими как анамнез и факторы риска, а также современные рекомендации профессиональных сообществ.

«Данное одобрение предлагает женщинам и лечащим врачам но-

вый диагностический выбор для скрининга РШМ», – говорит Альберто Гутьеррес, PhD, директор Офиса диагностики in vitro и радиологического здоровья в Центре исследования медицинского и радиологического оборудования FDA. «Рош Диагностика провела хорошо разработанное исследование, которое обеспечило FDA необходимым уровнем доказательств безопасности и эффективности использования теста для первичного скрининга РШМ».

FDA впервые одобрило исследование cobas HPV в 2011 г. для использования совместно с цитологическим исследованием (ПАП-тест), которое выявляет клетки шейки матки с признаками малигнизации.

Настоящее одобрение расширяет возможности применения исследования и позволяет использовать тест либо совместно с другими, либо самосто-

ятельно для первичного скрининга; это не меняет руководств по скринингу РШМ. Эти руководства разработаны, пересматриваются и изменяются группами экспертов, не связанных с FDA.

Генитальные вирусы ВПЧ представлены группой, состоящей из более чем 40 типов, и, согласно Центрам по контролю и профилактике заболеваний (CDC), являются наиболее частыми инфекциями, передающимися половым путем. Приблизительно 14 типов ВПЧ – высокого риска, ассоциированы с РШМ.

В большинстве случаев инфекции ВПЧ высокого риска проходят самостоятельно и не причиняют каких-либо проблем здоровью. Тем не менее приблизительно в 10 % случаев инфицирования ВПЧ высокого риска у женщин сохраняется персистирующая инфекция, которая создает риск развития рака. Практически все слу-

чай РШМ вызваны ВПЧ-инфекцией, при этом только два типа ВПЧ, 16-й и 18-й, ассоциированы приблизительно с 70 % случаев РШМ.

Данные, свидетельствующие в пользу применения исследования cobas HPV как первичного скринингового теста на РШМ, были получены в исследованиях, включающих более 40 000 женщин 25 лет и старше, проходящих рутинный скрининг на РШМ.

Женщины с положительным ПАП-тестом или положительным тестом на ВПЧ, равно как и группа женщин с двумя отрицательными тестами, проходили кольпоскопию и биопсию шейки матки. Все результаты биопсий были сопоставлены с ПАП-тестом и исследованием cobas HPV. Данные, полученные в исследовании, которое включает 3-летнее наблюдение, продемонстрировали, что исследование cobas HPV в его новом назначении является безопасным и эффективным.

Мультидисциплинарный форум ROOM
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РМЖ В СЕВЕРО-КАВКАЗСКОМ И ЮЖНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ
(V мероприятие ROOM)

10 апреля 2015 г.

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

II ЕЖЕГОДНЫЙ СИМПОЗИУМ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (ROOM)
(VI мероприятие ROOM)

12 июня 2015

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

II ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (ROOM).
ИННОВАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РМЖ
(VII мероприятие ROOM)

3-5 сентября 2015 г.

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

Синергизм в стремлении продлить жизнь

пациентам с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы

Тайверб®
лапатиниб



ТАЙВЕРБ®
в комбинации с трастузумабом:
вертикальная двойная блокада

* Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGFR4900 study. J Clin Oncol 2012;30(21):2585-92.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тайверб®

(Подробное см. Инструкцию по медицинскому применению препарата)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Тайверб®
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лапатиниб
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 250 мг.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Противоопухолевое средство.

Обратный ингибитор тирозинкиназы.
Код АТХ: L01XE07
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Фармакодинамика и фармакокинетика

Лапатиниб это новый обратный, селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR и HER2+ рецепторами. Подобное см. Инструкцию по медицинскому применению препарата. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2.

• в комбинации с капецитабином у пациентов, получавших ранее антрациклины и таксан, у которых имело место прогрессирование на фоне или после терапии трастузумабом, назначавшимся по поводу метастатического рака. **Метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2:** • в комбинации с ингибитором ароматазы у пациентов в постменопаузе. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к лапатинибу или другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (отсутствие опыта применения). • **ОСТОРОЖНОСТЬ:** • Состояния, которые могут приводить к гематологической недостаточности. • Нарушения функции печени умеренной или тяжелой степени (7 баллов и более по шкале Чайлд-Пью). • Возраст старше 65 лет. • Являясь почечная недостаточность. • Следует избегать одновременного приема с индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A4, грейпфрутовым соком. • Одновременный прием с умеренными

ингибиторами изофермента CYP3A4. • Следует избегать одновременного приема с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном. • Следует избегать одновременного приема с лекарственными препаратами, повышающими pH желудочного сока (снижение растворимости и абсорбции лапатиниба). **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ:** Не известны случаи применения лапатиниба по время беременности. Женщины детородного возраста должны быть предупреждены об использовании адекватной контрацепции, а также, прерывании наступившей беременности в период лечения лапатинибом. **Инструкция по медицинскому применению препарата. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Препарат Тайверб принимают за 1 час до еды или через 1 час после еды. Рекомендуемую суточную дозу нельзя делить на приемы. Пропущенные дозы лапатиниба не восполняются, т.е. принимать пропущенные дозы, уменьшая интервалы между приемами, не следует.

Местно-распространенный или метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2: В комбинации с капецитабином Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1250 мг (пять таблеток) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с капецитабином. Рекомендуемая доза лапатиниба – 2000 мг/м²/сут, в 2 приема (каждые 12 часов) ежедневно 1 по 14 дней каждого 21 дневного цикла терапии. Рекомендуется принимать капецитабин с пищей или в течение 30 мин после приема пищи. **В комбинации с трастузумабом** Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1000 мг (четыре таблетки) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с трастузумабом. Рекомендуемая доза трастузумаба – 4 мг/кг в виде внутривенной инфузии, затем 2 мг/кг внутривенно один раз в неделю.

Гормон-рецептор-положительный метастатический рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2: Рекомендуемая доза лапатиниба составляет 1500 мг (шесть таблеток) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с ингибитором ароматазы. Рекомендуемая доза летрозола (одного из возможных препаратов – ингибиторов ароматазы) при приеме

в комбинации с лапатинибом составляет 2,5 мг однократно в сутки, ежедневно. В случае, если лапатиниб назначен в комбинации с другим ингибитором ароматазы, необходимо изучить режим дозирования соответствующего препарата данной группы. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** При одновременном применении лапатиниба и некоторых ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, гризефулового сода) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными явлениями. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лечение лапатинибом следует проводить только под контролем специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** **Инструкция по медицинскому применению препарата. СРОК ХРАНЕНИЯ:** Хранить при температуре ниже 30°С. Срок годности 2 года. Отпускается по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Глаксосмиткляйн Оперейшнс» / Glaxo Wellcome Operations Великобритания, SG12 0DU, Кентфордшир, Вэст, Трайбри стрит / Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DU, United Kingdom или «Глакс Валком С.А.» / Glaxo Wellcome S.A. Авда, де Экспремадура 3, 09400 Аланда де Дуэро, Вурго, Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400 Alanda de Duero, Burgos, Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400 Alanda de Duero, Burgos, Spain (указываются в случае осуществления фактического контроля качества на производственной площадке «Глакс Валком С.А.» (Испания)).

Дополнительную информацию о препарате можно получить в ЗАО «ГлаксСмитКляйн Фрейдлинс», 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д.17. Бизнес-центр «Крылатские Холмы», корпус 3, 5 этаж. Тел: (495) 777-89-00 • Факс: (495) 777-89-01



Дополнительную информацию можно получить в компании ЗАО «ГлаксСмитКляйн Фрейдлинс», 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д.17. Бизнес-центр «Крылатские Холмы», корпус 3, 5 этаж. Тел: (495) 777-89-00 • Факс: (495) 777-89-01

Опухоли позвоночника: лечение в зависимости от биологии

Специалисты критикуют существующие прогностические шкалы для больных с опухолями позвоночника за невнимание к биологии опухоли. Сейчас российские онкологи заняты разработкой систем риска для каждой нозологии. Это позволит оптимизировать лечение и улучшить качество жизни больных.

О детализации прогноза и выборе стратегии лечения речь шла на конференции «Современные технологии в лечении первичных и метастатических опухолей позвоночника». На состоявшийся 24–25 апреля в РОНЦ им. Н.Н. Блохина форум съехались ведущие мировые и российские эксперты в сфере онкологической вертебрологии.

Шкала Токухаши – прогностическая классика

– Подавляющее большинство опухолей позвоночника – метастатические. Но их возникновение не должно заставлять врачей опускать руки и отказываться от вмешательства, – считает заведующий отделением вертебральной хирургии РОНЦ Эльмар Расимович Мусаев. – Ведь прогноз зависит от биологии опухоли, и чем он лучше, тем решительнее мы можем взяться за выполнение операции большого объема. Например, больные с раком почки и метастазами в позвоночнике могут прожить 5 лет без серьезных ограничений в двигательной активности, а могут и всего полгода. Это зависит от того, насколько агрессивна первичная опухоль. Поэтому прогноз развития метастатических поражений должен быть персонализированным.

Пока же в мире продолжает широко применяться универсальная шкала прогноза для больных с метастатическими поражениями позвоночника вне зависимости от нозологии (таблица). Ее создатель, проф. Ясуаки Токухаши (Yasuaki Tokuhashi, Токио, Япония), также участвовал в конференции.

– Обнаружение метастазов предполагает генерализованный патологический процесс, и врач сталкивается с проблемами ограничения ожидаемой продолжительности жизни

По разным данным, от 30 до 70 % больных злокачественными опухолями имеют метастазы в костной ткани, больше 2/3 из них локализируются в позвоночнике.

ни и вариантов лечения, – напомнил он в своей лекции. – По разным данным, от 30 до 70 % больных злокачественными опухолями имеют метастазы в костной ткани, больше 2/3 из них локализируются в позвоночнике (диаграмма). В связи с интенсивным ростом таких образований стремительно развиваются корешковые симптомы (10 %), компрессия спинного мозга с тетра- и параплегиями, а также нарушениями тазовых функций (5 %). Тем не менее мы должны до конца бороться за подвижность пациента. Нестабильность костного каркаса и вызываемые ею боли – одно из главных оснований для проведения операции. И здесь важно не только провести декомпрессию, но и стабилизировать позвоночный столб. К счастью, сейчас у нас есть набор систем стабилизации, позволяющих пациентам с благоприятным прогнозом вести активную жизнь в течение нескольких лет.

Эксперт из Японии напомнил, что нестабильность костного каркаса считается существенной при поражении более 3 сегментов позвонка (по J.P. Kostuik) или при смещении их более чем на 20 градусов. При вовлечении в процесс самого спинного мозга и нарастании пареза необходимо urgently провести операцию (задняя декомпрессия и стабилизация). Особое внимание проф. Я. Токухаши

уделил оценке продолжительности жизни. Согласно его шкале, продолжительность жизни пациентов, набравших 0–8 баллов, не превышает 6 мес, 9–11 баллов – 1 года, а 12–15 баллов считается благоприятным прогнозом, такие пациенты проживают больше года после операции. При этом не следует забывать о постоянном контроле со стороны врача-онколога, желательно того, кто диагностировал рак у этого пациента, так как гистология опухоли влияет на выбор лечения.

Как отметил Э.Р. Мусаев, универсальная шкала Токухаши, созданная два десятилетия назад, сыграла свою историческую роль. Но за 20 лет больные стали жить вдвое дольше благодаря успехам в химио- и лучевой терапии, комплексному подходу к лечению и использованию таргетных препаратов. Чувствительность к химио- и лучевому лечению у разных опухолей отличается, равно как и интенсивность роста и метастазирования.

Во главе угла – степень злокачественности и динамика

Сейчас специалисты РОНЦ работают над созданием прогностических шкал для каждой нозологии. Еще в 2010 г. специалисты центра сравнили выживаемость 214 больных с метастазами в позвоночник. Хуже всего прогноз оказался у пациентов с раком легкого – в среднем больные жили 2,1 мес. Лучшее – у больных раком молочной железы (РМЖ) и раком предстательной железы (РПЖ): 16,2 и 17,7 мес соответственно. У больных с раком почки средняя выживаемость составила 11,2 мес. Авторы пришли к заключению, что нозология сильнее влияет на прогноз, чем распространенность заболевания. Выживаемость больных с множественными костными метастазами составила 8,8 мес, с солитарными – 9,4 мес. Для пациентов с висцеральными метастазами разница оказалась немно-

Таблица

Определение суммы баллов по шкале Токухаши

Параметр	Баллы
Общесоматический статус (индекс Карновского), %: неудовлетворительный (10–40) удовлетворительный (50–70) хороший (80–100)	0 1 2
Число метастазов в костях скелета вне позвоночника: 3 1–2 0	0 1 2
Число метастазов в позвоночнике: 3 2 1	0 1 2
Метастазы в висцеральных органах: неоперабельные удаление возможно отсутствуют	0 1 2
Локализация первичной опухоли: легкие, желудок почки, печень, матка, другие недифференцированные щитовидная железа, простата, молочная железа, прямая кишка	0 1 2
Миелопатия: полная частичная отсутствует	0 1 2

го больше – 7 и 10 мес соответственно. Как минимум не менее значимым фактором прогноза было функциональное состояние больных после лечения. Если «лежачие» больные жили в среднем 2 мес, то «ходячие» – 10 мес. К похожему, но более специальному выводу о факторах прогноза пришли Татсуи и соавт. (Tatsui C.E. et al., 2014). Они проанализировали вы-

Продолжительность жизни пациентов, набравших 0–8 баллов, не превышает 6 мес, 9–11 баллов – 1 года, а 12–15 баллов считается благоприятным прогнозом.

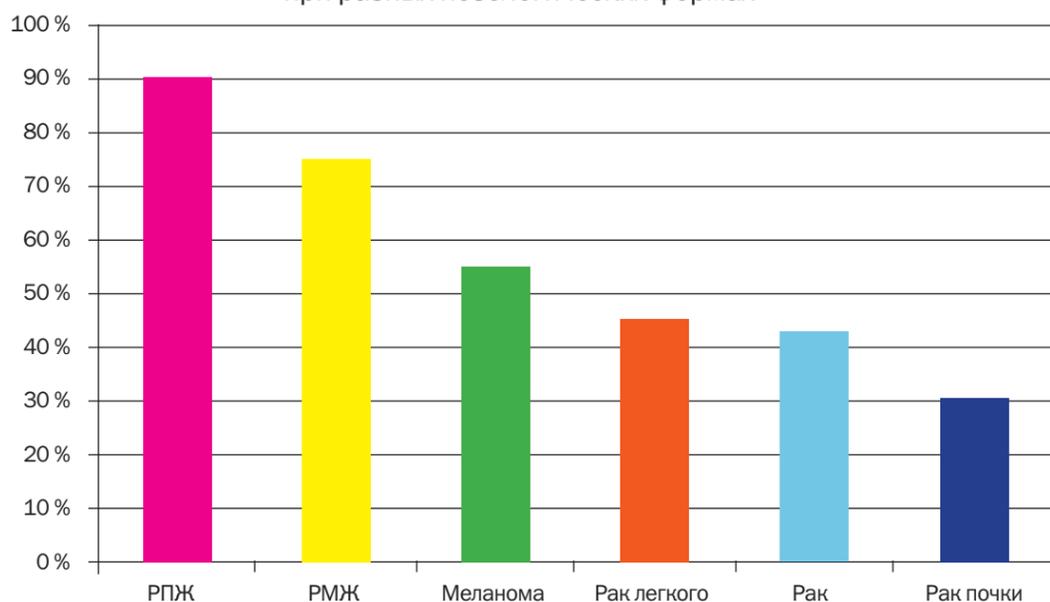
живаемость 267 больных почечно-клеточным раком с метастазами в позвоночнике. Медиана общей выживаемости этих пациентов была такой же, как в РОНЦ, – 11,3 мес. Причем главным фактором прогноза оказалась степень дифференци-

или уменьшающимися в размерах метастазами жили вчетверо дольше пациентов с прогрессирующей опухолью (20,6 против 5,5 мес). Следующим по значимости фактором исследователи назвали наличие неврологических поражений до операции. В итоге они пришли к выводу, что, только учитывая эти три момента: степень злокачественности, динамику заболевания и неврологический статус, можно выбирать между паллиативным лечением и радикальной операцией, а также планировать ее объем.

Большинство современных публикаций, посвященных факторам прогноза для пациентов с метастазами в позвоночнике, концентрируются на анализе применения шкалы Токухаши у разных групп больных и для разных целей – формирования неврологического прогноза, предсказания общей выживаемости и выбора стратегии лечения. Результаты ретроспективного исследования Путца и соавт. (Putz C. et al., 2009) свидетельствуют о том, что шкала лучше всего подходит для прогноза неврологических результатов лечения. И соответственно, позволяет

Диаграмма

Частота метастатического поражения позвоночника при разных нозологических формах



По данным Sundaresan, 2003

Кстати

По данным академика М.Д. Алиева, только 4 % опухолей позвоночника относятся к первичным. В России регистрируется несколько сотен новых случаев в год. Хотя в США, где более пристально следят за заболеваемостью, каждый год отмечают 7,5 тыс. новых случаев первичных опухолей при вдвое большем, чем в России, населении. И все же метастатические опухоли встречаются гораздо чаще – их находят у 40–50 % больных, умерших от онкологических заболеваний и имеющих метастазы в кости.

ровки опухоли: у больных с оценкой степени злокачественности по Фурману от 3 и ниже медиана выживаемости превышала 14 мес, а если оценка злокачественности составляла 4 балла – едва достигала 6 мес. Еще сильнее различались результаты лечения в зависимости от чувствительности опухолевых клеток к химио- и лучевой терапии и, соответственно, от динамики заболевания. Больные со стабильными

предсказывать результаты декомпрессивных операций. Однако в плане онкологического прогноза многие специалисты критически оценивают значение шкалы Токухаши. Согласно результатам ретроспективного анализа результатов лечения 120 пациентов РОНЦ, меньше всего шкала подходит для оценки продолжительности жизни пациентов с диссеминированным РМЖ и РПЖ. Ожидаемая однолетняя выживаемость

по Токухаши составляла у этих больных соответственно 0 % и 16 %, в реальности же оказалась равной 75 % и 50 %. А согласно результатам исследования Д. Скиббы (Sciubba D.M. et al., 2007) у больных РМЖ число метастазов в теле позвонка большой прогностической роли не играет. Сильнее же всего на выживаемость влияют рецепторный статус опухоли (лучший прогноз у положительных по рецепторам эстрогенов) и локализация метастазов (их присутствие в шейном отделе – негативный фактор прогноза).

Риски онкологические и неврологические

Пока же прогностические системы для каждой нозологии находятся в стадии разработки, многие специалисты – в основном ортопеды и нейрохирурги – пытаются сравнить, насколько разные универсальные шкалы подходят для планирования операции. Одно из самых значительных таких исследований провели Вибмер и соавт. (Wibmer S. et al., 2011), проанализировав выживаемость более 250 больных с метастазами в по-

звоночнике при разных первичных опухолях. По мнению авторов, среди семи испытанных прогностических систем лучше всего себя зарекомендовала шкала Бауэра (Bauer scale).

Главным фактором прогноза оказалась степень дифференцировки: у больных с оценкой злокачественности по Фурману от 3 и ниже медиана выживаемости превышала 14 мес, а если она составляла 4 балла – едва достигала 6 мес.

