

# Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ИЮНЬ 2019 № 2-3 (33)

## слово редактора



**Николай Владимирович  
ЖУКОВ**

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

## Уважаемые коллеги!

В очередном выпуске нашей газеты, который приурочен к V Петербургскому международному онкологическому форуму «Белые ночи – 2019», мы решили вернуться к проблеме, которую рассматривали несколько лет назад: рак молочной железы и беременность. Такие пациентки встречаются, не исключено, что в дальнейшем их будет больше, но стандартизировать помощь подобным женщинам трудно, жесткие рамки здесь, скорее всего, неприемлемы.

К слову, стандарты ведения больных — этакая «вещь в себе». Да, мы разрабатываем рекомендации, в соответствии с которыми планируется обследовать и лечить больных. Но всегда ли и во всех ли случаях они принесут им пользу? Когда речь идет не об абстрактных пациентах, а о конкретном человеке, ответ далеко не однозначен и вполне может стать поводом для дискуссии, принять участие в которой приглашаем наших читателей.

## АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ

# Беременность и рак: настало ли время переосмысления подходов?

Четыре года назад на страницах нашей газеты в материале А.А. Пароконной, доктора медицинских наук, старшего научного сотрудника отделения радиохирургии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, уже была затронута тема «рак молочной железы и беременность». Среди всех злокачественных новообразований, которые встречаются на фоне беременности, рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место по распространенности после рака шейки матки. И сегодня, прежде чем продолжить тему в новом ракурсе, мы спросили Анастасию Анатольевну: произошли ли со времени нашего предыдущего интервью какие-либо существенные изменения в ситуации, когда беременной женщине ставят этот диагноз?

— За последние 10 лет заболеваемость РМЖ выросла в развитых странах, как и в России, примерно на треть. Одновременно появляется все больше женщин, которые планируют беременность после 30–35 лет. Распространенность РМЖ быстро повышается по мере увеличения возраста как раз после 30 лет. Сочетание этих процессов должно привести в ближайшие годы к росту заболеваемости РМЖ среди беременных и лактирующих женщин. Тем не менее пока не появилось данных, свидетельствующих о быстром росте распространенности РМЖ на фоне беременности. Согласно общемировой статистике, диагностируется 1 случай рака примерно на 3–10 тыс. беременных. Самая точная статистика представлена в европейских странах и в США. Там ежегодно регистрируется порядка 2–3 тыс. случаев РМЖ у беременных.

Приведу и такие цифры. В развитых странах до 2,6 % всех случаев РМЖ выявляются у беременных. С другой стороны, около 10 % больных РМЖ в возрасте до 40 лет беременны. Акушер, принимающий в год около 250 родов, за 40 лет своей практики видит лишь 2–3 беременных женщин с диагностированным РМЖ. Однако, вероятнее



**Анастасия Анатольевна  
Пароконная**

всего, большая часть таких онкологических больных прерывают беременность еще на ранних сроках, и до акушера они не доходят.

В России статистики по этой проблеме по-прежнему нет. Но если ориентироваться на масштабы страны, можно ожидать немалых цифр. Так, лишь в НМИЦ мы ежемесячно диагностируем и лечим 3–4 случая РМЖ у беременных и лактирующих женщин.

И меня очень тревожит то, что, по нашим данным, частота выявления III стадии рака у беременных составляет 53 % по сравнению с 38 % в группе небеременных женщин. Размер опухоли свыше 5 см более чем в 2 раза чаще встречался у беременных. Признак «более 10 метастатических узлов» отмечен у 6 % против 2 % в контрольной группе.

Наконец, по нашим расчетам, всего лишь 13 % беременных пациенток обращались к онкологу на ранних стадиях РМЖ. Причем 84 % беременных пациенток считали, что «заболеть онкологическим заболеванием во время беременности нельзя». 26 % из них получили эту информацию от врачей женских консультаций. У 46 % больных при обращении за врачебной помощью обследование не было выполнено, так как их жалобы были расценены доктором как «естественное состояние молочных желез в период беременности и лактации». Нередки и ошибочные диагнозы, доходящие до 30 % в этой группе. Наиболее частый из них — «мастит».