В опубликованном в августе 2014 г. исследовании M. Dardic et al. благодаря ретроспективному анализу историй болезни 196 пациентов с метастазами в позвоночник оценивается эффективность разных прогностических шкал. Типы опухолей были разными, общая медиана выживаемости

составила 7 мес. Наибольшее влияние на прогноз пациентов оказывали факторы, включенные в усовершенствованную шкалу Бауэра. Согласно ей, по одному баллу начисляется за следующие позитивные прогностические факторы:

- отсутствие висцеральных метастазов;
- первичная опухоль – рак почек, РМЖ, лимфома или множественная миелома;
- единственный метастаз;
- первичная опухоль – не рак легкого.

При оценке прогноза 1 балл и ниже больному оказывается паллиативная помощь, 2 балла – делается операция на позвоночном столбе, 3–4 балла служат показанием для расширенных операций.

Также в августе 2014 г. Токухаши и соавт. опубликовали метаанализ, в который вошли результаты 236 исследований. Согласно его результатам, ни одна из прогностических систем не обладает точностью выше 90 %.

Ведь даже в детально разработанных «ортопедических» и «неврологических» шкалах прогноза пока никак не учтена зависимость неврологического дефицита от дли-

Кстати

На конференции проф. Рене Шмидт (R. Schmidt, Мюнстер, Германия) обратил внимание на то, что прогноз у больных РМЖ и РПЖ – раками, которые чаще всего метастазируют в позвоночник, – зависит и от чувствительности опухолевых клеток к радиации. У большинства пациентов метастазы, как и первичная опухоль, хорошо отвечают на лучевую терапию (ЛТ). Еще в 60–70-х годах все метастатические поражения позвоночника лечили в основном методами ЛТ. Сейчас же речь идет о воздействии на опухоль во время операции – интраоперационной ЛТ. Под контролем навигационной системы чрескожно в пораженную опухоль область позвонка вводится тонкая игла, она доставляет в течение 2 мин дозу в 27 Гр. Исследования по применению метода стартовали в начале 2010-х, и хотя сейчас сложно судить об отдаленных результатах, но уже понятно, что он безопасен и останавливает рост опухоли у 90 % больных.

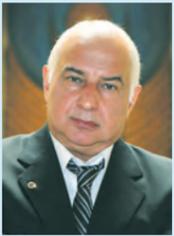
тельности опухолевой компрессии. Об этом участникам конференции напомнил заместитель директора по научной и лечебной работе РОНЦ им. Н.Н. Блохина, академик РАН и РАМН Мамед Джавадович Алиев. – Пока я не встречал специалиста, который на основе объективных данных мог бы оценить степень обратимости неврологического дефицита, – подчеркнул он. – Иными словами, универсальной шкалы даже для определения только функциональных результатов лечения у нас нет. Думаю, уже сейчас в свя-

зи с внедрением современных подходов к лечению стоит пересмотреть сам принцип формирования групп риска. Например, новое навигационное оборудование позволило значительно снизить вероятность местных рецидивов. Поэтому, скажем, к группе плохого прогноза стоит относить больных с ожидаемой продолжительностью жизни до 1 года, а не до 6 мес, как это делается сейчас.

Материал подготовили
Сергей Шевченко,
Валентин Попов

Мнения экспертов

О специфике лечения больных с опухолями позвоночника, системе оказания помощи таким пациентам и работе мультидисциплинарной команды врачей мы побеседовали с академиком Михаилом Ивановичем Давыдовым и Александром Николаевичем Коноваловым.



М.И. Давыдов
Президент Ассоциации онкологов России, главный онколог Минздрава России, директор РОНЦ им. Н.Н. Блохина, академик РАН и РАМН

Часто больным с опухолями позвоночника требуются сложные комбинированные операции, врачам приходится удалять не только позвонки, но и смежные органы. На этом поле и взаимодействуют онкологи, нейрохирурги и ортопеды. Но операции большого объема

Разработка комбинированных операций

можно проводить только в многопрофильном онкологическом учреждении. Ведь нужно лечить саму болезнь, а не только ее проявления. Например, в РОНЦ женщине с хордой позвоночника мы удалили дугу аорты и сделали пластику пищевода, так как опухоль поразила и эти органы. Кроме того, для проведения комбинированных операций нужны навыки полостной хирургии, следует уметь работать с магистральными сосудами, отделяя их от позвонка, мобилизовать внутренние органы. Поэтому я помогал нейрохирургам отрабатывать оперативные доступы – т.е. обеспечивал доступ к позвонку, а дальше в дело вступали они. В плане полостной хирургии в онкологии, выполнения операций большого объема Россия занимает одно из лидирующих мест

в мире – даже японцам и американцам, которые прицельно занимаются опухолями позвоночника, есть чему у нас поучиться. У специалистов РОНЦ им. Н.Н. Блохина есть опыт проведения комбинированной операции большого объема по поводу рецидива остеогенной саркомы. Хирургами была удалена рецидивная опухоль, а также пораженные болезнью нижняя доля правого легкого, фрагмент диафрагмы, правая доля печени. При этом также удалены и протезированы три грудных позвонка. Через 5 нед после операции пациент мог свободно передвигаться. Несколько лет назад мы создали в РОНЦ отделение вертебральной хирургии, которое возглавил молодой профессор Эльмар Мусаев. Ведь хирургическая часть

требует особого оборудования, систем навигации, увеличения, даже специальных столов. Остро стоит проблема выбора методов, так как их диапазон очень широк. Сама специфика лечения метастатических опухолей зависит от нозологии: подходы не только к химиотерапии, но и к проведению операций на позвоночнике различаются, скажем, для больных РМЖ и миеломной болезнью. Особого подхода требуют и опухоли крестца, через который проходят нервные окончания к органам таза. Поражение этих окончаний приводит к тяжелой инвалидизации больного. При проведении операции на крестце важно сохранить целостность кольца таза со всеми находящимися там крупными сосудами и внутренними органами. У нас в Центре разра-

ботаны и внедрены и такие вмешательства по удалению опухолей с реконструкцией тазового кольца, и иные операции на позвоночнике: спондилэктомии на двух и более уровнях при единичных метастазах, комбинированные резекции позвоночника и грудной клетки. Оптимальной по своим физическим характеристикам для лечения многих опухолей позвоночника считается протонная терапия. Но она пока не внедрена в России. Однако современные методы лучевой терапии по многим параметрам идентичны параметрам протонного пучка, тем более что применяются они в рамках системного лечения. Так что в крупных центрах лечение больных с опухолями позвоночника находится на достойном уровне.



А.Н. Коновалов
Главный нейрохирург Минздрава России, директор НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, академик РАН

Проблему лечения опухолей позвоночника решают врачи нескольких специальностей. Главная цель всей междисциплинарной бригады – максимально сохранить все функции спинного мозга и удалить опухоль. Конечно, нейрохирурги концентрируются на том, чтобы избавить пациентов от боли – чаще всего ее причиняет сдавление корешков спинного мозга. Наши вра-

«Лечение – только в специализированном центре»

чи владеют техникой операций на позвоночнике при опухолевых поражениях, включая современные виды стабилизации позвоночника. В сложных случаях с обширными опухолевыми поражениями мы предпочитаем решать проблему коллегиально, совместно со специалистами института онкологии. Очень важно, что НИИ нейрохирургии и Онкологический научный центр сотрудничают ради решения тех задач, с которыми мы по отдельности справиться не можем. Сейчас

требуется и обсуждение сфер взаимодействия между нейрохирургами и онкологами, и обмен опытом. Ведь пока идет только построение системы помощи больным с опухолями позвоночника. Поэтому мы и пытаемся определить, на каком этапе лечения первую скрипку должен играть онколог, а на каком – нейрохирург. Конференция по современным технологиям лечения опухолей позвоночника – значимый шаг на этом пути. Только благодаря таким обсуждениям мы можем объ-

единить успехи спинальной хирургии и разных областей онкологии: хирургии, лучевой и химиотерапии. Направлений, по которым идет развитие методов лечения таких пациентов, очень много. Это и эндоскопическая, и радио-, и микрохирургия, и внедрение метода так называемой метаболической навигации, благодаря которой мы видим контуры опухоли во время операции. Считаю, что помощь пациентам с опухолями позвоночника с самого начала должна оказываться ме-

ждисциплинарной бригадой врачей в специализированных центрах, где имеются и соблюдаются все стандарты лечения. В такие клиники, которых должно быть немного, пациент должен попадать сразу после постановки диагноза, а не долечиваться и перелечиваться в специализированных центрах, так как проведение случайной операции – это не помощь больному, а скорее вред. То есть необходимо одновременно и создавать специализированные центры, и разрабатывать стандарты лечения опухолей позвоночника, и отлаживать систему маршрутизации, согласно которой больные с самого начала получали бы необходимую и адекватную помощь.

Рак молочной железы: схемы предпочтительные и допустимые



Р.М. Палтуев
К.м.н., исполнительный директор Российского общества онкоммаммологов, заместитель главного врача по специализированной медицинской помощи НУЗ ДКБ ОАО «РЖД»

paltuev@mail.ru

12 июня в Ницце ведущие российские онкоммаммологи обсудили ставшие доступными в РФ препараты для терапии рака молочной железы (РМЖ) и определили, какие схемы лечения можно считать предпочтительными. На вопросы ОС ответил исполнительный директор Российского общества онкоммаммологов (РООМ) Руслан Маликович Палтуев.

Руслан Маликович, почему симпозиум Общества в этом году был посвящен предпочтительным схемам лечения?

— Готовя клинические рекомендации, мы обращаем внимание в первую очередь на уровень доказательности — ориентиром в этом плане для нас служат рекомендации Американского общества клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology, ASCO). Новые препараты появляются постоянно, поэтому важно было прийти к консенсусу о том, каким критериям должна удовлетворять схема лечения, чтобы считаться оптимальной, предпочтительной. И съехавшиеся на симпозиум 15 членов РООМ — видные ученые и руководители учреждений здравоохранения — к такому общему мнению пришли. Входящий в предпочтительную схему препарат должен доказать свою эффективность и меньшую токсичность по результатам многоцентровых рандомизированных исследований III фазы относительно препаратов сравнения.

— Такие инновационные лекарства, как правило, стоят очень дорого...

— Да, в наших рекомендациях есть оптимальные схемы — при их выборе финансовая сторона лечения не учитывается. Но рядом же

предлагаются и допустимые режимы, в рамках которых один месяц терапии может стоить несколько тысяч рублей.

— Сейчас многие исследователи предлагают увеличить число биологических подтипов РМЖ — в РООМ придерживаются той же позиции?

— Мы как ученые, разумеется, занимаемся биологией рака, постоянно работаем над индивидуализацией терапии. Но выделение новой клинической группы в рекомендациях должно быть обусловлено созданием метода лечения, эффективного прежде всего для входящих в нее больных. Так, благодаря герцептину появилась отдельная когорта HER-2-положительных пациентов. Сейчас в группу с трижды негативным РМЖ включают больных с разной биологией опухоли, но все они одинаково плохо отвечают на существующие режимы химиотерапии. Как только будет найдена схема, на которую лучше отвечают пациентки, скажем, с базальноподобным РМЖ, мы сразу же выделим их в особую группу. Иными словами, свои рекомендации мы стремимся создавать по образцу таблицы Менделеева, открытой для появления новых ячеек. На симпозиуме же мы обсудили принцип их заполнения.

— Почему так важно создавать собственные рекомендации — разве не достаточно зарубежных?

— Мы надеемся, что зарубежным врачам тоже будут интересны наши обзоры и рекомендации. Например, мы систематизировали данные из США и Европы по наиболее важным критериям, влияющим на назначение системной терапии, и перевели их на английский язык. А кроме того, мы стараемся максимально облегчить для клинициста процесс принятия решений. Например, на сайте РООМ можно буквально за минуту, введя данные пациентки, получить информацию о предпочтительной и допустимой схемах лечения. Причем предлагаемые режимы будут содержать только препараты, зарегистрированные в РФ по данным показаниям.

— И какие характеристики больной необходимо ввести врачу?

— Вполне привычные — статус опухоли по TNM, рецепторный статус, выбрать, находится ли пациентка в пре- или постменопаузе, а также указать HER-2-статус, уровень экспрессии Ki-67 и степень дифференцировки G. На последний показатель, кстати, в выборе схемы лечения обращено больше внимания. В конце 2013 г. международная группа авторов опубликовала исследование (Mei-Yin C. Polley et al.), согласно которому результаты измерений Ki-67 в одном образце, проведенных несколькими коллективами ведущих лабораторий, сильно различались. Предельные значения активности маркера колебались в диапазоне от 0 до 28,6%. Следовательно, для каждой клиники уровень низкого риска пролиферативной активности Ki-67 свой. Конечно, в научном мире по-прежнему обсуждается вопрос соотношения определяемых при иммуногистохимическом анализе суррогатных подтипов с генетическими. Но самые горячие споры ведутся именно о поро-

вом уровне и методике определения Ki-67. Поэтому большим весом в определении режима лечения обладает степень дифференцировки.

— Вы упоминали о постоянно появляющихся новых препаратах. Исследования каких из них вы обсудили в Ницце?

— Мы говорили об эрибулине, который появился на российском рынке меньше года назад, обсуждали клинические случаи применения этого препарата в режиме монокимиотерапии метастатического РМЖ. Другая важная тема — гормонотерапия диссеминированных форм РМЖ, в этой связи мы обсуждали возможности использования таких препаратов, как фулвестрант и эверолимус. А также такие клинические ситуации, когда при наличии висцеральных метастазов возможно назначение гормонотерапии вместо цитотоксической терапии. Этот признанный зарубежными коллегами подход к лечению нашел отражение и в рекомендациях РООМ.

Беседовал
Сергей Шевченко

Выход есть

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

Эверолимус входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов²

NOVARTIS ONCOLOGY

ООО «Новартис Фарма», 125315 Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел: +7 (495) 967 1270, факс: +7 (495) 967 1268 www.novartis.ru

АФИНИТОР (эверолимус) таблетки

Дискуссия ASCO продолжилась в Йошкар-Оле

На конференции Российского общества онкоурологов (РООУ) в Йошкар-Оле специалисты решали, каким пациентам с раком предстательной железы (РПЖ) назначать адьювантное лечение.

Одна из самых продолжительных дискуссий на проходившей 6 июня конференции касалась свежих данных исследования CHARTED, которые были доложены за несколько дней до этого на конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO). Согласно этим данным, добавление химиотерапии к гормональной терапии у пациентов с метастатическим РПЖ серьезно увеличивало общую выживаемость. Особенно заметной разница была в группе больных с большим количеством костных метастазов или висцеральными поражениями — медиана выживаемости у таких пациентов, получавших наряду с андроген-депривационной терапией доцетаксел, составила 49,2 мес, а у получавших лишь гормонотерапию — 32,2 мес. На выживаемость пациентов с менее распространенными опухолями добавление химиотерапии влияло гораздо слабее.



Всеволод Борисович Матвеев делится новостями с ASCO-2014

Тем не менее, по словам ученого секретаря РООУ, заместителя директора по научной работе МНИОИ им. П.А. Герцена д.м.н. Бориса Яковлевича Алексеева, вопрос назначения любого адьювантного лечения у пациентов сразу по-

сле радикальной простатэктомии остается открытым. Опубликованные данные позволяют судить о невысокой токсичности сочетания химио- и гормональной терапии и о возможности применения такого комбинированного режима

у больных с метастатическим РПЖ и хорошими показателями ECOG (0 или 1). В общем же случае, особенно у пациентов с менее распространенными опухолями, проведение адьювантного лечения нужно обсуждать с самим больным. С другой стороны, в случае назначения послеоперационной лучевой терапии положительный край резекции не ухудшал показатели выживаемости пациентов.

Заведующий отделением урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проф., д.м.н. Всеволод Борисович Матвеев отметил, что для уточнения роли адьювантного лечения специалисты РООУ сейчас проводят мультицентровое исследование, в котором будут обобщены данные более 4 тыс. радикальных простатэктомий.

На сегодняшний день участники конференции согласились с тем, что адьювантную гормонотерапию обязательно нужно назначать только больным с агрессивным раком — биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии считается повышение простатспецифического антигена не менее чем на 0,2 нг/мл как минимум в 2 измерениях.

Материал подготовил
Сергей Шевченко

Гормональный Ренессанс

◀ **Продолжение, начало на стр. 1**

функции яичников с гипострогенией (эстрадиол < 20 pg/ml) и гипергонадотропизмом (фолликулостимулирующий гормон > 40 mE/ml), то климактерические расстройства – это патологическое состояние, включающее ранние, средневременные и поздние симптомы, – поясняет А.Ф. Урманчеева, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ведущий научный сотрудник НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. – Климактерические расстройства чаще возникают в перименопаузальный период – 45–55 лет (либо в молодом возрасте как следствие постовариектимического синдрома) и в первую очередь характеризуются вазомоторными, психоэмоциональными нарушениями. Если их выраженность достигает умеренной и средней степени, то это требует коррекции».

Достичь высокого качества жизни у женщин после менопаузы, полностью отказавшихся от использования ГЗТ, вряд ли возможно, считает д.м.н. О.В. Новикова, старший научный сотрудник гинекологического отделения отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена. «Любой женщине с преждевременной менопаузой по любой причине, включая билатеральную овариэктомию (хирургическая менопауза), показана ГЗТ до хотя бы нормального возраста наступления менопаузы (50 лет), и с этим согласны все научные сообщества», – добавляет Antonio Pellicer, MD, профессор Obstetrics and Gynecology, University of Valencia School of Medicine, председатель отделения Obstetrics and Gynecology La Fe University Hospital (Валенсия, Испания), основатель Instituto Valenciano de Infertilidad, заместитель главного редактора журнала Fertility and Sterility.

Fedro Peccatori, MD, PhD, онколог-гинеколог, директор отделения Fertility and Procreation European Institute of Oncology (Милан, Италия), заместитель директора по научной части European School of Oncology, считает, что, поскольку симптомы значительно варьируют среди пациенток, ГЗТ нужна отнюдь не каждой: «Для некоторых более приемлемым методом снижения риска остеопороза и частоты приливов будет увеличение физической активности или изменение питания». Такого же мнения придерживается и Maria Sanchez-Serrano, PhD, специалист в области гинекологии (Испания): «Нет ситуаций, в которых бы мы сочли назначение ГЗТ жизненно необходимым. Мы стараемся лечить максимально безопасным путем: как рекомендует FDA, в минимально возможной дозе и непродолжительно, обязательно проводя мониторинг». Эксперты единогласны в том, что желание женщины при рекомендации врача – определяющий фактор. «Состояния после лечения причин кровотечений (в том числе гиперплазии эндометрия без атипии), РМЖ или аденокарциномы матки, наличие миомы и/или мастопатии не являются противопоказаниями для ГЗТ», – говорит О.В. Новикова. К противопоказаниям относится гормонозависимый РМЖ, рак тела матки, яичников, сер-

дечно-сосудистая патология, острые заболевания печени. А также наличие высокого риска наследственного РМЖ при мутациях генов BRCA1 и BRCA2.

«Дополнительным преимуществом ГЗТ можно считать обязательные регулярные обследования, в ходе которых могут быть обнаружены заболевания на ранних стадиях, – продолжает А. Pellicer. – Если начать ГЗТ до 60 лет, то в соотношении польза/риск первое будет превалировать».

Онкологические риски

«Ежегодно 26 млн женщин в мире проходят через феномен менопаузы, и ГЗТ – это «золотой стандарт» в лечении симптомов, связанных с климактерическим дефицитом половых гормонов», – рассказывает к.м.н. Н.В. Аблицова, научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена.

И хотя в последнее время пересмотрены аспекты безопасности и эффективности, для отечественной клинической практики более характерна гормонофобия, а не взвешенный подход. «Всего 1% россиянок, вступивших в период менопаузы, получают ГЗТ.

Ф. Peccatori предостерегает от избыточного оптимизма: «ГЗТ снижает риск колоректального и эндометриального рака, как и риск РМЖ при использовании только эстрогенов. Однако не стоит рассматривать гормональную терапию как профилактику рака – нет сомнений, что появится больше данных о корреляции избыточного уровня гормонов и развития новообразований. Ведь не случайно один из самых эффективных химиопреventивных агентов – тамоксифен – антиэстроген, уменьшающий количество случаев РМЖ вдвое».

В США, Канаде и Европе эта цифра достигает 60%, – рассказывает д.м.н. А.Д. Зирияходжаев, руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена. – С опасениями по поводу увеличения риска рака эндометрия и РМЖ связано ограниченное применение препаратов, которые действительно повышают качество жизни».

Стоит отметить, что и в других работах, помимо WHI, также отмечены онкологические риски ГЗТ. Так, в исследовании Risk Factors of Breast Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis [Asia Pac J Public Health 2013;25(5):368–87] T. Anothaisintawee et al. подтвердили повышение риска РМЖ, связанное с применением гормональных препаратов. Так, по данным упомянутых материалов, при приеме ГЗТ относительное увеличение риска составляет 23%, при приеме гормональных оральных контрацептивов – 10%. Как пишут исследователи, повышение уровня эстрогенов в крови приводит к генотоксическому стрессу и мутациям в клетках молочной железы, которые особенно чувствительны к повреждениям у нерожавших и не кормивших женщин.

Механизм, по которому ГЗТ может провоцировать онкологическое заболевание, до конца не ясен. В экспериментах на животных показано, что некоторые прогестины вовлечены в патогенез РМЖ: синтетические про-

гестины провоцировали опухоль молочных желез, активируя фактор дифференцировки остеокластов RANKL, который действует на эпителиальные клетки молочной железы через рецептор RANK2. Ингибирование же RANKL уменьшало вероятность образования опухоли в эпителии молочной железы. Интересно, что использование только эстрогена и тиболона снижает риски появления новообразований груди.

Не в пользу ГЗТ расценивается и снижение заболеваемости РМЖ после 2002 г.: есть предположение, что положительная динамика связана со снижением популярности гормональной терапии. «Многие исследователи поддерживают эту идею, однако затруднительно измерить корреляцию между этими двумя факторами», – говорят авторы статьи «Systematic review about breast cancer incidence in relation to hormone replacement therapy use» С. Antoine et al. [Climacteric 2014;17:116–32].

Однако, учитывая последовательность развития РМЖ от рака *in situ* до инвазивной формы, на фоне ГЗТ теоретически должно было бы увеличиться количество новых случаев злокачественных новообразований. «Но даже по ранним результатам WHI количество случаев РМЖ у женщин,

опасности при использовании ГЗТ. С другой стороны, средний возраст участниц составил 63,2 года, поэтому отмеченные тенденции не могут экстраполироваться на 50-летних женщин. Кроме того, гормональное лечение может увеличивать плотность молочных желез, из-за чего ранняя диагностика рака становится неадекватной, но при этом не влияет на частоту развития опухолей».

Подытоживая сказанное, О.В. Новикова обращает внимание, что установленный риск по РМЖ – это основание к ограничению, но не отказу от ГЗТ: «Риск относительно невелик и не является одинаковым для всех категорий женщин и типов препаратов; он зависит от длительности приема и других факторов. Необходимо обеспечить возможность делать информированный выбор и максимальную онкологическую безопасность в случае положительного решения». М. Sanchez-Serrano призывает не только донести до женщины всю необходимую информацию о пользе и рисках такого лечения, но и убедить ее, что пациентка правильно восприняла и истолковала ее. Более того, необходимо развивать сотрудничество между специалистами. «В России обратной связи между врачом, назначающим ГЗТ, и онкологом, как правило,

меньше, – говорит О.В. Новикова. – Поскольку экзогенные эстрогены снижают высокий уровень гонадотропинов в постменопаузе, то теоретически частота рака яичников на фоне ГЗТ должна уменьшаться».

Однако эпидемиологические данные не подтверждают эту гипотезу. «Публикаций по влиянию эстроген-гестагенной ГЗТ на риск рака яичников крайне мало. В 1992 г. A.S. Whittemore et al. опубликовали результаты крупного исследования, в котором наблюдалось 11 000 женщин (сравнивали получавших эстроген-заместительную терапию 293 пациенток с раком яичников и 1057 здоровых женщин с не получавшими терапию 939 онкобольшими и 4058 здоровыми. – прим. Анны Петренко), – продолжает О.В. Новикова. Результаты оказались неоднозначными. После статистической обработки ученые заключили, что достоверная связь между эстроген-заместительной терапией и возникновением злокачественных опухолей яичников отсутствует. В двух работах отмечено снижение риска на 40–50%, однако из-за небольшого числа исследований с уверенностью говорить о защитном эффекте комбинированной ГЗТ преждевременно».

«В некоторых наблюдениях сообщается об увеличении риска рака яичников при приеме ГЗТ более 10 лет, но для доказательства требуются дополнительные данные, – говорит А. Pellicer, давая оценку рискам развития гинекологических опухолей. – Известно, что после наступления менопаузы продолжается небольшая продукция эстрогенов в жировой ткани, что влияет на эндометрий. При назначении комбинированной ГЗТ у женщин с сохраненной маткой уменьшается риск рака эндометрия, так как не происходит гиперплазии; однако пока эффекты длительного применения эстрогенов и прогестин не изучены. Результаты работы ВОЗ по поводу рака эндометрия схожи: частота рака была ниже по сравнению с группой плацебо. В исследовании MWS подтвердилось, что риск рака эндометрия ниже у женщин, принимающих эстрогены в комбинации с прогестагеном, по сравнению с группой моноэстрогенов или тиболона».

Заслуживает внимания и вопрос влияния ГЗТ на негинекологические опухоли. «Участие половых гормонов нельзя исключить и в отношении опухолей других локализаций, например рака почки, щитовидной железы, меланомы, однако убедительных данных об отрицательном влиянии ГЗТ на злокачественные новообразования других локализаций пока не получено», – говорит Н.В. Аблицова.

В новой статье «Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of oesophageal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis» [Int J Cancer 2014;135(9):2183–90] под авторством K. Lagergren et al. говорится, что, скорее всего, гормональное лечение (ГЗТ и оральные контрацептивы) приводит к снижению рисков аденокарциномы пищевода, но необходимо и дальнейшее изучение вопроса.

Не найдено и повышения рисков меланомы при употреблении ГЗТ

ранее не получавших ГЗТ, на фоне терапии не увеличивается. Подробный анализ показал, что за 5,6 года исследования значительно увеличился риск РМЖ только у ранее получавших ГЗТ, – продолжает А.Д. Зирияходжаев. – В исследованиях EE/EE II (6,8 года) повышение вероятности РМЖ статистически недостоверно».

Озвученные в публикации WHI риски, скорее всего, переоценены, считает Ф. Peccatori. И хотя в исследовании не было увеличения смертности от РМЖ, скандальные статьи в прессе заставили многих женщин отказаться от ГЗТ. «В исследовании WHI прирост вероятности РМЖ составил 8 случаев на 10 000 женщин ежегодно. Более того, в работе WHI у 16% женщин в семейном анамнезе был РМЖ, а 10% никогда не рожали – именно у этой категории женщин риск РМЖ крайне высок».

Неоднозначно относится к данным об онкологических рисках и А. Pellicer, обращая внимание, что связь между ГЗТ и развитием опухолей очень сложная. «Вторая публикация данных WHI показала, что, например, у женщин, перенесших гистерэктомию до наступления менопаузы, ГЗТ эстрогенами в монорежиме не увеличивает риск РМЖ в течение как минимум 7,1 года приема, – рассказывает А. Pellicer. – В 2007 г. появились данные, согласно которым у женщин моложе 60 лет наблюдается относительно благоприятный профиль без-

нет, так как неонкологи часто просто не осведомлены о канцерогенном эффекте ГЗТ, – рассказывает Дмитрий Николаевич Кравченко, врач-онколог РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – В медицинских вузах этот вопрос либо не разбирается, либо освещается очень поверхностно».

В документе «Global consensus statement on menopause hormone therapy» [Climacteric 2013;16(2):203–4] резюмируются все обозначенные аспекты, на которые рекомендует обратить внимание А. Pellicer:

– гормоны способствуют клеточной пролиферации в случае наличия РМЖ;

– риск развития РМЖ при использовании ГЗТ является сложной темой;

– увеличение риска связано с добавлением прогестина и длительностью лечения;

– риск мал и уменьшается при прекращении ГЗТ;

– риск РМЖ зависит от генетических факторов и образа жизни, что нужно учитывать при назначении ГЗТ;

– увеличение плотности паренхимы молочных желез и масталгия могут быть связаны с риском развития РМЖ не зависимо от применения ГЗТ.

Не только РМЖ

Однако РМЖ – это не единственный спорный вопрос гормональной терапии. «Влияние ГЗТ на частоту злокачественных опухолей яичников изучено

и оральных гормональных контрацептивов. Как пишут авторы обзора «Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: Current review and meta-analysis» [Eur J Cancer 2011;47(17):2607–17] S. Gandini et al., из гормональных факторов значительно влияет на вероятность развития этого типа опухолей лишь возраст матери при первой беременности.

«Накоплены данные об участии половых гормонов в патогенезе опухолей, не относящихся к половой системе, – продолжает О.В. Новикова. – Известно, что частота развития колоректального рака и смертность от него у женщин ниже, чем у мужчин, а низкая экспрессия рецептора эстрогена β (ER β) в эпителии толстой кишки у женщин может быть причиной повышения риска развития рака». А. Pellicer упоминает исследование, согласно которому использование эстроген-гестагенной ГЗТ или контрацептивов снижает относительный риск развития опухоли кишечника на 37 %, что в абсолютных цифрах означает снижение заболеваемости на 6 из 10 000 женщин в год.

Действительно, ГЗТ связана и с колоректальным раком, занимающим второе место после РМЖ и составляющим 9,4 % всех случаев

ношении опухолей других локализаций пока убедительных данных не получено. Таковы результаты зарубежных исследований. А каков собственный опыт российских врачей? «В нашей стране ГЗТ применяется с начала 1990-х годов, однако крупных эпидемиологических исследований пока не проводилось, – отвечает Н.В. Аблицова. – На базе отделения онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена изучено состояние органов репродуктивной системы у 131 женщины, получавшей ГЗТ непрерывно более 3 лет. Случаев злокачественных новообразований не зарегистрировано. Важно отметить, что результаты позволяют предложить возможные пути снижения онкологического риска: длительное применение половых гормонов в постменопаузе замедляет или приостанавливает закономерные инволютивные процессы в молочной железе, что проявляется масталгией, увеличением частоты доброкачественных диффузных изменений и нарастанием рентгенологической плотности молочных желез».

Обеспечение максимальной онкологической безопасности все еще исследуется. Во многих работах значимое место отводится сравнению взаимозаменяемых компонентов ГЗТ и разработке новых форм уже извест-

женщин в год. Из-за изменения фармакокинетических параметров прямые и побочные эффекты препарата зависят и от способа попадания в организм: из-за короткого времени полужизни прогестерона, принятого перорально, особое внимание пациента должно быть уделено соблюдению расписания его приема. При введении же прогестерона вагинально его концентрация в крови остается высокой в течение суток. Среди нового поколения активно исследующихся прогестеронных препаратов, снижающих онкологические риски, можно назвать dienogest (DNG), drospirenone (DRSP) и norgestrel acetate (NOMAC).

Неестественная менопауза

ГЗТ также используется при лечении симптомов менопаузы, вызванной хирургическим вмешательством. Приливы, эмоциональная нестабильность, вагинальная атрофия – основные из симптомов, которые проявляются сильнее при хирургической менопаузе, чем при естественной. Гормональную терапию обычно рекомендуют молодым женщинам, пророченным по поводу онкологического заболевания, вероятность повторной опухоли у которых или велика, или риск ее возникновения много ниже пользы терапии. Таковы данные последних лет – например, приведенные в работах J.A. Simon «What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone»; I. Biliatis et al. «Safety of hormone replacement therapy in gynaecological cancer survivors»; S.H. Shim et al. «Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis». Авторы упомянутых исследований считают, что в случае рака эндометрия и яичников облегчение вазомоторных симптомов и улучшение качества жизни, достигаемые ГЗТ, представляются гораздо более значимыми.

Гормональная терапия может быть полезна и в уменьшении других симптомов «выключения» яичников. Например, в своем выступлении на симпозиуме по новшествах в ГЗТ Ariadna Forray говорит о положительном эффекте гормонального лечения на психическое состояние женщины, входящей в менопаузу, и влиянии эстрогенов на настроение, обучение и память, подчеркивая, что польза будет значимой только для пациенток более молодого возраста [Shook L.L. An update on hormone replacement therapy: health and medicine for women: a multidisciplinary, evidence-based review of mid-life health concerns. Yale J Biol Med 2011;84(1):39–42]. Интересно, что в более раннем исследовании WHI было обнаружено увеличение риска развития деменции у женщин в постменопаузе.

Контрацепция и рак

Гормональная контрацепция – это не только один из путей сохранения репродуктивного здоровья женщины, но и средство профилактики и лечения гинекологических заболеваний. Комбинированные оральные контрацептивы остаются самым распространенным методом предохранения от нежелательной беременности в мире: например в США их используют 11,6 млн женщин, что составляет

примерно одну треть всех пользователей контрацепции. Именно оральные контрацептивы The Economist включил в одно из семи современных чудес света.

Самыми тяжелыми возможными последствиями гормональной контрацепции остаются нарушения сердечно-сосудистой системы. Существуют ли онкологические риски? «По результатам исследования Royal College of General Practitioner's oral contraception study [BMJ 2007;335(7621):651], в целом риск рака не увеличивается и в Великобритании, и прием гормональных контрацептивов может лишь принести пользу общественному здоровью, – отвечает на вопрос ОС А. Pellicer. – Однако баланс риск рака/польза может и варьировать в разных странах

оральные контрацептивы, в течение следующих 10 лет РМЖ разовьется у 49 пациенток, тогда как среди не принимающих контрацептивы – у 44. Разница составляет всего 5 случаев, причем рак будет локальным и неметастазирующим. Более того, этот минимальный повышенный риск при отмене контрацептивов за 10 лет пропадет. Так же обстоит ситуация для женщин с наследственными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* – риски или экстремально малы, или не существуют».

Только у женщин с устойчивым вирусом папилломы человека повышается риск цервикальной интраэпителиальной неоплазии: в 2 раза после 5 лет использования контрацептивов, в 4 – после 10 лет. «По данным анализа International Collaboration of

«Общий эффект гормональной контрацепции на рак (все типы вместе) можно считать защитным, в основном за счет снижения рисков рака яичников, тела матки и толстой кишки – суммарно на 12 %».

в зависимости от конкретных препаратов и наиболее частых для конкретной страны типов онкологических заболеваний».

«Общий эффект гормональной контрацепции на рак (все типы вместе) можно считать защитным, в основном за счет снижения рисков рака яичников, тела матки и толстой кишки – суммарно на 12 %», – соглашается César Diaz-García, MD, MPH, гинеколог, Associated Professor in Obstetrics and Gynecology, координатор Fertility Preservation Unit, La Fe University Hospital (University of Valencia), редактор журнала Human Reproduction.

По данным обширного обзора D. Cibula et al. «Hormonal contraception and risk of cancer» [Hum Reprod Update 2010;16(6):631–50], риски доброкачественных опухолей печени очень низки, если вообще существуют, и зависят от дозы эстрогена и длительности использования комбинированного орального контрацептива

Epidemiological Studies of Cervical Cancer [Lancet 2007;370(9599):1609–21], включавшего более 16 000 женщин, риск рака шейки матки увеличивается с длительностью приема 5 и более лет и снижается через 10 лет после отмены, что связывают с функцией метаболита эстрадиола – 16- α -гидроксистерона, который может быть кофактором для онкогенных штаммов вируса папилломы человека и запускает опухолевый рост», – поясняет А. Pellicer.

Нет однозначного ответа о связи комбинированных оральных контрацептивов с появлением гепатоцеллюлярной карциномы, однако, предположительно, абсолютные риски крайне малы. Не выявлено провокации злокачественных опухолей щитовидной железы, бронхов, пищевода, желудка, желчных протоков, почек, нейробластомы, меланомы, лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы. Более того, обнаружено,

Ariadna Forray говорит о положительном эффекте гормонального лечения на психическое состояние женщины, входящей в менопаузу, и влиянии эстрогенов на настроение, обучение и память, подчеркивая, что польза будет значимой только для пациенток более молодого возраста.

в случае фокальной узелковой гиперплазии и гепатоцеллюлярной аденомы. Корреляции между использованием препаратов и возникновением менингиомы и пролактиномы не обнаружено.

Если же говорить о злокачественных опухолях, то в обширных рандомизированных исследованиях ученые также не выявили значительного повышения онкологических рисков. В первую очередь речь, конечно, идет о РМЖ. «Связь между РМЖ и приемом гормональных контрацептивов хотя и слабая, но все же статистически достоверная – и она не зависит от длительности приема препаратов и от возраста женщины, в котором она начала предохраняться от беременности таким образом, – поясняет С. Díaz-García. – По информации из упомянутого выше обзора, из 10 000 женщин 25-летнего возраста, принимающих комбинированные

что прием гормональных оральных контрацептивов может снижать вероятность некоторых новообразований. Так, риск опухолей яичников (включая опухоли у носителей вышеупомянутых мутаций) снижается при приеме гормональных оральных контрацептивов на 30–50 % в зависимости от времени применения препарата. А. Pellicer обращает внимание, что эффект приема оральных контрацептивов на этот тип рака сохраняется еще 30 лет после отмены препаратов. Риск рака тела матки снижается вплоть до 50 % (подробнее об этом в обзоре A.O. Mueck et al. «Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review» [Endocr Relat Cancer 2010;17(4):R263–71]), колоректального рака – на 20–30 %.

По последним данным, общая смертность среди женщин, принимающих гормональные контрацептивы, тоже не повышается, если даже не

Реальным онкологическим ограничением длительного применения ГЗТ может считаться только повышенная вероятность РМЖ.

В отношении опухолей других локализаций пока убедительных данных не получено.

онкологических заболеваний у женщин. Применение ГЗТ в комбинированном виде (эстроген + прогестин) снижает риски новообразований прямой и толстой кишки на 40 % у пациенток с низкой/отсутствующей микросателлитной нестабильностью. Как сказано в обзоре E.L. Barnes и M.D. Long [Climacteric 2012;15(3):250–5] и R. Solimando et al. [Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25(4–5):555–68], механизм превентивного воздействия гормональной терапии все еще не ясен, но выдвинуто несколько гипотез.