У женщин, о которых я вам сейчас рассказала, медиана времени наблюдения за опухолью без лечения состав-

ляет 4 месяца. Это в два раза дольше, чем в группе небеременных пациенток. В результате лечение у онколога начинается при более распространенных стадиях болезни, чем в общей популяции больных. Не надо объяснять, чем это угрожает жизни женщины.

## — Ситуация не внушает оптимизма...

— Но есть и важные моменты, когда ситуация меняется к лучшему. Кардинально поменялось отношение как российских онкологов, так и акушеров к пациенткам, которые обращаются за помощью, будучи беременными. Еще лет 5 назад, общаясь с коллегами из регионов, мы отмечали полное неприятие и непонимание проблемы, отрицание любой возможности сохранить беременность у пациентки с диагнозом злокачественной опухоли.

Сегодня же, видимо, после многочисленных выступлений с демонстрацией собственного опыта НМИЦ в лечении таких больных, мы видим более щадящее и гуманистическое отношение к беременным пациенткам. Оно предполагает не императивную

Окончание на с. 2 ▶

## НОВОСТЬ

# Международное сотрудничество поможет лечить рак молочной железы

Подписано соглашение о научном сотрудничестве между Российским обществом онкоммаммологов (РООМ) и Институтом Кюри.

Совместный исследовательский проект посвящен оценке экспрессии генов, ассоциированных с раком молочной железы, в группе больных промежуточного риска рецидива и разработке панели, вклю-

чающей 100 генов, определяемых в блоке раковой опухоли. Созданная панель имеет существенные отличия от зарегистрированных за рубежом мультигеновых тестов и может быть использована для определения прогноза при различных подтипах рака молочной железы, а не только при люминальном. Применение панели также поможет в выборе терапии, позволяя предсказать

чувствительность опухоли к гормонотерапии и ингибиторам циклин-зависимых киназ, эффективность лечения таксанами и антрациклинами. Образцы для исследования были получены у пациенток с раком молочной железы, проходивших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и внесенных в кумулятивный канцер-регистр. Данный регистр ведется ФГБУ

«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в течение 20 лет как инструмент статистического анализа медицинских данных онкологических больных. Важная особенность совместной деятельности российских и французских специалистов заключается в том, что сотрудники Института Кюри выполняют свою часть работы по протоколам, разработанным отечественными учеными.

Руководители исследования: со стороны РООМ — генеральный директор РООМ, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ (Санкт-Петербург), к. м. н. Руслан Маликович Палтуев; со стороны Института Кюри — главный научный сотрудник Института Кюри (Париж, Франция) Давид Жентьен.

# Беременность и рак: настало ли время переосмысления подходов?

► Окончание. Начало на стр. 1

рекомендацию онколога немедленно прервать развивающуюся беременность (причем на любом сроке!), а обдуманное и взвешенное решение с подбором возможных лечебных комбинаций, которые позволят эффективно лечить больную. Тем более что есть ряд вариантов лечения, доказанно безопасных во время беременности.

## — Безопасных для женщины или для плода?

— В первую очередь для плода! За последние годы были отработаны режимы полихимиотерапии, безопасные для плода на том или ином сроке беременности. Были оптимизированы и варианты хирургического лечения. Одним из важных факторов, определивших рост эффективности и безопасности лечения таких пациенток, стало образование некоего содружества неравнодушных к этой проблеме онкологов и акушеров. С нашими коллегами из НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова нами четко определена последовательность совместных мероприятий с учетом срока беременности и ее особенностей. Они расписаны буквально по дням после первого обращения беременной больной в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина или НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. За 10 лет совместной работы мы добились полного взаимопонимания в вопросах как онкологического, так и акушерского ведения этих больных. Совместно мы пролечили уже более 300 пациенток с различной онкологической патологией, сохраняя беременность. Продолжает развиваться и наше научное международное сотрудничество. Оба наших федеральных центра уже более 7 лет работают в составе Международной рабочей группы по изучению рака, беременности и фертильности (INCP). Участие в этой программе позволяет нам проводить онлайн-консилиумы с онкологами, имеющими опыт наблюдения беременных пациенток, из Института онкологии Милана, Онкологической университетской клиники г. Левен (Бельгия), немецкой группы специалистов по лечению РМЖ. На подобных консилиумах мы обсуждаем наши клинические случаи и совместно с европейскими коллегами рассматриваем варианты лечения.