Получается, что реальным онкологическим ограничением длительного применения ГЗТ может считаться только повышенная вероятность РМЖ. В от-

ных веществ. Например, в последних статьях [L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. Climacteric 2013;16 Suppl 1:44–53; Antoine C. et al. Systematic review about breast cancer incidence in relation to hormone replacement therapy use. Climacteric 2014;17(2):116–32] приводятся следующие данные. Вдобавок к эстрогенам используют прогестерон для того, чтобы избежать постоянной стимуляции эндометрия, чрезмерной потери крови и проконтролировать менструальные кровотечения. Однако комбинация эстроген + прогестерон повышает вероятность развития РМЖ несколько сильнее, чем при монотерапии эстрогеном: 8 на 10 000

Кстати

Протекторное влияние ГЗТ на прямую и толстую кишку может быть связано с несколькими механизмами. Во-первых, эстроген может защищать клетки от нестабильности микросателлитов, а прогестерон еще больше увеличивает этот эффект за счет индуцирования 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы – фермента, который катализирует превращение эстрогена в более активную форму – эстрадиол.

Во-вторых, возможно влияние эстрогенов на метаболизм желчных кислот. Так, на животной модели показано, что желчные кислоты вызывают пролиферацию и тем самым провоцируют развитие опухолей толстой кишки, а эндогенное и экзогенное введение гормонов понижает их секрецию.

В-третьих, ученые рассматривают действие эстрогенов на уменьшение количества инсулиноподобного фактора 1, являющегося антиапоптотическим агентом и митогеном, в сыворотке крови.

И наконец, показан стимулирующий эффект эстрогенов на собственный рецептор ER β , и именно снижение его количества обнаружено в опухолях толстой кишки (количество рецептора ER α не менялось при раковом перерождении). ER β поддерживает архитектуру кишечника – у нокаутных по нему мышей уменьшалась экспрессия α -катенина, цитокератина-20 и плектина, важных структурных молекул. Предположительно, ГЗТ уменьшает метилирование и рецептора, и гена *hMLH1* (DNA Mismatch repair gene), ответственного за одну из форм наследственного колоректального рака. Также 17 β -эстрадиол вызывает апоптоз эпителиальных клеток кишечника через экспрессию ER β , 2-метоксистероиддегидрогеназы – через путь с участием p53 без изменения экспрессии рецептора.

понижается из-за снижения частоты онкологических заболеваний и ишемической болезни сердца. Однако в когорте пациенток до 45 лет показано увеличение смертности по причине развития заболеваний сосудов: 31 случай против 14 на 100 000 женщин в год. Исследователи считают, что эти цифры подчеркивают важность тщательного сбора анамнеза и информации о семье пациентки.

Заключение

В истории ГЗТ есть разные периоды: от эйфории и надежд на вечную молодость в книге *Feminine Forever* 1960-х годов до втаптывания в грязь нашумевшими публикациями начала 2000-х. Сейчас интерес к гормональной терапии переживает не первую эпоху Возрождения.

Ученые переоценивают старые данные и соотношение риск/польза и од-

новременно обсуждают релевантность других возможностей лечения синдромов менопаузы. «Надо изменить образ жизни в мелочах – создать более холодную окружающую среду, носить просторную одежду, поддерживать здоровый вес и бросить курить. Иглокалывание и другие техники релаксации также могут оказаться эффективными, – пишут S. Ghazal и L. Pal в «Perspective on

hormone therapy 10 years after the WHI» [Maturitas 2013;76(3):208–12]. – Другие популярные методы – фитозстрогены, клопогон кистевидный *Actaea racemosa*, витамин Е – действительно ли они улучшают состояние женщины или все же это эффект плацебо? Если в чем-то ученые и сомневаются, то не в эффективности ГЗТ: научный мир единогласно признает, что лучшего средства, чем ГЗТ, пока не найдено.

Применять или нет гормональные препараты, решает пациент. Для врача же потенциальные онкологические риски, в том числе и при наличии онкологического заболевания в анамнезе, – это основание для разумного использования, но не абсолютного отказа от ГЗТ.

Материал подготовила
Анна Петренко

Новости

Меняющийся мутационный статус EGFR: поиски причины

Мутационный статус гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), определяемый для назначения таргетных препаратов при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), может меняться после лечения таргетными препаратами в сочетании с химиотерапией. Bai et al. попытались выяснить, как часто и из-за чего это происходит и какие инструменты подходят для периодического определения мутационного статуса.

Исследование, проведенное Bai et al. (2013), выявило связь между химиотерапией 1-й линии и изменением статуса гена EGFR при НМРЛ. В исследование были включены 264 пациента, из них у 34,5 % выявлен мутантный ген EGFR. Это служит показанием для назначения таргетных препаратов – ингибиторов тирозинкиназы, а также считается положительным прогностическим фактором. После двух курсов лечения ингибиторами тиро-

зинкиназы в сочетании с химиотерапией на основании препаратов платины таких больных осталось всего 23,1 %, а у 20,5 % пациентов из группы с мутантным геном он изменился на дикий тип. В клинической практике затруднительно проводить биопсию опухоли после каждой линии химиотерапии. Поэтому во многих случаях используется определение активизирующей мутации по плазме крови. Однако исследователи считают, что опухолевая гетерогенность может быть причиной расхождения результатов двух методов определения мутационного статуса – по материалу, полученному из плазмы крови, или по биоптату из первичной опухоли.

Другое исследование Bai et al. (2012) показало, что в 38 % случаев (30 из 79 образцов) опухоль содержит комбинацию клеток с диким и мутантным генами EGFR. В еще одной работе Bai et al. (2009) обнаружили, что у 7 % пациентов (16 из 230) мутантный ген EGFR выявлялся в плазме крови, но отсутствовал в биоптате. Goto et al. (2012) доказали, что определение мутационного статуса по циркулирующей в плазме крови свободной ДНК имеет высокий (56,9 %) уровень лож-

ноотрицательных результатов. Однако и биопсия опухоли также может давать ложноотрицательные результаты в связи с малыми размерами биоптата, низкой чувствительностью метода определения EGFR. Внутриопуховая гетерогенность также может объяснять высокую долю больных, у которых мутационный статус меняется в период лечения.

Bai et al. считают, что необходимы более масштабные исследования для клинического применения знаний о внутриопуховых гетерогенности и выбора метода определения мутационного статуса.

Подробный материал о методе определения активизирующих мутаций для подбора таргетных препаратов по плазме крови читайте в следующем номере ОС.

Ингибиторы тирозинкиназы: внимание на взаимодействие

Согласно опубликованному месяцу назад в Lancet Oncology обзору Jansman et al., врачам, назначаю-

щему ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), нужно обязательно выяснить, принимает ли пациент препараты, влияющие на метаболизм изоферментов цитохрома P450, увеличивающие интервал QT или снижающие кислотность желудочного содержимого.

Препараты, снижающие кислотность желудочного содержимого (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H2-рецепторов, антациды) отрицательно влияют на поглощение большинства ИТК. В желудке ИТК находятся в двух состояниях: ионизированном и неионизированном. Смещение pH в щелочную сторону приводит к преобладанию плохо всасываемой неионизированной формы ИТК и снижению их биодоступности. Препараты, метаболизируемые цитохромом P450 печени, в частности кетоконазол, вориконазол, рифампицин, оказывают значительное влияние на уровень ИТК в плазме крови. В одних случаях результатом взаимодействия является повышение уровня ИТК, в других – его снижение. Кроме того, авторы обзора напоминают, что ингибитором цитохрома P450 также является грейпфрут, что требует внимания к диете па-

циентов, получающих химиотерапию ИТК.

Jansman et al. подчеркивают, что взаимодействие ИТК и цитохрома P450 требует постоянного наблюдения и коррекции дозы ИТК в случае необходимости. Редким, но потенциально смертельным результатом взаимодействия ИТК и других препаратов является увеличение интервала QT с развитием полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Авторы обзора рекомендуют своевременно выявлять факт приема пациентом препаратов, увеличивающих интервал QT (антагонисты серотониновых 5-HT3-рецепторов, антагонисты дофаминовых рецепторов, антибиотики, противогрибковые препараты). Совместное назначение ИТК и данных препаратов считается возможным только по жизненным показаниям и только под контролем электрокардиограммы до назначения препаратов и спустя неделю. Известны также другие варианты неблагоприятных взаимодействий. К примеру, иматиниб может вызвать задержку жидкости, что повысит токсичность метотрексата.

Подготовил **Иван Блохин**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в IX Конгрессе Российского общества онкоурологов 1–3 октября 2014 г.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

г. Москва, проспект Мира, 150, концертный зал гостиницы «Космос»

ОРГАНИЗАТОР:

Российское общество онкоурологов

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

ООО «Агентство «АБВ-экспо»

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:

Издательский дом «АБВ-пресс» (журнал «Онкоурология», газеты «Урология сегодня» и «Онкология сегодня»)

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:

Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака»

РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ:

Зарегистрироваться можно на сайте www.roou-congress.ru.

Предварительная бесплатная регистрация проводится **до 1 сентября 2014 г.** включительно. После 1 сентября 2014 г. регистрационный взнос для членов РООУ – 1500 рублей, для специалистов, не являющихся членами РООУ, – 3000 рублей. Олатить регистрационный взнос вы сможете в дни проведения Конгресса.

Онлайн-регистрация на сайте продлится **до 21 сентября 2014 г.** включительно.

Не забудьте взять с собой на конгресс ID-карту члена РООУ!

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ:

тел./факс: +7 (495) 988-8992, моб.: +7 (962) 954-0119

info@abvexpo.ru, roou@roou.ru

Бронирование номеров в ГК «Космос»: +7 (495) 234-1206

www.roou-congress.ru

www.roou.ru

www.abvexpo.ru



Рак прямой кишки: кому необходима лучевая терапия

Эффективность предоперационной лучевой терапии при раке прямой кишки (РПК) пока остается сомнительной. Эксперты полагают, что этот метод лечения должен использоваться только в строго отобранных группах больных. Эти вопросы обсуждались на VIII Международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии»

Специалисты признают неопределенность позиций неоадьювантной лучевой терапии (НАЛТ) при нерезектабельных опухолях. Смысл ее проведения при РПК заключается в снижении стадии заболевания и частоты локорегионарных рецидивов, увеличении общей выживаемости и повышении качества жизни за счет сохранения сфинктера. Основная дискуссия идет вокруг применения НАЛТ при III стадии заболевания. Большинство экспертов согласны с тактикой применения только хирургического вмешательства при опухоли любой локализации с экстрамуральным распространением менее 5 мм, без признаков экстрамуральной инвазии в сосуды и при отрицательном циркулярном крае резекции.

Крупнейшее голландское исследование (Kapteijn E. et al., 2001) затрагивало вопрос – имеет ли преимущество рутинное применение НАЛТ при тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ). На первый взгляд проблема кажется решенной: ко 2-му году в группе лучевой терапии частота местного рецидива составляла 2,4 %, что было достоверно лучше, чем в группе только хирургического лечения – 8,2 %. Однако было показано, что показатели в обеих группах сравнялись через 4,5 года после операции.

Вопросом о том, какова должна быть длительность НАЛТ, задались исследователи под руководством проф. Джини Браун (Brown G. et al., 2014). Они оценивали количество случаев снижения стадии рака по критериям TNM в зависимости от продолжительности НАЛТ. Наибольшую частоту снижения стадии по параметру T удалось достичь при длительности НАЛТ 8 нед. В голландском исследовании максимально возможный регресс опухоли достигался к 12-й неделе НАЛТ.

– Одним из важнейших факторов риска послеоперационного рецидива является степень регресса опухоли при НАЛТ, которую можно ранжировать

от I (полный регресс) до V (нет регресса), – отмечает в своем докладе проф. Дж. Браун (Royal Marsden Hospital, Лондон, Великобритания). – По данным исследования MERCURY, 5-летняя выживаемость у пациентов с I и V степенями ответа составила 72 и 27 % соответственно (Kapteijn E. et al., 2001).

Проф. Пэрис Тэксис (The Royal Marsden Hospital, Лондон, Великобритания), задается вопросом о возможности заменить хирургическое лечение на лучевое: «Если мы получили полный или почти полный ответ опухоли на НАЛТ (I или II степень), можем ли мы избежать ТМЭ и ограничиться сфинктеросохраняющей операцией?» По данным Callender et al. (2010), частота местных рецидивов, общая и безрецидивная выживаемость при проведении сфинктеросохраняющих операций не отличались от таковых в группе ТМЭ.

– Несмотря на все преимущества НАЛТ, есть ряд ограничений к ее применению, – считает проф. Ван де Вельд (Cornelis van de Velde, Лейден, Нидерланды). – В голландском исследовании 12-летняя общая выживаемость не различалась между группами только ТМЭ и ТМЭ + НАЛТ. Лучевая

терапия достоверно повышает частоту серьезных местных осложнений: вторичных злокачественных опухолей – в 1,85 раза, половой дисфункции, недержания мочи и недержания кала при сфинктеросохраняющих операциях – в 2,3 раза. Даже спустя 14 лет после операции пациенты группы лучевой терапии чаще имеют нарушения половой функции, диарею и недержание кала. Поэтому можно сказать, что НАЛТ дает жизнь и забирает жизнь.

Лучевая терапия подходит не для всех пациентов. Мы должны применять ее селективно. Вероятнее всего, НАЛТ нужно назначать исключительно при стадиях Т3с, d, Т4. Тогда только хирургическое лечение при более ранних стадиях может оказаться вполне сопоставимым в плане результатов, но для этого необходимо адекватное стадирование опухоли с применением магнитно-резонансной томографии и качественное выполнение ТМЭ.

Кстати

В декабре 2013 г. N.N. Rahbari et al. опубликовали метаанализ, в котором сравнили выживаемость и частоту местных рецидивов у больных РПК после НАЛТ, после неоадьювантной химиолучевой терапии и после хирургического лечения, не сопровождавшегося другими методами. В первом случае в исследованиях, рассмотренных авторами, принимали участие 2,4 тыс. пациентов. Оказалось, что сочетание двух методов неоадьювантного лечения по сравнению с НАЛТ улучшило показатели локального контроля, но никак не сказалось на общей выживаемости.

В группе с НАЛТ по сравнению с пациентами, перенесшими только ТМЭ, реже случались местные рецидивы и немного выше, но статистически незначимо, была общая выживаемость. Однако применение НАЛТ привело к увеличению периоперационной смертности, особенно у пациентов, получавших 5 Гр и более за фракцию. Всего в этом случае сравнивались результаты лечения 8,5 тыс. больных.

Мнение эксперта



П.В. Царков
Д.м.н., проф.,
директор Клиники
колопроктологии и
малоинвазивной
хирургии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

school@proctosite.ru

Лучевые терапевты, я полагаю, не хуже хирургов-онкологов знают о том, что при облучении малого таза развивается целый ряд негативных эффектов. Именно они впервые установили, что лучевая терапия,

Неоадьювантная лучевая терапия – для групп низкого риска

проведенная по поводу РПК, увеличивает риск внезапной кардиологической смерти, тромбозов, возникновения рака другого органа и переломов шейки бедра, не говоря уже о том, что регистрируемая постлучевая дегенерация вегетативных нервных волокон влечет за собой значимое ухудшение функции держа-

ния кишечного содержимого и различные нарушения половой функции. Для преодоления этих проблем лучевые терапевты, с одной стороны, совершенствуют технологии, стараясь воздействовать только на опухолевую ткань, а с другой – ищут строгие показания к проведению лучевой терапии. Согласно мировой статистике,

довольно много больных получают избыточное лечение при использовании комбинированного подхода. И получают избыточный объем лечения они потому, что в стандартах так написано. «Под общую гребенку» комбинированного подхода попадает больше больных, чем нужно. Иными словами, «лес рубят – щепки ле-

тят», и вот эти «щепки» не дают нам получить улучшение 5-летней выживаемости при использовании лучевой терапии. Будущее должно быть за селективным применением метода только у тех пациентов, у которых мы можем ожидать улучшения онкологических результатов или совсем отказаться от хирургии в группе низкого риска, особенно в случае низкорасположенного рака. Успех такого селективного подхода был хорошо продемонстрирован при лечении рака анального канала.

Материал подготовил
Владислав Бугаёв

Хирургия: секреты мастерства

Кровотечение из пресакральных вен: как его избежать

Кровотечение из пресакральных вен – редкое осложнение при выделении прямой кишки, но оно, как правило, очень обильно – от 1–2 до 6–7 л – и может закончиться фатально. Специалисты советуют выбирать тактику проведения гемостаза, исходя из анатомических характеристик осложнения.

Пресакральная область, помимо сложного взаимоотношения артерий, имеет очень густую и вариабельную по строению сеть венозных сплетений, расположенную под пресакральной фасцией. Кровотечение из пресакральных вен может случиться при отделении фасции прямой кишки от пресакральной фасции. Кровотечение, как правило, очень обильное – до 1 л в минуту, а локализовать его источник достаточно

сложно, – отметил проф. Пэрис Тэксис (Royal Marsden Hospital, Лондон, Великобритания), обращаясь к слушателям VIII Международной конференции «Российская школа колоректальной хирургии».

В случае обильного кровотечения более половины пациентов будут нуждаться в проведении гемотранфузии в больших объемах. По словам проф. П. Тэксиса, это связано с тем, что пресакральная венозная сеть также связана с сетью позвоночных вен посредством бесклапанных перфорантов, проходящих через передние крестцовые отверстия. Именно они ответственны за столь большой объем кровопотери.

– К сожалению, – продолжает проф. П. Тэксис, – повреждение вен в данной анатомической области случает-

ся в ходе 3–10 % операций и во многом зависит от опыта хирурга и доли оперированных больных с распространенной стадией заболевания. Кровотечение может осложнить такие операции, как экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация, сверхнизкая передняя резекция. На сегодняшний день в наших руках есть множество способов для остановки кровотечения из пресакральных вен, – считает профессор. – Наиболее подходящим методом я считаю механическое тампонирование малого таза – хотя в таком случае в связи с прекращением тампонирования через 1–2 дня имеется риск рецидива кровотечения. Неплохой результат также дает применение металлических клипс и топических гемостатических средств.

Проф. Стилианос Германос (Stilianos Germanos) из Великобритании (Freeman Hospital, Ньюкасл) отдает предпочтение местным синтетическим гемостатикам. По его словам, они довольно эффективны при кровотечении из пресакральных вен в том случае, если другие методы гемостаза были безуспешны. Они могут быть использованы при кровотечении из нескольких мест и при различной форме ранения. В связи с тем, что они полностью рассасываются в течение нескольких недель, при их применении нет риска инфекционных осложнений и осложнений, связанных с наличием инородного тела.

По мнению проф. Жэнг Лоу (Zheng Lou) из Shanghai Hospital (Шанхай, Китай), кровотечения из пресакральных вен по анатомическому принципу

можно разделить на 2 типа – кровотечение непосредственно из венозной сети и кровотечение из соединительных ветвей в крестцовых отверстиях. Хирург должен помнить это, выбирая тактику применения методов гемостаза. В первом случае может быть достаточно кругового прошивания фасции, а во втором – эффективным будет только метод механического прижатия места кровотечения.

– Обычно мы применяем выделенный из толстой кишки жировой подвесок, – отметил проф. Ж. Лоу. – Используя его как пробку, можно легко скоагулировать кровоточащую перфорантную вену, при этом подвесок «прилипнет» к фасции, поддерживая в этом месте гемостаз.

Материал подготовил
Владислав Бугаёв

Гематолог-онколог как центральная фигура



А.Г. Румянцев
Д.м.н., академик
РАМН, директор
Центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, главный детский гематолог Минздрава России

nodgo@yandex.ru

Три года назад открылся Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. О перспективах объединения этих дисциплин, о роли профессиональных обществ и о том, какая информация нужна для профессионального роста, рассказывает его директор Александр Григорьевич Румянцев.

Александр Григорьевич, расскажите о Вашем центре: какие задачи уже реализованы, а что пока находится на стадии развития?

– 1 июня исполнилось 3 года со дня торжественного открытия центра Президентом РФ Владимиром Владимировичем Путиным. Этот центр изначально задумывался как инновационный проект в области педиатрии, а также таких бурно развивающихся специальностей, как иммунология, гематология и онкология. Они сейчас в основном и определяют развитие медицины.

По существу, гематология и онкология представляют собой одну дисциплинарную область, так как клеток крови, выполняющих только функцию циркуляции, нет.

По существу, гематология и онкология представляют собой одну дисциплинарную область, так как клеток крови, выполняющих только функцию циркуляции, нет. Мы говорим об иммунокомпетентных клетках – агентах иммунной системы, которые используют кровь как среду для обитания и циркуляции, а кровоток – это «бродвей», по которому движутся клетки крови и иммунной системы, выполняющие свои непосредственные обязанности. Именно эта общность и легла в основу объединения гематологов и иммунологов в стремлении разработать и внедрить в практику клеточную теорию регуляции. Это новое направление, которое получило толчок к развитию после 2000 г. В основе нашей работы лежит абсолютно новая, уникальная идеология: одновременное изучение гематологии, иммунологии и онкологии, причем с учетом развития организма, т.е. с момента зачатия до взрослого состояния, потому что именно в этот период и происходит создание регуляторной системы.

– То есть специалисты центра на основе этих принципов занимаются и наукой, и клинической практикой?

– Наш центр создавался как научное учреждение, этим он и отличается от обычной больницы. Сейчас у нас одновременно получают лечение около 400 пациентов, а в год – около 7000 пациентов, страдающих смертельными

заболеваниями. Центр располагает всеми средствами, которые используются в мировой практике. Я имею в виду оперативное лечение по всем видам хирургической патологии, начиная от нейрохирургии и заканчивая ортопедией, включая сложные методы ангиографии, микрохирургии, эндоскопической хирургии. У нас работают специализированные отделения гематологии, онкологии, иммунологии, которые обслуживают детей от периода новорожденности до 18 лет. Так, например, у нас был пациент, которому было всего лишь 7 дней. Но дело в том, что в нашей стране юридически детский возраст не установлен. Раньше к категории детей относили всех, кому не больше 15 лет. Кстати, это так и осталось в бывших союзных республиках. А в Российской Федерации мы сделали скачок и лечим пациентов до 18 лет. Но мы используем рекомендации ВОЗ и европейских стран и считаем, что детство заканчивается в 21 год. Таким образом, мы лечим не только детей, но и подростков, молодых людей в возрасте до 30 лет, но отдельно: детей – в самом центре, остальных – в московских больницах, где работают наши сотрудники. Это, прежде всего, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Городская клиническая больница №52, Городская клиническая больница №40. Основные площадки лечения детей – это Морозовская детская городская клиническая больница и наш центр.

– А как обстоят дела со взаимодействием с зарубежными коллегами?

– В этом отношении мы придерживаемся старого принципа. Его сформулировал, будучи врачом, Антон Павлович Чехов, и звучит он так: «Национальной науки нет, как нет и национальной таблицы умножения». Мы придерживаемся такой же позиции и считаем, что любой протокол в диагностике и лечении любой группы пациентов, показавший хороший результат, должен быть воспроизведен. Второй принципиальный момент заключается в том, что мы сторонники проведения многоцентровых кооперированных исследований, которые являются базисом доказательной медицины. И третий: мы стараемся наладить международную творческую работу. Зачастую мы вынуждены принимать уже созданные за рубежом стандарты. Рынок медицинских технологий открыт, но от момента доказательства эффективности до момента внедрения проходят годы. В этом плане наша специализация, можно сказать, торпидная, медленно поддающаяся коррекции, так как люди, принимающие решения, неохотно меняют свои взгляды. Культура подготовки кадров в нашей области сейчас только создается.

Научная информация по мировым стандартам

– И как же, на Ваш взгляд, можно стать квалифицированным специалистом в области детской гематологии, онкологии и иммунологии?

– Мы медленно идем к тому, чтобы главным лицом в онкологии стал врач гематолог-онколог, который имел бы базовую подготовку в системе клеточной регуляции и практическую подготовку в области онкологии. Дви-

жение в этом направлении началось 30 лет назад. В США на этой основе готовят кадры уже сейчас. Хирургия, лучевая терапия, лучевая диагностика, патология занимают место вокруг центральной фигуры – клинического онколога или, вернее, гематолога-онколога. Мы в РФ пока держиваемся в этом вопросе, потому что у нас клинический онколог может работать и хирургом, и специалистом лучевой диагностики, и специалистом в области химиотерапии и т.д. Клинический онколог-гематолог должен пройти подготовку в области педиатрии или терапии в течение 3 лет, а уже потом, также в течение 3 лет, – в области гематологии и онкологии, т.е. всего 6 лет последиplomной подготовки. Но, кроме того, должна быть и практическая работа, поэтому обычно на подготовку такого специалиста уходит как минимум 10 лет. И эта проблема сложная. Ее решением мы занимаемся давно.

– Если не ошибаюсь, в том числе и для контроля за подготовкой кадров было создано Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО)...

– Да, одной из форм управления врачебной подготовкой стало формирование НОДГО 5 лет назад. Оно является коллективным членом Союза педиатров России, Российской медицинской палаты, т.е. органа-регулятора, ассоциировано с Обществом клинических онкологов и гематологов и сотрудничает с другими обществами для совместной работы. Кроме того, мы участвуем в организации гематологических центров, помогаем их развитию. Общество занято и информационной деятельностью: работает собственный сайт, выходит специализированный медицинский научно-практический журнал.

– Кстати, «Российский журнал детской гематологии и онкологии» появился совсем недавно, – для кого он предназначен?

– По мнению членов редколлегии, журнал должен быть доступен как для членов НОДГО, которых уже более 560 человек, так и для представителей сопряженных профессий: хирургов, анестезиологов, реаниматологов, специалистов лучевой диагностики. Врачи, желающие вступить в НОДГО, могут автоматически становиться подписчиками журнала, это позволит им быть в курсе последних событий в медицинской среде и научных новостей. Несмотря на огромное количество медицинских журналов, многие врачи уделяют им недостаточное внимание. Но «Российский журнал детской гематологии и онкологии», думаю, найдет своих читателей и будет принят в научной среде. Ведь мы стремимся публиковать в нем максимально актуальную и нужную информацию. Журнал изначально задумывался нами как научно-практический, т.е. одинаково полезный и для научного сотрудника, и для практикующего врача. При его создании мы опирались на опыт лучших зарубежных изданий, например «Массачусетского медицинского журнала», которому более 200 лет. В издание включены рубрики, посвященные новым исследованиям, клиническим рекомендациям, интересным клиническим случаям, научным мероприятиям: симпозиумам и кон-

грессам. Специальное место отведено публикации и обсуждению результатов международных и кооперированных исследований.

зательной деятельностью профессиональных организаций.

Наше общество также принимает участие в решении проблемы доступности

Справка

НОДГО – профессиональное сообщество врачей, принимающих участие в лечении детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Это детские гематологи-онкологи, педиатры, хирурги, анестезиологи-реаниматологи, лучевые терапевты и диагносты, психологи и многие другие специалисты.

Цель НОДГО – оптимизация методов лечения детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, формирование единого профессионального сообщества специалистов, оказывающих помощь детям с данной группой заболеваний, защита интересов врачей и пациентов на всех уровнях, формирование единого научного и информационного пространства для эффективной деятельности сообщества специалистов, накопление знаний и опыта.

НОДГО – динамично развивающееся профессиональное сообщество, объединяющее более 560 специалистов из 73 регионов Российской Федерации.

О роли профессиональных обществ

– За рубежом профессиональные общества решают многие из тех вопросов, которые у нас входят в компетенцию Минздрава. Меняется ли что-то в этой сфере? И нужны ли такие изменения?

– Сегодня функция подготовки клинических рекомендаций и стандартов постепенно переходит из рук министерства в руки обществ. Есть

лекарств, причем как в сети стационаров, так и в амбулаториях. Сейчас, кстати, ситуация в последних лучше, ведь в стационаре препараты распределяет главный врач, а в поликлиниках происходят централизованные закупки.

– А как на этой ситуации и конкретно на Вашем центре сказывается перевод медицинских учреждений на финансирование по программе обязательного медицинского страхования?

– Да, некоторые проблемы возникают, мы работаем над их решением. Иногда опираемся на опыт западных стран, где медицинские учреждения финансируются не из одного, а из четырех источников. Страховые фонды играют заметную роль почти повсеместно, но сохраняется и финансирование из государственного бюджета. Часть средств поступает на региональном, муниципальном уровне. Но везде еще одним крупным источником денег служит благотворительность. В нашем центре четверть лекарственных препаратов приобретает за счет благотворительных средств. Но регулирующие эту сферу подзаконные нормативные акты зачастую препятствуют ее развитию. Мы сейчас подготовили заявления с просьбой отменить их: в них нет необходимости, так как сейчас все прозрачно и возможность извлечения выгоды за счет «отката» крайне мала.

Беседовала
Арменуи Гаспарян

Биография

Александр Григорьевич Румянцев – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор.

Директор Федерального научно-клинического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, избранный президент НОДГО (начало полномочий с 2015 г.), главный детский гематолог МЗ РФ, член Правления Союза педиатров России.

В 1971 г. с отличием окончил педиатрический факультет Второго московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова.

Профессор Румянцев является участником ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, организатором программы НИР «Дети Чернобыля» в СССР и России.

Впервые в России с участием Александра Григорьевича созданы молекулярные чипы для диагностики лейкозов, сформирован банк пуговичных клеток – предшественников клеток крови для неродственных трансплантаций. Под руководством А.Г. Румянцева впервые в России выполнены трансплантации стволовых пуговичных клеток детям с первичными иммунодефицитами, гематологическими и онкологическими заболеваниями мозга.

А.Г. Румянцев – автор 650 научных работ, в том числе 45 монографий и руководств.

European School of Oncology в России

16–18 мая в Москве прошел Первый Евразийский мастер-класс в области клинической онкологии при поддержке Европейской школы онкологии (ESO). Ведущие зарубежные ученые в течение трех дней читали лекции практикующим врачам. ОС предлагает своим читателям ознакомиться с выдержками из лекций проф. Джека Кузика (Jack Cuzick) о новых молекулярных методах скрининга колоректального рака (КРР) и проф. Альберто Коста (Alberto Costa) о том, как пошатнулись старые подходы в хирургии рака молочной железы (РМЖ).

Вопросы профилактики и скрининга КРР осветил проф. Дж. Кузик, директор Вольфсонского института профилактической медицины (Wolfson Institute of Preventive Medicine). «В настоящий момент у нас огромное количество методов, которые позволяют диагностировать КРР. Здесь и классические подходы – поиск скрытой крови, эндоскопические исследования – колоноскопия и гибкая сигмоидоскопия, виртуальная колоноскопия с помощью компьютерной томографии, а в последнее время появились молекулярные исследования кала и крови». Речь идет о фекальном ДНК-тесте (stool DNA). Стандартные гваяковый и иммунохимический тесты на скрытую кровь в кале обладают довольно низкой чувствительностью в отношении КРР – 12 и 22 % соответственно. Новый тест в состоянии обнаружить в клетках кишечника, попавших в кал, опреде-

ленные мутации ДНК, характерные для КРР или полипов.

Неинвазивная альтернатива колоноскопии

В марте 2014 г. компания-производитель опубликовала результаты исследования, где впервые фекальный ДНК-тест использовали в качестве метода скрининга КРР. В нем приняли участие около 13 тыс. человек в возрасте от 50 до 84 лет. Всем им была рекомендована колоноскопия для исключения КРР. В протокол не вошли пациенты, в личной или семейной истории которых

Новый тест в состоянии обнаружить в клетках кишечника, попавших в кал, определенные мутации ДНК, характерные для КРР или полипов.

встречались случаи злокачественных новообразований или любых других заболеваний системы пищеварения. Тест не требует никакой дополнительной подготовки. Все участники испытания сдали образцы кала, после чего их готовили к плановой колоноскопии. Способность фекального ДНК-теста выявлять КРР (первичная конечная точка) и предраковые изменения эпи-

телиа кишки (вторичная конечная точка) оценивали на основании данных визуального исследования.

В общей сложности были оценены результаты 9989 (78,2 %) участников. У 65 (0,7 %) пациентов диагностировали КРР (у 60 – I–III стадий), 757 (7,6 %) имели характерные предраковые изменения. Фекальный ДНК-тест выявил 60 из 65 пациентов с КРР, в их число вошли 56 из 60 пациентов с подтвержденным КРР I–III стадии. Доказанная чувствительность теста составила 92,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ), 83,0–97,5) и 93,3 % (95 % ДИ 83,8–98,2) соответственно для каждой группы пациентов. Таким образом, чувствительность теста не зависит от стадии КРР. Среди 757 пациентов с предраковыми изменениями кишечника фекальный ДНК-тест выявил 321 положительный результат (42,4 %; 95 % ДИ 38,9–46,0 %). Также тест выявил 69,2 % (95 % ДИ 52,4–83,0 %) из 39 участников с высокодифференцированной дисплазией и 42,4 % (95 % ДИ 32,6–52,8 %) из 99 участников с фиксированными зубчатыми полипами диаметром 1 см и более. Чувствительность ДНК-теста была выше в отношении патологии дистальных отделов кишечника (177 из 325 (54,5 %; 95 % ДИ 48,9–60,0 %)), чем проксимальных (143 из 431 (33,2 %; 95 % ДИ 28,8–37,8 %)).

Среди 9167 участников, у которых были диагностированы другие изменения эпителия кишечника (например, доброкачественные аденомы) или их не было вовсе, специфичность ДНК-теста составила 86,6 % (95 % ДИ 85,9–87,2 %). Среди 4457 участников с отрицательными результатами по данным колоноскопии специфичность составляла 89,8 % (95 % ДИ 88,9–90,7 %); в рамках этой подгруппы специфичность 94,0 % встречалась в основном среди пациентов моложе 65 лет; специфичность 87,1 % – среди пациентов старшего возраста ($p < 0,001$).

Также очень интересными могут показаться выводы группы ученых (D.A. Ahlquist et al.), которые сравнили эффективность фекального ДНК-теста и плазменного теста для метилированной формы септина 9 (SEPT9). Были проанализированы парные образцы кала ($n = 46$) и плазмы ($n = 49$) от 30 пациентов с КРР и 20 пациентов с аденомами больших размеров. Оказалось, что фекальный ДНК-тест на поиск мутаций более чувствителен в отношении аденом размером 1–5 см, чем SEPT9:

82 % (95 % ДИ 60–95 %) против 14 % (95 % ДИ 3–35 %; $p = 0,0001$). Аналогичные результаты были получены в от-

Фекальный ДНК-тест на поиск мутаций более чувствителен в отношении аденом размером 1–5 см, чем SEPT9.

ношении КРР: 87 % чувствительность ДНК-теста (95 % ДИ 69–96 %) и 60 % (95 % ДИ 41–77 %; $p = 0,046$) у SEPT9. Ложноположительные результаты

щипы с инвазивным РМЖ T1–2, непальпируемой аденопатией и 1–2 метастазами в сторожевые лимфоузлы, что было подтверждено данными биопсии. Всем пациенткам провели лампэктомию и облучение всей молочной железы, далее следовала системная терапия на усмотрение лечащего врача. Пациентки были разделены на 2 группы: 445 больных, которым провели полную диссекцию подмышечных лимфоузлов (в среднем около 17 лимфоузлов), и 446 женщин, которым удалили всего 1–2 сторожевых лимфатических узла. Клиническая картина и характеристики опухолей не различались между этими группами пациенток.

Мнение эксперта

Корреспонденты ОС связались с д.м.н. Азизом Дильшодовичем Зирияходжаевым, заведующим отделением онкологии, реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена, и получили его комментарий на эту тему:

– Исследование группы А. Джулиано, безусловно, имеет право на жизнь. Но на данный момент существуют следующие рекомендации: если отсутствует поражение сторожевых лимфатических узлов, то лимфодиссекцию не выполняют. При наличии поражения сторожевого лимфатического узла в обязательном порядке выполняют полную лимфаденэктомию. Существуют специальные лимфотропные радиофармпрепараты, с помощью которых диагностируют сторожевые лимфатические узлы, например нанокол, наноцис. К сожалению, эти препараты пока недоступны в нашей стране, поэтому врачи не могут воспользоваться данной методикой.

встречались в 7 % случаев фекального ДНК-тестирования и в 27 % – плазменного SEPT9.

К сожалению, новый метод пока не получил одобрение FDA. Но мы уже на шаг ближе к распознаванию рака толстой кишки на ранних стадиях.

Пошатнуть старые догмы

«В последнее время самые явные изменения происходят в области хирургии РМЖ. Пришло понимание того, что радикализм не всегда оправдан», – так начал свое выступление проф. Альберто Коста, говоря о том, как в последние годы стали меняться наши представления об этом заболевании. Еще в 2011 г. группа ученых во главе с Армандо Джулиано (Armando Giuliano) завершили исследование Z0011, целью которого являлась оценка выживаемости больных РМЖ, которым проводили или не проводили диссекцию подмышечных лимфоузлов. В исследование были включены жен-

При средней медиане наблюдения 6,3 года 5-летняя выживаемость составила 91,8 % (95 % ДИ 89,1–94,5) у пациенток, которым провели полную лимфодиссекцию, и 92,5 % (95 % ДИ 90,0–95,1) у пациенток с удаленными сторожевыми узлами. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 82,2 % (95 % ДИ 78,3–86,3) в 1-й группе и 83,9 % (95 % ДИ 80,2–87,9) во 2-й.

Относительный риск для общей выживаемости без коррективы составил 0,79 (90 % ДИ 0,56–1,11), а после поправки на возраст пациенток и проведенную адьювантную терапию – 0,87 (90 % ДИ 0,62–1,23).

«Врачи освоили консервативную хирургию, биопсию сторожевых узлов, подмышечную мастэктомию с сохранением сосково-ареолярного комплекса... Можем ли мы быть еще более консервативными?» – обратился А. Коста к аудитории.

Материал подготовила
София Хакимова

Справка

Европейская школа онкологии (ESO) была основана Умберто Веронези (Umberto Veronesi) и Лаудомия дел Драго (Laudomia Del Drago) в 1982 г. Первоначальной задачей ESO было уменьшение числа летальных исходов, связанных с неправильным лечением и поздней диагностикой. Сегодня это абсолютно финансово-независимая организация, которая стремится стереть границы и барьеры между врачами-онкологами из разных стран. Девиз ESO – «Learning to Care». В нем отражена концепция школы: обучение и забота о больном человеке. Обучая онкологов, ESO старается максимально приблизить научные знания к их практическому использованию, сочетая современные технологии с гуманистическим подходом к пациентам. С первых дней основания приоритет в обучении отдается клиническим аспектам в онкологии, а комплексный подход к лечению онкологических больных является важнейшим принципом ESO.