## — Какова в нашей онкологической службе «дорожная карта» женщины, у которой РМЖ и беременность как-то «наложились» друг на друга? Такую больную может вести онколог первичной сети? Или она должна перейти под наблюдение специализированного онкологического центра?

— Четкого алгоритма помощи беременным с онкологической патологией на сегодняшний день нет. Случаи, о которых мы сегодня говорим, в большинстве своем не укладываются в стандарты. Потому и дать четкие рекомендации здесь затруднительно.

Мы пробовали унифицировать лечение беременных больных по стандартам, учитывая стадию и срок беременности. Однако постепенно пришли к выводу, что по отношению к такой «деликатной» группе, где речь идет о жизни двоих: матери и ее будущего ребенка, — жесткой стандартизации быть не должно. Но необходимо иметь методические разработки, которые определяют основные диагностические и лечебные этапы. Такие рекомендации нашими двумя центрами готовятся к печати. И, отвечая на ваш последний вопрос, скажу, что мы все же рекомендуем ведение таких пациенток в федеральных онкологических и акушерских учреждениях класса не ниже IIIB.

## — Итак, сегодня диагноз РМЖ в анамнезе уже не является поводом для онколога категорически запрещать пациентке последующую беременность?

— Не совсем так. Категоричность остается в ряде клинических ситуаций. Увы, это одно из отличий наших медиков от европейских — запрещать то, в чем не уверен, или то, о чем не знаешь в силу своего недостаточного опыта. В общем, «как бы чего не вышло», по принципу чеховского героя...

## — Но ведь можно объяснить такую категоричность докторов боязнью ответственности на фоне недостаточной юридической защищенности нашего врача?

— Все не так просто. В изданном еще в 1993 году приказе Минздрава №302 важным показанием к прерыванию беременности указывалось наличие в настоящем, а в контексте нашей беседы и в прошлом, злокачественных новообразований всех локализаций. Зато в новой редакции этого закона №572 от 2012 года таких показаний уже нет! Думается, что категоричности в вопросах лечения такого еще малоизученного заболевания, как рак, быть не должно. В то же время рекомендации, основанные на знаниях, предложения альтернативных вариантов, всестороннее обсуждение рисков, несомненно, необходимы. И еще напомним, что, согласно мировой статистике, около 30 % женщин в возрасте до 35 лет прерывают эндокринную терапию РМЖ ради рождения ребенка. И уж если такая пациентка решила родить, то она пойдет к своей цели, как бы категорично онколог ее ни отговаривал. Другой вопрос, что она сделает это уже без врача. Самостоятельно прервет лечение, не проведет контрольного обследования перед зачатием, не придет к онкологу на контроль в период беременности. Юридическая ответственность с врача здесь снимается. Но ведь моральная остается...

## — А существует ли доказательная база безопасности беременности уже после лечения опухолевого заболевания?

— Нам придется все же говорить об «относительной безопасности» последующей беременности, поскольку вопрос изучается и окончательных выводов пока нет. Сегодня мы в каждом случае тщательно обсуждаем с нашими пациентками возможность иметь беременность после лечения РМЖ, основываясь на результатах европейских и отечественных исследований. Доказательный материал здесь копился годами, начиная с 1954 года, когда T. White наблюдал 8 пациенток, родивших после лечения РМЖ и проживших затем более 5 лет. В 1960-е A. Holleb, P. Rissanen, D. Cooper и другие продолжили анализ подобных случаев. Выяснилась равная выживаемость в группах пациенток, имевших беременность и не имевших таковой. Проведение общенациональных исследований в северных европейских странах в 1990-е позволило сделать вывод о даже более высокой выживаемости у пациенток, имевших последующую беременность после перенесенного онкологического заболевания, по сравнению с нерожавшими.

«Апофеозом» же всех подобных мировых исследований стал австралийский метаанализ E. Hartman, опубликованный в 2016 году и включающий 19 исследований в период с 1970 по 2014 год. Оценка 1828 наблюдений пациенток с последующей беременностью после РМЖ показала, что они имеют значительно более низкий риск смерти по сравнению с нерожавшими. «Беременность снижает риск смерти», — резюмировал автор.