Программа прошедшего в Москве мастер-класса была подготовлена для практикующих врачей-клиницистов. Три дня мастер-класса были посвящены раку молочной железы, шейки матки и колоректальному раку. В рамках каждой темы были рассмотрены вопросы эпидемиологии и скрининга заболевания, молекулярной патологии, хирургическое и консервативное лечение.

По материалам сайта
www.eso-russian.net

Комментарии организаторов школы



Д.Г. Заридзе
Чл.-корр. РАМН,
проф., директор НИИ
канцерогенеза РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН, заведующий
отделением эпидемиологии
и профилактики
ки опухолей

dgzaridze@crc.umos.ru

«Формат мастер-класса предполагает большее взаимодействие между преподавателями и студентами, – говорит Давид Георгиевич Заридзе, организатор школы. – Существует обратная связь.



Альберто Коста
Проф., директор
по научным исследованиям
ESO

acosta@eso.net

И более того, вам читают лекции люди, стоявшие у истоков фундаментальных исследований! Например, проф. Ксавье Бош (Xavier Bosch), который фактически доказал связь между раком шейки мат-

ки и вирусом папилломы человека (см. материал на стр. 1). Или Джек Кузик – ведущий эпидемиолог Великобритании. И вы можете прийти, послушать этих людей, задать им свои вопросы».

«Онколог должен читать без конца, – продолжает Д.Г. Заридзе. – Зарубежные журналы выходят несколько раз в месяц, и если ты не видел статью, которую опубликовали на прошлой неделе – все, ты уже отстал. А международная школа онкологии – живой источник знаний, бесценный опыт для любого практикующего врача».

Чем отличается прошедший мастер-класс от всех других мероприятий такого рода? «Школа не имеет никаких коммерческих спонсоров, т.е. не существует никакого побочного влияния на процесс обучения, – отвечает Д.Г. Заридзе. – После того как курс завершится, наши студенты получат свободный доступ к нашим материалам, в то время как даже зарубежные конгрессы такого не предлагают».

«Все студенты могут следить за нашей деятельностью, – прокомментировал Альберто Коста, директор

по научным исследованиям ESO. – У нас доступно дистанционное интернет-обучение. Мы надеемся привлечь как можно больше молодых специалистов. Лично я считаю очень большим достижением тот факт, что Европейская школа онкологии снова начала работать в России. Этот курс предназначен для всех русскоговорящих стран, это огромное количество людей. Должен отметить, что уровень подготовки участников школы, их вопросы были крайне высокими. Надеюсь, что ESO еще вернется в Россию».

Позитронно-эмиссионная томография: от эйфории к разумному применению

В России создается сеть центров позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ): соответствующие отделения планируется открыть в девяти областных центрах. Но область применения метода имеет довольно жесткие ограничения. О том, каких больных целесообразно направлять на ПЭТ-исследования и с какими трудностями могут столкнуться новосозданные отделения, рассуждают наши эксперты.

У моего мужа диагностировали меланому, опухоль успела дать несколько небольших метастазов, но врачи рекомендовали сложную операцию большого объема. Тогда друзья познакомили с одним из «отцов» ПЭТ, доктором Фэлпсом. Он отправил нас на томографию, которая выявила множество метастазов в легких, печени и селезенке. Обследование помогло нам избежать тяжелой и ненужной операции, от которой муж не успел бы оправиться. Он выбрал химиотерапию, после которой мы провели еще девять месяцев у себя дома вместе. Затем муж стал получать паллиативную помощь. Со времени его смерти у меня обнаружили сразу две опухоли: рак толстой кишки и рак молочной железы. И всегда для планирования лечения и для контроля болезни мне назначали ПЭТ.

Это история одной из первых пациенток доктора Майкла Фэлпса (Michael Edward Phelps), с которого и началась эра ПЭТ в США. Как мы видим, метод традиционно применялся для дифференциальной диагностики и оценки распространенности опухоли. И сейчас ПЭТ используется в основном для этого, однако свое применение радионуклидная визуализация нашла и в поиске первичных гормонопродуцирующих и нейроэндокринных опухолей (НЭО). А в некоторых случаях – и для их раннего выявления в группах повышенного риска.



С.В. Ширяев
Д.м.н., проф.,
заведующий отделом
радионуклидной
диагностики
и радионуклидной
терапии РОНЦ
им. Н.Н. Блохина

seshiryaev@yandex.ru

«Сейчас после головокружительного успеха ПЭТ наступает отрезвление. Это естественный процесс. Если на момент создания фтордезоксиглюкоза (ФДГ) была названа молекулой XX века, то сегодня двадцатилетний опыт использования ПЭТ с ФДГ подвергается объективному анализу, и все постепенно становится на свои места. Я полностью согласен с рекомендациями, которые отмечают, что назначать ПЭТ бессимптомным пациентам клинически бесполезно и экономически убыточно. Но когда поднялся уровень маркера или при анатомо-топографическом обследовании выявлены объемы неясной природы – это, бесспорно, точка приложения ПЭТ, в том числе и при раке толстой кишки. Я думаю,

что в недалеком будущем ПЭТ с ФДГ займет свое разумное место в общем диагностическом процессе. А пока доказательная база неумолимо сужа-

Я полностью согласен с рекомендациями, которые отмечают, что назначать ПЭТ бессимптомным пациентам клинически бесполезно и экономически убыточно.

ет до разумных границ использования этого метода.

В Южной Корее и Японии ПЭТ применяют для скрининга злокачественных опухолей в группах, где риск их возникновения повышен. Но это скорее экзотический опыт: классическая сфера применения метода – определение распространенности опухолевого процесса, оценка эффективности противоопухолевого лечения

Справка

Американское общество клинической онкологии (ASCO) не рекомендует использовать ПЭТ для мониторинга рецидивов у бессимптомных больных, которым было проведено радикальное лечение, так как до сих пор исследования не подтвердили, что применение этого инструмента диагностики увеличивает выживаемость больных. Такие выводы сделаны в ASCO 2013 top five list in Oncology. Ранее L. Evangelista et al. показали, что хотя ПЭТ и выявила 26 из 32 рецидивов у 111 больных с раком молочной железы, но значимого увеличения продолжительности жизни выбор метода контроля не принес. А 48 % результатов ПЭТ-диагностики были ложноположительными. К похожему выводу об использовании метода для контроля за рецидивами лимфом пришел P.L. Zinzani et al. По мнению экспертов ASCO, использование в этих случаях более дешевых методов визуализации – например, КТ – не сказывается на качестве диагностики. Наоборот, может быть заметным увеличение числа ненужных биопсий и повторных вмешательств, которые выполняют, ориентируясь на результаты ПЭТ.

и раннее выявление рецидивов злокачественных новообразований. Нередко ПЭТ-исследование меняет TNM-стадию заболевания, потому что при сканировании можно специфично визуализировать как регионарные, так и отдаленные метастазы во всем организме пациента. Особую ценность представляет использование ПЭТ для оценки эффективности лечения. Особенно часто с этой целью метод используется при лимфомах: сравнивают результаты томографии до начала химиотерапии и после двух курсов, что позволяет в наиболее ранние сроки адекватно оценить эффективность назначенной терапии и при необходимости своевременно изменить схему лекарственного лечения. В США ПЭТ-исследование при 11 нозологических формах рака оплачивается страховыми компаниями, чье сопротивление, особенно касающееся такой дорогостоящей процедуры, удалось преодолеть только благодаря серьезной доказательной базе. Первой из 11 форм, оплачивать которую обязал CMS (Centres for Medicare & Medicaid Services) в 1998 г., был **рак легкого**. ПЭТ лучше других методов позволяет дифференцировать метастазы в лимфоузлах средостения –

ее чувствительность достигает 98 %, специфичность – 90 %. И наоборот, сложно бывает отличить инфекционные поражения с гранулематозными изменениями от злокачественных опухолей. Однако в сочетании с компьютерной томографией (КТ) – а все аппараты ПЭТ в настоящее время выпускаются совмещенными с системами КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) – дифференцировать опухолевые и воспалительные поражения становится возможным. При **колоректальном раке** ПЭТ может быть полезна для выявления рецидивов, так как обладает большей чувствительностью по сравнению с анатомо-топографическими методами. Однако, что касается местных рецидивов, возможность накопления радиофармпрепарата (РФП) в фекальных массах и в самой стенке кишки снижает специфичность метода. Согласно исследованию Shu-Wei Huang (2013), доля ложноположительных результатов может составлять от 13 до 36 %. Гораздо точнее ПЭТ обнаруживает метастатическое поражение лимфоузлов и печени.

Что касается **рака молочной железы**, по результатам ПЭТ могут измениться стадия заболевания и объем операции. Для аксиллярных лимфоузлов чувствительность и специфичность метода достигают 79 и 100 % соответственно. Поэтому для оценки состояния регионарных лимфатических узлов ПЭТ не показана – ей не хватает разрешения, чтобы визуализировать микрометастазы. Сейчас пороговыми размерами видимых на ПЭТ опухолей принято считать 2 мм для головы и 5 мм для всего тела. А вот при диагностике мультифокального поражения ПЭТ превосходит в точности комбинацию маммографии с ультразвуковым исследованием (УЗИ). Кроме того, часто видимая на ПЭТ высокая метаболическая активность опухоли позволяет дать неблагоприятный прогноз развития заболевания.

Если для перечисленных нами опухолей обычно применяется самый распространенный РФП – ФДГ, то для оценки распространенности **рака предстательной железы** больше подходит фосфолипид холин, меченый радиоактивным фтором или углеродом. Использовать ПЭТ при первичной диагностике рака пред-

стательной железы нецелесообразно. Однако ПЭТ с меченым холином позволяет выявить отдаленные метастазы во всем теле, для чего в отсутствие ПЭТ требуются сразу и МРТ, и костная сцинтиграфия, и УЗИ печени, и рентгенография.

Динамика накопления РФП, для отслеживания которой требуются два последовательных скана, позволяет отличить злокачественные **опухоли головного мозга** от воспалительных процессов. Два препарата – 11С-метионин и ¹⁸F-тирозин – показывают нам интенсивность метаболизма аминокислот. Эти РФП позволяют со специфичностью до 90 % выявлять глиальные опухоли и даже различать их по степени злокачественности. Еще один РФП, ¹⁸F-тимидин, показывает изменение пролиферативной активности опухолей, что больше всего востребовано при оценке ответа на химиотерапию.

ПЭТ часто используется для контроля результатов лучевой терапии при **опухолях головы и шеи**. ПЭТ лучше, чем КТ или МРТ, выявляет рецидивы – ее чувствительность достигает 86 %, специфичность – 93 %. Но в течение года после окончания курса лучевой терапии облученные ткани могут усиленно накапливать РФП, поэтому ПЭТ/КТ лучше использовать в комплексе с МРТ.

Высокая чувствительность и специфичность метода в выявлении печеночных метастазов и метастазов в головной мозг востребованы и при **диагностике меланомы**. Положительная и отрицательная прогностическая ценность ПЭТ при метастазах в печень и головной мозг составляет 92 и 95 % соответственно. При этой опухоли также нельзя рассчитывать на ПЭТ в поиске поражения регионарных лимфоузлов – в любом случае необходима биопсия сторожевого узла и его иммуногистохимическое исследование.

В случае с **лимфомами** уместно говорить об оценке эффективности лечения как сфере применения ПЭТ. Хотя и при первичном стадировании метод незаменим для того, чтобы оценить состояние селезенки и кост-

Нередко ПЭТ-исследование меняет TNM-стадию заболевания, потому что при сканировании можно специфично визуализировать как регионарные, так и отдаленные метастазы во всем организме пациента.

ного мозга. Поражения селезенки ПЭТ позволяет обнаруживать почти со 100 % точностью. А при оценке состояния костного мозга ПЭТ сравнима с биопсией по диагностической ценности результатов.

Если же говорить о больных раком почки, желудка, поджелудоч-

ной железы – их обычно не принято направлять на ПЭТ. Хотя на самом деле все сложнее, например, первичная опухоль при **гепатоцеллюлярном раке** плохо диагностируется, зато его метастазы отлично видны при использовании ФДГ. Первичную опухоль при **раке почки** выявить на ПЭТ еще сложнее, потому что РФП выводится непосредственно мочевыделительной системой и различить там новообразование почти невозможно, однако метастазы этой опухоли хорошо визуализируются.

Больной – с нормальным сахаром и в тепле

Во всех перечисленных случаях ПЭТ-исследование нужно проводить больному, которому уже поставлен диагноз с морфологическим подтверждением. Если мы используем томографию для визуализации ответа на лечение – нужно помнить, что на пике действия химиопрепаратов метаболизм опухолевых клеток может быть подавлен. При этом они не будут интенсивно накапливать РФП, но способность к пролиферации сохраняют. То есть направлять больного на ПЭТ можно только в промежутках между курсами химиотерапии, и еще больше времени должно пройти после окончания лучевого лечения.

Подготовка больного может оказывать решающее влияние на эффективность ПЭТ-диагностики. Например, если не выдержан температурный режим, то у худых молодых людей, особенно у подростков и детей, может происходить накопление ФДГ в бурой жировой ткани, активированной холодным стрессом. С этим же РФП нельзя обследовать больных с декомпенсированным сахарным диабетом – вся глюкоза сразу уходит в мышцы. Пороговым значением мы считаем 7–8 ммоль/л, хотя за рубежом делают ПЭТ при уровне глюкозы до 11 ммоль/л. При этом и введение инсулина не полностью решает проблему, ведь после инъекции пациент должен поесть, а это снова меняет его метаболизм и может исказить картинку.

Сама по себе ПЭТ слегка «подслепова-та»: особенно большой опыт требуется от специалиста, чтобы точно определить расположение опухолевых очагов в организме пациента. Но сейчас все аппараты ПЭТ совмещены чаще всего с КТ, а иногда и с МРТ, поэтому недостаток функционального метода компенсируется «анатомической» картинкой. Кстати, сканы ПЭТ и КТ мы начали накладывать на компьютер еще до того, как появились гибридные аппараты. И все же главное в ПЭТ-КТ – функциональная составляющая метода, критически важно, чтобы специалист, выполняющий исследование, понимал это. Ведь новые ПЭТ-центры могут столкнуться с нехваткой кадров, так как врачей-радиологов у нас в стране не хватает. А у рентгенологов просто другой подход, другое видение диагностики: описывая результаты сканирования, они

подробно останавливаются на всем, что видят на КТ, лишь мимоходом отмечая очаги накопления РФП и их форму. Но форма – отнюдь не основное при ПЭТ, куда важнее динамика накопления препарата. Исходя из нее, и можно сделать вывод о характере новообразования, о степени злокачественности опухоли.



М. Плоткин
Заведующий
отделением ядерной
медицины государственной
клиники
«Шарите» (Германия)

Michail.Plotkin@vivantes.de

«ПЭТ иногда используется при поиске первичного очага – особенно это касается гормонотропных опухолей и НЭО. Думаю, метод скоро станет стандартом уточняющей диагностики при этих заболеваниях. Ведь даже если у пациента НЭО уже метастазировала – его прогноз все равно улучшается после удаления первичной опухоли.

Сложность выявления первичной НЭО состоит в том, что при КТ или МРТ и даже скинтиграфии визуализировать ее очень сложно. Но не всякая ПЭТ способна нам в этом помочь. Дело в том, что НЭО плохо накапливают самый распространенный РФП – ФДГ. Но клетки таких опухолей накапливают маркеры соматостатиновых рецепторов. Препараты на основе лигандов DOTATE, маркированных изотопом Ga-68, гораздо легче получить в лаборатории.

Если мы сравним изображения, полученные с помощью ПЭТ-КТ и скинтиграфии, становится понятно, насколько больше можно увидеть, используя первый метод. К примеру, у пациента новообразования в печени гистологически определены как метастазы НЭО высокой степени дифференцировки. На скинтиграфии виден лишь подозрительный очаг в брюшной полости, а благодаря ПЭТ-КТ мы можем не только однозначно локализовать первичную опухоль, но и установить наличие множественных метастазов в кости. Если препарат обладает такими удач-

ными свойствами, как ⁶⁸Ga-DOTATE, на ПЭТ-КТ мы можем различать опухоли до 2 мм в диаметре. Не стоит забывать о том, что гормонотропные опухоли могут рас-

Не стоит забывать о том, что гормонотропные опухоли могут располагаться не только, скажем, в поджелудочной железе или в гипофизе, около 1–2 % всех раков легкого – карциномы.

полагаться не только, скажем, в поджелудочной железе или в гипофизе, около 1–2 % всех раков легкого – карциномы. Такие первичные опухоли зачастую трудно выявить, и для этого опять-таки целесообразно использовать ПЭТ

с ⁶⁸Ga-DOTATE. Несколько лет назад в нашу клинику поступил пациент с синдромом Кушинга. Операция на гипофизе не дала никакого результата. ПЭТ-КТ выявила в верхней доле левого легкого опухоль с экспрессией соматостатиновых рецепторов и метастазами в лимфоузлах. Гистология подтвердила, что это **карциномид легкого**, и после резекции верхней доли легкого пациент был полностью излечен.

Другой клинический случай связан с редким генетическим отклонением – мутациями в генах *SDHB*, *SDHC* и *SDHD*. Обычно **параганглиома и феохромоцитомы** не встречаются у одного человека, но у обратившегося к нам 48-летнего пациента мы обнаружили обе эти опухоли. Феохромоцитомы были хорошо видны на КТ, а параганглиома была найдена только благодаря ПЭТ с препаратом ¹⁸F-Дофа. Поскольку мутации, вызывающие параллельное возникновение этих опухолей, наследуются по доминантному типу, мы обследовали всю семью пациента. У его 25-летней дочери симптомов гормонотропных опухолей

не наблюдалось, но на ПЭТ также была обнаружена параганглиома. Диагноз гистологически подтвердился после удаления опухоли. Все-таки мы обследовали семерых членов семьи и у всех нашли параганглиомы и феохромоцитомы. Этот пример показывает нам, что ПЭТ можно применять для ранней диагностики опухолей у бессимптомных пациентов из группы риска.

Еще одна сфера применения ПЭТ при гормонотропных опухолях: тераностика. Одну и ту же молекулу, например DOTATE, мы можем маркировать разными излучателями. Результаты ПЭТ с молекулой, меченной диагностическим излучателем, позволяют спрогнозировать эффективность радионуклидной терапии препаратом на основе той же молекулы, только уже содержащей терапевтический излучатель. В первую очередь использование метода может быть эффективно у пациентов с множественными метастазами».

Материал подготовил
Сергей Шевченко

Карьера

Медсестры на Святой земле

Компания «Медицина сегодня» наращивает свое присутствие на рынке зарубежных обучающих программ в области здравоохранения. Во втором полугодии 2014 г. был представлен уникальный курс медцентра «Шаарей Цедек» (Иерусалим, Израиль) для операционных медсестер. Стажировка в израильской клинике позволила им чувствовать себя увереннее за операционным столом и изменить подход ко многим этапам работы.

Большее 20 операционных сестер из разных городов России в апреле–мае 2014 г. проходили обучение на двухдневных курсах в существующем уже 112 лет медицинском центре «Шаарей Цедек». Он предоставляет клиническую базу для подготовки студентов медицинского факультета Иерусалимского университета и располагает собственной школой медсестер. За два дня участницы курсов успели погрузиться в процессы подготовки пациентов к операции, хирургического ассистирования, а также изучить современные подходы к вопросам стерилизации инструментов. Медсестры присутствовали на урологических, гинекологических и педиатрических операциях, после которых обсужда-

ли все заинтересовавшие их моменты с израильскими коллегами.

– Это первая моя зарубежная стажировка, – рассказывает операционная сестра из РОНЦ им. Н.Н. Блохина Елена Семенова. – У каждой клини-

За два дня участницы курсов успели погрузиться в процессы подготовки пациентов к операции, хирургического ассистирования, а также изучить современные подходы к вопросам стерилизации инструментов.

ки есть свои традиции в подходе к работе операционных сестер. Многие коллеги, которые приходят работать в онкоцентр, считают, что у нас ассистировать удобнее. За один день в операционной центра «Шаарей Цедек» удалось уловить многие техни-

ческие нюансы работы наших израильских коллег, какие-то сумела перенять. Теперь, думаю, работать станет еще комфортнее, я чувствую себя увереннее и за операционным столом, и в роли наставника молодых медсестер. В техническом плане, кстати, мы ничуть не отстаем от ведущих мировых клиник. Могу сказать одно: ассистируя хирургу, зная, что нужно делать по ходу операции, опережая его команды, мы находимся на правильном пути. Отчасти поэтому поездку в Израиль считаю не просто курсами повышения квалификации, но еще и поощрением, которое позволило мне объективно оценить свою работу. Ведь профессионала отличают не только знания и навыки, но и умение посмотреть на свои компетенции со стороны.

Елена Семенова говорит, что уже успела рассказать коллегам о нюансах техники ассистирования, но главным секретом профессионализма, которым с ней поделились израильские коллеги, считает правило всегда думать об удобстве хирурга, о том, как, когда и под какую руку подавать инструменты. Именно из этих моментов, по ее словам, и складывается атмосфера в операционной.

– Теперь стараюсь воспроизвести этот настрой на взаимопонимание у нас в отделении. Сейчас советую начинающим коллегам пристальнее следить за выполнением норм безопасности, они в израильской клинике чуть ли не возведены в абсолют, – подчеркивает Елена Семенова. – У нас во многих клиниках сестры все еще передают, скажем, скальпель из руки в руку хирурга. А вот в плане логистики пациентов, даже организации самого пространства больницы израильская клиника отличается вообще от всех известных мне российских. Там операционные расположены вокруг стерильной зоны, куда отправляются пациенты после вмешатель-

ства. В «Шаарей Цедек» во время перемещения и подготовки пациентов постоянно заглядывают в check list, в котором детально прописано все, что нужно проконтролировать.

«Лучше один раз увидеть...»

Новый взгляд на организацию работы особенно интересен для старших медсестер – они тоже были в составе российской делегации в Израиле. И сейчас уже внедряют полученный там опыт – в Новосибирской областной больнице организуют централизованное стерилизационное отделение. – Преимущества такого подхода к стерилизации видны в израильской клинике – прежде всего, они заключаются в высокой надежности и рациональном использовании оборудования, – считает старшая медсестра больницы Алина Рабинович. – За годы работы взгляд «замыливается», поэтому пользу от изменений начинаешь чувствовать только после знакомства с чужим опытом. В Израиле работа коллектива, использование современных технологий отлажены почти идеально. Например, учет медикаментов автоматизирован благодаря имеющему-

В плане логистики пациентов израильская клиника отличается от российских.

ся у каждой медицинской сестры персональному штрих-коду. Эта поездка ценна для меня как возможность обменяться опытом – именно обменяться, ведь наши коллеги, особенно русскоговорящие, не только показывали, как работают сами, но и спрашивали нас о том, как организованы

многие процессы у нас. И мы обсуждали, что можно изменить и главное – как это сделать. Это ценно для меня как руководителя – авторитет должен покоиться не на названии должности, но на опыте, умении дать совет и помочь внедрению нового. Когда операционный блок напоминает правильно функционирующий организм, начинаешь еще больше любить свою работу. Алина Рабинович считает, что иностранные стажировки укрепляют привязанность работника к своему рабочему месту – ведь чем глубже он погружается в профессиональную специфику, тем больше своих ожиданий связывает с развитием внутри коллектива.

«После возвращения с таких курсов всегда просыпается желание усовершенствовать свою работу, поделиться с коллегами чем-то новым, – говорит Алина Рабинович. – Между российскими клиниками обмен опытом налажен, но увидеть, как работает на практике то, о чем мы только слышим или читаем, важно и для рядового сотрудника, и для руководителя».

Директор компании «Медицина сегодня» Катерина Ярова замечает, что программы профессионального совершенствования среднего медицинского персонала преследуют как минимум две цели. Первая – непосредственное повышение квалификации работника. Но не менее важная цель – дополнительная мотивация для медсестер, стимулирующая ценить свое рабочее место и непосредственного работодателя. «Участие в образовательных программах, позволяющее сотруднику реализовать потребность в саморазвитии, закрепляет его приверженность ценностям компании, снижает текучесть кадров на уровне среднего медперсонала», – говорит Катерина Ярова.

Материал подготовил
Сергей Шевченко

Справка

Российская компания «Медицина сегодня» специализируется на организации научных мероприятий и образовательных стажировок для медицинского персонала.

Основные направления:

- обзорные программы для главврачей, заведующих отделениями и руководителей с посещением ведущих медицинских центров Германии, Испании, Израиля, Швеции, Кореи;
- курсы «живой» хирургии под эгидой IRCAD (Франция, Страсбург);
- курсы повышения квалификации и участие в международных конгрессах для докторов всех специальностей, квалификационных семинарах и курсах для сестринского персонала.

Сайт: www.mctoday.ru

Химиопрофилактика рака молочной железы

«В 2014 г. рак молочной железы (РМЖ) убьет около 40 тыс. женщин и станет второй после рака легких причиной онкологической смертности среди женщин в США», – прогнозирует Американское онкологическое общество. В этом обзоре редакция ОС проследила последние тенденции в химиопрофилактике РМЖ.

Главный риск развития РМЖ – старение. В 30 лет шансы заболеть РМЖ равны примерно 1:250, а в 70 – уже 1:27 (Altekruse S.F. et al.).

Длительная экспозиция эндогенного эстрогена также может играть определенную роль. У женщин, у которых менархе случилось в возрасте 11 лет и менее, риск развития РМЖ на 20 % больше, чем у тех, у кого первая менструация пришла в возрасте старше 14 лет. Поздняя менопауза добавляет шансов столкнуться с РМЖ (L.A. Brinton, C. Schairer). Напротив, женщины, вступившие в период менопаузы несколько преждевременно, имеют меньший риск развития РМЖ (D. Trichopoulos et al.). Абляция яичников позволяет сократить его на 75 %, учитывая, конечно, поправку на возраст, вес и текущую фертильность. По данным T. Hirayama и E.L. Wynder, может помочь даже экстракция только одного яичника. Хотя, с другой стороны, связь между возрастом менархе, первых родов, менопаузой и РМЖ была обнаружена только среди женщин, которые не имеют отягощенной РМЖ наследственности (Nurses' Health' Study).

Когда речь идет об экзогенных эстрогенах, возникают некоторые вопросы. Существует доказанная связь между РМЖ и комбинированной гормональной терапией, подтвержденная множеством исследований. В то же время неизвестно, какую роль играет монотерапия эстрогеном: некоторые исследования показывают, что риск возрастает, а некоторые свидетельствуют, что он падает (R.T. Chlebowski, R.L. Prentice).

Что касается наследственности, индивидуальный генетический профиль определяет чувствительность к мутациям и факторам роста, которые инициируют опухолевый процесс или способствуют ему. До 5 % случаев РМЖ вписывается в рамки различных наследственных синдромов, связанных с поломкой специфических генов. Женщины, которые унаследовали мутацию генов *BRCA1* и *BRCA2*, самые «несчастливые» в отношении рака (P.A. Futreal, R. Wooster, P. Athma). Такой РМЖ развивается в более раннем возрасте, ему могут сопутствовать рак яичников и колоректальный рак. Мужчины, у которых развивается РМЖ (в 2014 г. в США таких будет почти 2,5 тыс.), чаще имеют мутацию гена *BRCA2*. Они же могут столкнуться в дальнейшем с раком простаты, поджелудочной железы или лимфомой (D.F. Easton, D.T. Bishop).

К экзогенным факторам риска, кроме гормональной терапии, относят также облучение, ожирение и злоупотребление алкоголем.

Облучение несет большой риск РМЖ, если оно произошло в детском или подростковом возрасте. В отличие от других вторичных форм рака (например, лейкемии после лучевой

терапии), риск возникновения РМЖ не утихает с возрастом. Девушки, прошедшие лучевую терапию по поводу лимфомы Ходжкина в возрасте 16 лет (при условии попадания грудной клетки в зону облучения), к 40 годам имеют на 35 % больше шансов приобрести РМЖ (S. Bhatia).

Женщины с лишним весом, уже вступившие в период менопаузы, тоже находятся в группе риска. В организации «Инициатива во имя здоровья женщин» (The Women's Health Initiative) наблюдали почти 86 тыс. женщин в возрасте 50–79 лет. После почти 35 мес наблюдения более 1000 женщин был поставлен диагноз инвазивного РМЖ. У пациенток, которые не получали гормональной терапии, повышенный риск РМЖ связали с их весом и индексом массы тела (ИМТ) в начале наблюдения, ИМТ в 50 лет, возрастными колебаниями веса, объема талии и бедер. Масса тела более 82 кг кажется, однако, наиболее решающим фактором (относительный риск (ОР) 2,85; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,81–4,49).

Англичане провели метаанализ 53 когортных исследований типа «случай–контроль», чтобы оценить влияние алкоголя на развитие РМЖ (N. Hamajima). ОР среди пациенток с РМЖ, злоупотребляющих алкоголем (от 35 до 44 г в день), составил 1,46 (95 % ДИ 1,33–1,61). Каждые 10 г алкоголя в день увеличивают риск РМЖ на 7 %, и эта закономерность сохраняется даже после учета поправок на расовую принадлежность, образование, семейный анамнез, возраст менархе, рост, вес, ИМТ, кормление грудью, прием оральных контрацептивов, возраст менопаузы и гормональную терапию.

Семейная история РМЖ и великое множество факторов риска заставляют задуматься о способах профилактики РМЖ. Например, год назад голливудская актриса Анджелина Джоли, носительница мутации гена *BRCA1*, перенесла профилактическую мастэктомию. Однако не только маст- и овариэктомию помогут предотвратить развитие РМЖ. Онкологам и их пациентам может помочь в этом и лекарственная терапия.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Тамоксифен снижает риск возникновения РМЖ в пре- и постменопаузе, а ралоксифен – только в постменопаузе, говорят научные исследования.

Самое масштабное исследование по вопросам профилактики РМЖ (BCPT) продолжалось в течение 4 лет и включало более 13 тыс. пациенток с повышенным риском развития РМЖ. За это время тамоксифен показал снижение риска возникновения РМЖ почти в половину по сравнению с плацебо (85 против 154 случаев инвазивного РМЖ (иРМЖ) и 31 против 59 случаев карциномы *in situ*). В экспериментальной группе также отмечали меньше случаев переломов (47 против 71), зато было больше эпизодов рака эндометрия (33 против 14) и тромбозом-

лических осложнений (99 против 70). Чуть позже оригинальное исследование было дополнено, среднее время наблюдения достигло 7 лет, но его выводы кардинально не отличались (NSABP P-1).

Англичане, в свою очередь, изучили почти 2,5 тыс. пациенток и получили немного иные результаты (T. Powles et al.). После 6 лет наблюдения тамоксифен не показал никакого протективного эффекта в отношении РМЖ (ОР 1,06), зато после 13 лет наблюдения эффект явно был (соотношение рисков (СР) 0,78; 95 % ДИ 0,58–1,04). Однако в большей степени это касалось случаев эстрогенозависимого РМЖ (СР 0,61; 95 % ДИ 0,43–0,86). В Италии 5408 женщин после перенесенной гистерэктомии тоже принимали тамоксифен (U. Veronesi et al.). В течение почти 4 лет наблюдения исследователи не заметили существенного улучшения. Последующее наблюдение и более тщательный анализ, однако, показали, что тамоксифен помог женщинам с высоким риском эстрогенозависимого РМЖ (ОР 0,24; 95 % ДИ 0,10–0,59), равно как и тем, кто принимал гормональную терапию (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,20–0,95).

Другое исследование (IBIS-I) охватило более 7 тыс. женщин в возрасте 35–70 лет, которые в течение 5 лет принимали тамоксифен 20 мг/сут или плацебо. После 50 мес наблюдения у некоторых женщин в группе тамоксифена все же развился иРМЖ или РМЖ *in situ* (абсолютный уровень 4,6 против 6,75 на 1000 женщин-лет; снижение риска на 32 %; 96 % ДИ 8–50 %). Снижение ОР при эстрогенозависимом РМЖ составило 31 %, ничего подобного при гормононегативном РМЖ не было.

В результате метаанализа всех этих исследований получилось, что тамоксифен на 38 % снижает риск РМЖ. Риск возникновения эстроген-позитивного РМЖ снижается почти в половину (48 %), зато возрастает количество случаев рака эндометрия (ОР 0,24; 95 % ДИ 1,5–4,0) и тромбозом-лических осложнений (ОР 0,73; 95 % ДИ 1,4–2,6).

Повышенный риск развития контралатерального РМЖ имеют и женщины, у которых в анамнезе был протоковый рак *in situ*. Их разбили на две группы (NSABP trial B-24): первая после люмпэктомии и лучевой тера-

пии получала адьювантную терапию тамоксифеном, а вторая нет. После 6 лет наблюдения было замечено, что в группе тамоксифена меньше эпизодов иРМЖ и РМЖ *in situ* (8,2 % против 13,4 %; ОР 0,63; 95 % ДИ 0,47–0,83), равно как и случаев контралатерального РМЖ (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,26–0,87).

Ралоксифен – еще один селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, который оказывает антиэстрогенный эффект на молочные железы и эстрогенный – на кости, липидный обмен и систему коагуляции. В отличие от тамоксифена, он не влияет на эндометрий.

В 1994–1998 гг. было проведено исследование MORE, в котором изучали эффект ралоксифена на состояние костной системы у почти 8 тыс. женщин с остеопорозом в постменопаузе. Случаи РМЖ были вторичной конечной точкой. После 47 мес наблюдения риск иРМЖ в группе ралоксифена снизился (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,17–0,45), в основном за счет случаев эстроген-позитивного рака.

К побочным действиям ралоксифена отнесли часто возникающие эпизоды



*Первая российская золедроновая кислота

РЕЗОРБА

В терапии костных метастазов солидных опухолей, множественной миеломы и гиперкальциемии



Найти и обезвредить

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



Новый
готовый набор
для в/в
инфузии

4 мг 1 раз в 3-4 недели

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

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

Ф А Р М
С И Н Т Е З

приливов и тромбозомболических осложнений, но за все время не было зафиксировано ни одного случая рака или диспластических процессов в эндометрии.

На 10 мес испытание было прервано, после чего почти 80 % участниц продолжили наблюдаться в течение дополнительных 4 лет (CORE). За время перерыва только половина пациенток принимала назначенные препараты. В результате общих 8 лет наблюдения количество эпизодов иРМЖ сократилось на 66 % (СР 0,24; 95 % ДИ 0,15–0,40), эстроген-позитивного иРМЖ – на 76 % (СР 0,24; 95 % ДИ 0,15–0,40).

D. Grady et al. провели плацебо-контролируемое исследование, чтобы оценить эффект ралоксифена в отношении коронарных событий и РМЖ. Они выяснили, что ралоксифен снижает риск иРМЖ почти в половину (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,38–0,83).

Исследование STAR (NSABP P-2) было призвано сравнить между собой тамоксифен и ралоксифен. В течение 4 лет авторы наблюдали почти 20 тыс. женщин. Встречаемость иРМЖ в двух группах практически не различалась, равно как и осложнений в виде ишемической болезни сердца, инсультов или переломов. В группе тамоксифена неинвазивный РМЖ встречался чуть реже (1,51 против 2,11; ОР 1,4; 95 % ДИ 0,98–2,00), но было больше случаев рака эндометрия, тромбозомболических эпизодов, катаракты, вазомоторных реакций, недержания мочи, гинекологических проблем, переломов костей ног. Во второй группе среди нежелательных явлений отмечали случаи диспареунии, проблем костно-мышечного аппарата и набор веса.

Ингибиторы ароматазы

Ингибиторы ароматазы также используют в профилактике гормоночувствительного РМЖ. Это группа препаратов, которые конкурируют с ферментом надпочечников, запускающим синтез эстрогенов в постменопаузе. Анастрозол и летрозол подавляют активность ароматазы, в то время как экзестан необратимо ингибирует сам фермент. Побочные эффекты данных препаратов включают слабость, артралгии, миалгии, снижение минеральной плотности костей и высокий риск переломов.

В исследовании Arimidex женщин с РМЖ в анамнезе разбили на три группы. Первая группа получала тамоксифен в качестве адъювантного лечения, вторая – анастрозол, а третья – анастрозол и тамоксифен. В итоге уровень регионарных и отдаленных рецидивов был ниже для анастрозола (7,1 % против 8,5 %), но выше в третьей группе пациенток (9,1 %). Анастрозол также оказался более эффективным в профилактике контралатерального РМЖ (0,4 % против 1,1 и 0,9 %).

В другом исследовании 5187 женщинам после адъювантной терапии тамоксифеном в течение 5 лет назначили летрозол или плацебо. После 2,5 года наблюдения исследование досрочно прервали, поскольку его цели были достигнуты. Пациентки в группе летрозола не только имели меньшую встречаемость регионарных и отдаленных рецидивов, но у них снизилось количество эпизодов контралатерального РМЖ (14 против 26). Третье исследование включало почти

5 тыс. женщин, которые до него получали адъювантную терапию тамоксифеном в течение 2 лет (R.C. Coombes et al.). Часть пациенток продолжили принимать тамоксифен, другим назначили экзестан. После почти 2,5 года наблюдения в группе экзестана риск локальных или метастатических рецидивов, равно как и развития контралатерального РМЖ, был ниже (9 против 20).

Для того чтобы оценить эффективность экзестана по отношению к плацебо, отобрали 4560 женщин (P.E. Goss, J.N. Ingle). Все они имели по крайней мере один фактор риска (возраст более 60 лет, 5-летний риск по модели Gail более 1,66 % или протоковая карцинома *in situ* в анамнезе с последующей мастэктомией). После 35 мес наблюдения иРМЖ реже встречался в группе экзестана (11 против 32; СР 0,35; 95 % ДИ 0,18–0,70). Но у этих пациенток чаще встречались приливы (количество эпизодов выше на 8 %) и слабость (выше на 2 %), но никакой разницы в количестве переломов или коронарных событий не было выявлено.