## — Чем же можно объяснить этот феномен?

— Пока практически ничем. Есть только констатация значительно лучшего прогноза. Думаю, онкологи пока с этим смирились. Была придумана очень удобная формула для объяснения этого явления: «эффект здоровой матери». В 1994 году финский онколог Risto Sankila, проанализировав выживаемость в группе из 91 пациентки, имевших роды после противоопухолевого лечения, написал следующее: «Only women who feel healthy give birth and those who are affected by the disease do not». Как хотите, так и интерпретируйте... Тем не менее это выражение Sankila и сегодня цитируется очень часто. Два других автора 90-х годов, R. Guzman и D. Janerich, попытались гипотетически объяснить данный феномен с позиции иммунологии: гипотеза о фетальных антителах и об изменениях клеточного апоптоза у беременных. Несмотря на отсутствие научных доказательств, данные гипотезы, на мой взгляд, более привлекательны. Остается только придумать, как их доказать.

Пока же тезис, предложенный Risto Sankila, — это единственная возможность «объяснения необъяснимого».

## — А каковы основные группы опухолевых болезней, в связи с которыми беременность по-прежнему невозможна ни при каких ситуациях?

— Полная потеря после лечения репродуктивных органов, естественно, исключает беременность. Однако широкое внедрение принципов органосохраняющих операций при раке шейки матки, пограничных опухолях яичников, гормонотерапия начальной стадии рака эндометрия без операции с отсроченной гистерэктомией сегодня позволяют обсуждать беременность и роды даже у женщин с онкогинекологической патологией. Я также наблюдала 5 случаев беременности после лечения меланомы. Роды и последующая лактация не повлияли на прогноз. Естественно, возникают опасения по поводу возможности беременности в случае гормонально-зависимых опухолей. Однако беременность при гормонопозитивном РМЖ сегодня доказанно не ухудшает прогноз болезни.

## — Каковы допустимые сроки наступления беременности после лечения опухолевой болезни?

— 2–3 года при начальных стадиях заболевания. И не менее 5 лет при распространенных стадиях. Но обязательно при доказанном инструментальными методами отсутствии признаков рецидива болезни. Сроки эти обусловлены, во-первых, необходимостью завершения всех этапов лечения (например, гормонотерапия длится около 5 лет), а во-вторых, особенностью течения большинства онкологических заболеваний. Первую «волну возврата болезни» для большинства злокачественных новообразований мы ожидаем спустя 2–2,5 года, вторую — спустя 5–7 лет.

## — Расскажите, пожалуйста, об опыте НМИЦ им. Н.Н. Блохина в ведении таких пациенток.

— Еще 10 лет назад мы начали собирать данные о пациентках, имевших беременность и роды после лечения РМЖ с 1973 г. И сегодня на контроле в нашем центре около 100 пациенток, которые завершили беременность родами. Некоторые особенности отличают нашу «российскую» группу.

Во-первых, определяется четкая связь с появлением второй опухоли во второй молочной желе-

зе у носительниц мутаций гена BRCA1 при наступлении последующей беременности. Во-вторых, интересным наблюдением явилось то, что если диагноз «РМЖ» был ранее ассоциирован с беременностью или лактацией, то повторная беременность у таких женщин приводит к прогрессированию заболевания. Отсюда мы сделали два вывода. Если пациентка — носитель мутации BRCA1 хочет в последующем родить, необходимо все же завершить все «профилактические мероприятия», включающие профилактическую мастэктомию. И, к сожалению, принцип «бомба два раза в одну воронку не падает» в этой группе больных не работает. Если ранее рак возник и был ассоциирован либо с абортom, либо с беременностью, повторная беременность спустя любое количество времени после лечения крайне нежелательна.

В целом же наши больные получают адекватное лечение — все комбинации, которые предусмотрены при лечении РМЖ: предоперационный курс химиотерапии, хирургическое лечение, послеоперационные курсы лекарственной терапии. Считаю нашим достижением на сегодняшний день то, что благодаря такому подходу все больше пациенток могут рассчитывать на роды в срок. Но, повторю, лишь при лечении, адекватном стадии заболевания.

Некоторое «ослабление» — отказ от немедленного лечения беременной больной — возможно. Но только при обращении за помощью в 3-м триместре беременности. В этом случае можно отложить лечение до раннего родоразрешения. Но мы стараемся оказывать помощь немедленно. Это позволяет провести 1–3 курса химиотерапии и дает возможность родить в срок доношенного ребенка.