В исследовании IBIS-II включили почти 4 тыс. женщин в постменопаузе, которые имели повышенный риск РМЖ. Они получали анастрозол 1 мг/сут или плацебо в течение 5 лет. Определение «высокого риска» было различным в зависимости от возраста пациенток по отношению к общей популяции. Сюда вошли женщины в возрасте 40–44 лет с ОР по меньшей мере 4,0, пациентки в возрасте 45–60 лет с ОР 2,0 и женщины 60–70 лет с ОР 1,5. Женщины с установленным 10-летним риском развития РМЖ по меньшей мере 5 % (по мо-

дели Tuer–Cuzick) также могли принять участие в испытаниях. Пациентки с протоковой карциномой *in situ* в анамнезе ($n = 326$), которые в течение 6 мес после постановки диагноза перенесли мастэктомию, также были включены в исследование и случайным образом распределены. После 5 лет наблюдения меньше случаев РМЖ (инвазивного или протоковой карциномы *in situ*) было зарегистрировано в группе анастрозола (СР 0,47; 95 % ДИ 0,32–0,68), особенно гормоночувствительных форм РМЖ. По подсчетам исследователей, около 36 женщин должны получать ингибиторы ароматазы в течение 5 лет, чтобы предотвратить 1 случай РМЖ на 7 лет (95 % ДИ 33–44). Что касается побочных эффектов, женщины в экспериментальной группе чаще страдали от артралгий (51 % против 46 %), скованности в суставах (7 % против 5 %), болей в кистях и стопах (9 % против 8 %), карпального тоннельного синдрома (3 % против 2 %), гипертонии (5 % против 3 %), вазомоторных реакций (57 % против 49 %) и сухости глаз (4 % против 2 %). Связь между болями в кистях и стопах и приемом анастрозола была на грани статистической значимости, все прочие побочные эффекты строго ассоциированы с препаратом.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты – группа препаратов для лечения остеопороза и гиперкальциемии. Также их используют для профилактики костных осложнений у пациентов с метастазами или потери минеральной плотности в результате химиотерапии. Поми-

мо этого, бисфосфонаты могут предупредить развитие РМЖ.

В исследовании «случай–контроль» были проанализированы результаты 3 тыс. больных РМЖ и сделан вывод, что отношение рисков равно 0,67 (95 % ДИ 0,51–0,89) в пользу бисфосфонатов. В Израиле G. Rennert и M. Pinchev изучили 1832 случая развития РМЖ в постменопаузе («случай») и сравнили их с 2207 пациентками в базе данных страховых компаний («контроль»). Чтобы отследить прием бисфосфонатов, использовали аптечные записи. Тщательный анализ выявил снижение риска РМЖ на 28 % в случае, если эти препараты принимали более 1 года до диагноза рака (СР 0,72; 95 % ДИ 0,57–0,90). Два когортных исследования типа «случай–контроль» (R.T. Chlebowski et al.; C.R. Cardwell et al.) попробовали развить эту взаимосвязь. Оба исследования показали, что прием бисфосфонатов более 1 года снижает риск РМЖ, но также были не в состоянии исключить возможную связь между РМЖ и костной плотностью.

Более убедительные данные показало другое когортное исследование «случай–контроль», в котором изучали случаи женщин в возрасте от 40 до 79 лет с первичным эстрогенозависимым РМЖ. Сравнивая истории болезни пациенток, у которых развился контралатеральный РМЖ (351 случай), с теми, кто этого избежал (662 случая), авторы пришли к выводу, что бисфосфонаты снижают риск рецидива почти на 60 % (СР 0,41; 95 % ДИ 0,20–0,84). Риск развития контралатерального РМЖ напрямую зависит от длительности приема бисфосфонатов.

Материал подготовила
София Хакимова

 Хирургия: новый подход

Рак прямой кишки: трансанальный доступ и проблемы лапароскопии



А.О. Расулов
Д.м.н., заведующий хирургическим отделением № 3 (проктологическим) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

dr.rasulov@gmail.com

Хирурги РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН внедряют новый тип вмешательства – реверсивную трансанальную резекцию прямой кишки с лапароскопической ассистенцией. Этот метод по сравнению с обычной лапароскопией делает операцию в условиях узкого малого таза более удобной и исключает осложнения, связанные с разрезом на передней брюшной стенке.

Арсен Османович, какие проблемы широко известных методик решает используемая Вами технология?

– Наша задача как хирургов – провести абластичную операцию, при этом по возможности сделать ее менее инвазивной. Преимущества лапароскопической хирургии широко известны – более короткий период реабилитации, меньшее число послеоперационных осложнений, при этом малоинвазивные вмешательства не ухудшают он-

кологический прогноз. Но во время лапароскопической операции приходится выполнять разрез на передней брюшной стенке, чтобы удалить препарат. Это может повлечь за собой как ранние послеоперационные осложнения – например, воспаления, так и поздние – грыжу. При внедряемой нами реверсивной резекции препарат извлекается наружу через задний проход.

Другое преимущество метода – мобилизация прямой кишки под прямым визуальным контролем в условиях, когда это проблематично осуществить со стороны брюшной полости. А такие трудности возникают, если опухоль располагается в нижне- и среднеампулярном отделах прямой кишки или операция проводится у пациентов с ожирением, у мужчин с узким малым тазом или доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Прямой визуальный контроль позволяет сохранить вегетативные нервные сплетения малого таза – это сокращает частоту урологических осложнений.

Если вдаваться в детали, можно отметить, что при лапароскопическом доступе всегда сложно прошить прямую кишку со стороны живота. Приходится делать это несколько раз, так как аппарат не помещается в малый

таз. А согласно результатам исследования J.S. Kim et al. (2009), при прошивании культи прямой кишки более трех раз достоверно повышается риск несостоятельности анастомоза. При реверсивной трансанальной резекции кишка однократно прошивается со стороны промежности с помощью кисетного шва и накладывается аппаратный анастомоз. Это позволяет уменьшить частоту несостоятельности анастомоза и, соответственно, гнойно-воспалительных осложнений в малом тазу. Однако мы продолжаем собирать доказательства относительно всех этих теоретически обоснованных преимуществ – ведь пока в мире накоплен небольшой опыт проведения таких операций.

– Как давно была разработана эта методика?

– Первые публикации о реверсивной трансанальной резекции прямой кишки на трупе появились в 2007 г. (M. Whiteford). Большой вклад в освоение этой методики на животных, а затем на трупах внесла хирург из Массачусетса Патрисия Силла (Patricia Sylla). Вместе с ней в этой работе и во внедрении операции в клиническую практику участвовал европейский хирург Антонио Лэйси (Antonio Lacy). Всего в мире проведено 120–130 таких операций – пока речь идет

об отработке техники и сборе доказательств эффективности этой методики в плане долгосрочных результатов.

– Показанием к операции служит сложность выполнения лапароскопического доступа, а что может быть ограничением к отбору пациентов?

– Разумеется, если анатомические особенности пациента делают его «удобным» кандидатом для выполнения лапароскопического вмешательства, «удобен» он и для этой методики. Но отбираем мы все же больных с узким тазом и увеличенной предстательной железой. Эту операцию целесообразно выполнять у пациентов с небольшими опухолями, ограниченными мезоректальной фасцией, с отсутствием сопутствующих патологий и других негативных факторов прогноза. Большие же опухоли вне зависимости от разработанности малоинвазивных подходов требуют открытого доступа.

При этом хочу подчеркнуть, что не все этапы внедряемой нами операции выполняются трансанально. Большинство специалистов, использующих этот метод, трансанально только выделяют прямую кишку, а удаление прямой кишки, пересечение сосудов, воссоздание непрерывности кишечника проводят с лапароскопической ассистенцией. Причем два этапа опе-

рации – лапароскопический и трансанальный – могут выполняться либо синхронно, либо последовательно.

– Должен ли специалист, который намерен внедрять эту методику, обладать опытом и открытой, и лапароскопической хирургии? И каким оборудованием должна располагать клиника?

– Сейчас подходы к этому вопросу меняются – за два десятилетия распространения малоинвазивной хирургии появилось множество специалистов, имеющих только эндоскопический опыт. На мой взгляд, онколог-хирург должен обладать опытом открытой хирургии, чтобы в любой момент провести конверсию. Для выполнения трансанальной реверсивной резекции, вне всякого сомнения, хирург должен обладать опытом лапароскопических вмешательств. Даже для опытного лапароскопического хирурга трансанальный этап представляет некоторую сложность, ведь здесь меньше степень свободы операционных инструментов. Что касается самого трансанального доступа, можно использовать неподвижную платформу, как это делается у нас, а можно применять однопортовый доступ – это практикуют в основном западные хирурги.

Материал подготовил
Сергей Шевченко

Метастатический уротелиальный рак: решение для платинорезистентных больных

Разработанные еще в 1980-х годах режимы химиотерапии на основе препаратов платины считаются единственной стандартной схемой 1-й линии химиотерапии метастатического уротелиального рака. Эффективность ни одного препарата во 2-й линии не считалась доказанной до 2009 г., когда Европейское медицинское агентство признало стандартом монотерапию Жавлором (винфлунином). В исследовании, послужившее основой этого решения, были включены 370 пациентов из разных стран, из них – почти 50 больных из России. Сегодня своим экспертным мнением о применении Жавлора делятся специалисты, принимавшие участие в мультицентровом испытании препарата.

Поиски второй линии



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

igorrusakov@mail.ru

По данным ВОЗ, рак мочевого пузыря (РМП) в структуре онкологических заболеваний составляет около 4 %, занимая лидирующее место (70 %) среди опухолей мочевого тракта и второе место среди опухолей мочеполовой системы. Ежегодно регистрируется более 73 000 новых случаев заболевания в Европе и более 60 000 в США, а смертность в мире от РМП – около 132 000 человек в год. Инвазивный уротелиальный РМП, на долю которого на момент первичного установления диагноза приходится около 30 % опухолей этой ло-

ности которых доказана, не велик. Современные клинические испытания должны быть сосредоточены на выявлении прогностических биомаркеров, чтобы выбрать тех пациентов, которые будут наиболее эффективно отвечать на цитотоксическую химиотерапию, молекулярную таргетную терапию или на обе терапии одновременно. К цитотоксической терапии пытались добавить агенты, воздействующие на рост и пролиферацию опухолевых клеток. Но, по словам Е.М. Carballido и J.E. Rosenberg (2014), это не привело к кардинальному улучшению результатов лечения.

Сейчас серьезные надежды на прорыв в лечении инвазивного и метастатического уротелиального рака связаны с иммунотерапией и поиском новых мишеней для таргетной терапии. На их роль претендуют рецепторы тирозинкиназы/RAS-пути и фосфатидилинозитол-3-киназа, протеинкиназа V/мишени рапамидина. Успехов в понимании биологии уротелиального рака можно ждать от создания в TCGA (The Cancer Genome Atlas) базы данных о генетическом профиле опухолевых клеток у значительной когорты больных. Пока статистика показывает, что мутации в хроматин-регуляторных генах встречаются чаще именно у больных инвазивным РМП.

Значимой инновацией за долгие годы стало внедрение в клиническую практику препарата Жавлор, так как на протяжении десятилетий прогресс в сфере лечения был едва заметен. Еще в 1980-х годах была предложена схема MVAC: метотрексат, винбластин, доксорубицин и цисплатин. Она же признана стандартом 1-й линии химиотерапии при метастатическом переходо-клеточном раке. Чуть менее эффективна другая схема на основании препарата

цетральных метастазов. В 2012 г. D.F. Vajarin et al. дополнили эту прогностическую модель еще двумя характеристиками: уровнями гемоглобина и альбумина. Однако эта модель изначально предназначена для формирования прогноза перед началом лечения. Поэтому непосредственно использовать перечисленные факторы для предсказания ответа на винфлуин нельзя. Согласно результатам одного из первых исследований этого препарата, его применение сопровождалось достижением объективного ответа на уровне 18 %, а показатель стабилизации заболевания составил 67 % (S. Culine et al., 2006). Хотя в последующем большом рандомизированном исследовании III фазы частота объективных ответов была несколько ниже, однако оно показало статистически значимое преимущество Жавлора в отношении выживаемости больных по сравнению с контрольной группой (группа наилучшего поддерживающего лечения).

Данные по применению других препаратов во 2-й линии весьма ограничены. Небольшие испытания II фазы показывали невысокую эффективность (объективный ответ от 0 до 13 %) доцетаксела, оксалиплатина, ифосфамида, топотекана, лапатиниба и пеметрекседа. При этом более масштабные исследования последнего продемонстрировали гораздо худший результат. Поэтому сейчас Жавлор – единственный препарат 2-й линии, эффективность которого подтверждена; все другие препараты рекомендовано применять только в рамках клинических исследований.

Эффективность и профиль безопасности



О.Б. Карякин
Д.м.н., проф., зав. отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний ФГБУ МРНЦ Минздрава России

karyakin@mrrc.obninsk.ru

Выживаемость пациентов с метастатическим уротелиальным раком различается в зависимости от распространенности заболевания, статуса активности. В зависимости от факторов риска пациенты делятся на 3 группы. При удовлетворительном состоянии больного и отсутствии висцеральных метастазов медиана выживаемости составляет 33 мес, при наличии промежуточного прогноза – 13,4 мес, и при наиболее неблагоприятном прогнозе этот показатель не превышает 9 мес. Основной проблемой является резистентность, возникающая к препаратам платины, которая развивается у разных больных в различные временные интервалы. В настоящее время механизмы резистентности к цисплатину активно изучаются в экспериментальных лабораториях, однако в клинической практике преодолеть их пока не представляется возможным. Пока что все

варианты 1-й линии химиотерапии строятся на их основании. Больше чем через 10 лет после появления MVAC, в конце 1990-х годов, появился препарат гемцитабин, который показал свою эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с цисплатином. Комбинация гемцитабин + цисплатин получила широкое распространение и показала результаты, сравнимые с MVAC. И только в 2009 г. появились возможности выбора лечебной тактики для пациентов, резистентных к препаратам платины. Тогда были опубликованы результаты ис-

следования винфлунином, снижается на 23 % – согласно клиническим исследованиям.

Разовая доза Жавлора колеблется от 280 до 320 мг/м² и зависит от статуса пациента, гематологических показателей, предшествующего использования лучевой терапии на область таза. Кроме того, доза должна быть адаптирована с учетом функции печени, почек или развития токсических проявлений.

Жавлор имеет относительно благоприятный профиль безопасности, но при изучении этого препарата от-

Жавлор – единственный химиотерапевтический препарат, который имеет официальные рекомендации Европейского общества по медицинской онкологии (ESMO) и Европейской ассоциации урологов (EAU) по применению при платинорезистентных формах РМП.

следования III фазы, сравнивающего во 2-й линии режим «Жавлор + наилучшая поддерживающая терапия» с только наилучшей поддерживающей терапией у пациентов с распространенным уротелиальным раком, резистентным к режимам на основе платины (J. Bellmunt et al., 2009). Пока не проводилось исследование его применения в 1-й линии при уротелиальном раке.

Механизм действия препарата Жавлор (винфлуинин) связан с воздействием на микротрубочки, что препятствует митозу и, следовательно, вызывает гибель клетки. Применяется он исключительно во 2-й линии, после того как наступает резистентность к препаратам платины. Применение Жавлора привело к увеличению общей выживаемости на 2,3 мес по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией, а период времени до прогрессирования вырос в 2 раза. Риск смерти у больных, которым проводи-

мечен ряд нежелательных явлений III, IV степени. Обычно их подразделяют на гематологические и негематологические. Среди гематологических следует отметить нейтропению, которая отмечалась у 50 % больных, в том числе фебрильная нейтропения у 6 %, что требовало коррекции и использования гемопозитических факторов роста. Среди негематологических нежелательных явлений основными были астения и слабость у 50 %, а также запор и тошнота. Для профилактики этих негематологических нежелательных явлений и их коррекции со стороны желудочно-кишечного тракта были рекомендованы: прием отрубей, хлеб из цельного зерна, крупы, также употребление свежих или приготовленных овощей и фруктов.

Материал подготовили
Анна Ольшанская,
Сергей Шевченко

Согласно результатам одного из первых исследований Жавлора, его применение сопровождалось достижением объективного ответа на уровне 18 %, а показатель стабилизации заболевания составил 67 %.

кализации, характеризуется исходно агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом с высоким риском раннего возникновения экстраорганных очагов заболевания. Если большим инвазивным РМП не проводить противоопухолевое лечение, то более 85 % из них умрут в течение ближайших 2 лет от прогрессирования процесса (L.S. Borden, 2003). Кроме того, несмотря на потенциальную курабельность инвазивного РМП, при использовании только оперативного лечения у половины оперированных больных развиваются отдаленные метастазы, и они погибают от прогрессирования заболевания. При этом у 10–15 % больных уротелиальным раком отдаленные метастазы обнаруживаются уже во время постановки диагноза.

Уже давно известно, что уротелиальный РМП является чувствительным к химиотерапии. Тем не менее пока что выбор препаратов, эффектив-

платины – CS (гемцитабин + цисплатин). Частота объективных ответов при применении MVAC и CS составляет соответственно 49 и 46 %. Однако двухкомпонентный режим менее токсичен, поэтому многие специалисты стремятся использовать его чаще. Данных, которые можно использовать для подбора 2-й линии химиотерапии, еще меньше. Здесь, так же как и для 1-й линии, продолжается поиск предиктивных и прогностических факторов. Полагают, что к последним можно отнести длительность периода, прошедшего до рецидива после 1-й линии, чувствительность опухоли к химиопрепаратам и факторы Байорина (D.F. Vajarin).

Прогноз общей выживаемости пациентов с метастатическим уротелиальным раком в ответ на режимы химиотерапии на основе цисплатина обычно строится на двух факторах: состоянии пациента по шкале Карновского и числе и локализации вис-

Кстати

В июле 2014 г. L.A. Aparicio et al. опубликовали исследование механизма действия Жавлора. Ученые из Института биомедицинских исследований Ла-Корунья (Испания) изучили влияние препарата на межклеточную адгезию при РМП. Полученные результаты показывают, что Жавлор влияет на митоз, вызывая гибель опухолевых клеток наряду с активацией эпителиальной дифференцировки, которая в свою очередь приводит к увеличению E-кадгерин-зависимой межклеточной адгезии и снижению уровня мезенхимальных маркеров опухолевой прогрессии.

Согласно исследованиям, *ex vivo* и *in vitro* Жавлор воздействует на белковые внутриклеточные структуры, входящие в состав цитоскелета (микротрубочки). Опубликованное исследование подтвердило теорию о влиянии активности микротрубочек на кадгерин-зависимые межклеточные связи. E-кадгерин – опухолевый супрессор, поэтому снижение его уровня служит маркером эпителиально-мезенхимального перехода – начальной стадии опухолевой прогрессии и метастазирования.

То есть снижение уровня E-кадгерина при карциноме прогностически неблагоприятно. Для анализа влияния Жавлора на кадгерин-зависимые межклеточные связи использовались клеточные линии из эпителиальных опухолевых клеток мочевого пузыря человека (HT1376, 5637, SW780, T24 и UMUC3). Замедление роста измерялось с помощью колориметрического анализа жизнеспособности клеток. Влияние препарата на межклеточную адгезию, эпителиально-мезенхимальный переход и апоптоз изучалось с помощью иммуноблота (высокоточного аналитического метода определения специфических белков в образце), реакции иммунофлюоресценции и просвечивающей электронной микроскопии.

Жавлор

винфлунин

1-й и единственный*
химиотерапевтический препарат,
официально рекомендованный
при распространенном и метастатическом
уротелиальном раке,
резистентном к режимам
на основе платины.


Pierre Fabre

ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЕ ПОКАЗАНИЕ ^(1, 2, 3)

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

1 - КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ESMO . 2 - КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ EAU. 3 - МИНЗДРАВ РФ.