## — Применяют ли таргетные препараты для лечения РМЖ у беременных?

— Такое лекарство, как, например, трастузумаб, не рекомендовано на фоне беременности. Он продемонстрировал парадоксальный эффект: при применении в самый уязвимый период беременности, в 1-м триместре, его использование еще не вызывает осложнений, а вот во 2–3-м триместрах, наоборот, трастузумаб вызывает маловодие и негативно влияет на плод. Гормонотерапия также не проводится. К примеру, тамоксифен признан тератогенным препаратом.

## — И в конце нашей беседы хотя бы несколько слов о психотерапевтической помощи таким больным. Ведь они переживают сильнейший стресс...

— Да, мультидисциплинарный подход в лечении беременных пациенток предполагает привлечение психолога. Однако в моей практике не приходилось прибегать к помощи таких специалистов. Парадоксальных реакций и неадекватного поведения, требующего коррекции, не наблюдалось.

При беседе врача с больной нельзя «гипертрофировать» опасность болезни с целью любой ценой заставить женщину отказаться от беременности, при этом нужна полная ее информированность о возможных осложнениях лечения, прогнозе болезни, методах ее преодоления. Также требуется позитивный настрой женщины на сохранение не только своей жизни, но и жизни ребенка. Грамотной беседы вполне достаточно, на мой взгляд.

Подготовил **Александр Рылов**

# Рак шейки матки и вирус папилломы человека

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — одна из самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Особенность ВПЧ — высокая контагиозность, а также способность вызывать распространенные и смертельно опасные опухолевые болезни. А потому борьба с ними, в особенности их профилактика, стала важнейшим направлением современной медицины.

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ НАМНОГО БОЛЬШЕ

Считается, что более чем в 80 % случаев инфицирование ВПЧ не вызывает никаких расстройств [1]. Если заражение все же приводит к болезням, то это опухоли. Причем гораздо чаще доброкачественные — аногенитальные бородавки (АГБ). Число ежегодно выявляемых в мире случаев аногенитальных бородавок у женщин составляет около 14,7 млн, а у мужчин 17,3 млн. На огромном фоне этих доброкачественных опухолей число злокачественных, которые также вызывает ВПЧ, совсем невелико [2].

Ежегодно в мире выявляют примерно 0,53 млн случаев рака шейки матки (РШМ). А анального рака, рака вульвы и влагалища и орофарингеального рака — 52, 21 и 4 тыс. случаев соответственно. У мужчин для анального, орофарингеального рака и рака пениса эти цифры составляют соответственно 48, 17 и 11 тыс. случаев [2]. Сегодня появляется все больше данных в пользу того, что этот вирус вызывает злокачественные опухоли и других органов, например легких и желудка. Но это достаточно редкие разновидности ВПЧ-ассоциированных опухолей, и тезис, согласно которому данный патогенный микроорганизм поражает главным образом половые органы человека, пока остается бесспорным.

Среди всех болезней, вызываемых ВПЧ, самая грозная — это рак шейки матки, поскольку «жатва» смертей, которую он собирает, на порядок выше совокупной смертности по причине всех остальных ВПЧ-ассоциированных злокачественных опухолевых болезней. Что же касается АГБ, то они не являются жизнеугрожающим заболеванием.

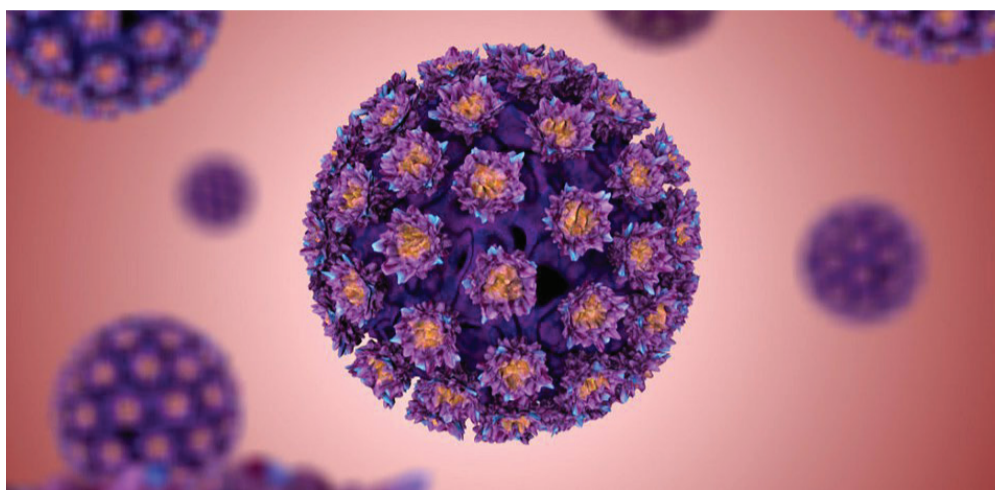
## цифры

Заражение ВПЧ чаще всего происходит при сексуальном контакте.

Среди молодых женщин 18–20 лет, только начавших половую жизнь, ВПЧ обнаруживается у **40–50 %**, а после 40 лет — у **5–10 %**

Всего же 70–80 % сексуально активного населения подвергаются этой инфекции в течение жизни [1].

В мире каждый день от РШМ умирают — и чаще всего в молодом, наиболее репродуктивном и работоспособном возрасте (25–40 лет) — около 150 женщин. А за год — примерно четверть миллиона. За последнее десятилетие смертность по этой причине в мире увеличилась в полтора раза. Ожидается, что к 2020 году заболеваемость РШМ в мире составит 740 тыс. случаев, к 2050-му этот показатель достигнет 1 млн [2].



В нашей стране РШМ занимает по распространенности 8-е место среди всех злокачественных опухолей. Однако в структуре онкологических заболеваний среди женщин в возрасте до 45 лет он перемещается уже на второе место. И выходит на первое место как причина смерти от онкологических заболеваний среди женщин 30–35 лет.

В России на учете находятся более 200 тыс. пациентов с ВПЧ-ассоциированными злокачественными новообразованиями. В 2017 году у нас в стране было впервые выявлено около 23 тыс. случаев таких заболеваний. Среди этих 23 тыс. около 20 тыс. приходится на РШМ, а остальные 3 тысячи — в целом на злокачественные опухоли аногенитальной, орофарингеальной областей, а также более редкие новообразования [3].

## МЕДЛЕННЫЙ, НО НЕУКЛОННЫЙ РОСТ

И с 2002 года, не пропуская буквально ни одного года, идет медленный, но неуклонный прирост этих грозных цифр. Каждый год умирают около 8,5 тыс., а каждый день — около 16 россиянок. 32 % первичных диагнозов РШМ ставятся уже на 3–4-й стадиях. При постановке диагноза на 1-й стадии спасти удастся 9 из 10 женщин, на 2-й — только 6 из 10. На 3–4-й стадиях погибают все пациентки с этой опухолью [1].

Озабоченность российских онкогинекологов вызывает особенно быстрый рост заболеваемости среди россиянок в возрасте 15–29 лет, а также то, что инфицированность российских женщин самыми онкогенными типами ВПЧ на фоне всех остальных типов составляет 12–40 % и этот показатель намного выше, чем в европейских странах.

Для развитых стран мира подобный рост заболеваемости и смертности от РШМ — это уже давно уникальная ситуация. Характерной она пока остается только, например, для ЮАР и других африканских государств. В большинстве же развитых стран оба эти показателя стабилизировались. А в некоторых заболеваемость и смертность от РШМ уже снижаются. Тем не менее во всех цивилизованных странах, как и в нашей, РШМ по своей медико-социальной значимости стоит в первом ряду гинекологических патологий [4].

К сожалению, пока достигнут лишь небольшой прогресс как в создании лекарств против ВПЧ, так и в ранней диагностике РШМ, в том числе с помощью генетических онкомаркеров. Что же касается лечения РШМ на распространенных стадиях, то здесь определенный прогресс наметился, но все же это отнюдь не прорыв.

Например, кроме химиотерапии при РШМ с метастазами уже используются ингибиторы ангиогенеза, в частности бевацизумаб, а также иммуноонкологические препараты. И уже в начале 2019 года Минздрав РФ внес ряд новых показаний в инструкцию по применению пембролизумаба — препарата для иммунотерапии, ингибитора иммунной контрольной точки PD-1. В числе опухолевых болезней, при которых отныне пембролизумаб может применяться для лечения российских пациенток, указан и рак шейки матки. И все же РШМ в целом еще остается крайне тяжелой в лечении опухолью с трагическим прогнозом для большинства пациенток.

## НАИБОЛЕЕ ДЕЙСТВЕННЫЙ МЕТОД

На сегодняшний день вакцинопрофилактика папилломавирусной инфекции остается пока наиболее действенным методом борьбы с РШМ. Прогресс на этом направлении за уходящее десятилетие был воистину впечатляющим! И главное то, что несколько стран (Финляндия, Австралия, США), уже давно осуществляющих

широкомасштабную иммунизацию против ВПЧ, сообщили о снижении заболеваемости не только аногенитальными кондиломами, но и РШМ.

Это доказывает, что самым правильным путем идут те государства, которые все активнее внедряют среди своего населения, и прежде всего молодежи, бесплатную ВПЧ-вакцинацию, включенную в национальные календари прививок. Сегодня такая вакцинация доступна более чем в 130 странах мира. В 86 странах она входит в национальные программы иммунизации, в 20 из них уже реализуются гендерно-нейтральные программы (вакцинируют и мальчиков, и девочек) [5].

В России же ВПЧ-вакцинопрофилактика не включена в национальный календарь прививок. И охват населения подобными профилактическими мероприятиями остается недопустимо низким для великой мировой державы с развитым здравоохранением. В этом и заключается причина того, что в нашей стране заболеваемость РШМ, как и обусловленная им смертность, среди женщин до 45 лет продолжают расти.

## цифры

В 2002 году заболеваемость РШМ составляла на 100 тыс. населения **16,1 случая**, а в 2017 году — **21,9 случая**

Страной, где достигнуты наилучшие результаты в борьбе с РШМ, считается Австралия. Еще в 1991 году здесь была запущена массовая программа цитологического скрининга для выявления рака шейки матки с использованием Пап-тестов. В продолжение этого проекта в 2007 году австралийское правительство инициировало программу бесплатной вакцинации девочек 12–13 лет. В 2013 году к этой программе



были подключены и мальчики. Кстати, сегодня в этой и других странах-лидерах по ВИЧ-иммунопрофилактике прививки делают с 9 лет [5].

Уже к началу 2010 годов удалось добиться практически поголовного охвата прививками австралийских юношей и девушек. К концу 2018 года уровень инфицирования ВПЧ среди женщин в возрасте от 18 до 24 лет снизился в 22 раза — с 22,7 до 1,1 %, заболеваемость аногенитальными кондиломами — на 90 %, а раком шейки матки — почти на 50 %. Сегодня заболеваемость РШМ в Австралии составляет 7 случаев на 100 тыс. населения, что примерно в 2 раза ниже показателей большинства западных стран (около 15 случаев) и в 3 раза ниже, чем в России [5].

Согласно исследованию, опубликованному Советом по борьбе с раком Австралии в журнале *Lancet Public Health* в октябре 2018 г., к 2020 году заболеваемость РШМ составит 6 случаев на 100 тыс. населения, а к 2028 году — менее 4 случаев. В результате в Австралии эта опухоль станет настолько редким заболеванием, что будет считаться побежденной и перестанет быть проблемой здравоохранения в стране [5].

### ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПРОТИВ ВПЧ В РОССИИ

По состоянию на конец 2018 года вакцинация против ВПЧ за счет региональных бюджетов проводилась в 30 областях РФ. Однако только в 10 из них эти меры были включены в региональные календари прививок. Наилучшие результаты в плане снижения заболеваемости АГБ пока получены в Московской области (МО). Здесь с 2007 года были вакцинированы 22 тыс. девочек [6].

Но и в остальных регионах России также удалось добиться снижения заболеваемости такими борродавками, что является первичным показателем эффективности вакцинации. Недавние данные Росстата показали, что заболеваемость АГБ выросла в регионах, где вакцинация еще не началась, и сократилась там, где она уже идет [6].

По итогам 2018 года Подмосковье уступило Санкт-Петербургу пальму первенства по охвату иммунизацией (21,9 тыс. и 22,1 тыс. прививок за все годы вакцинации соответственно). Кстати, три последующих места пока занимают Москва, Сахалинская область и Новосибирск (7,7; 6,9; 5,3 тыс. прививок). И все же именно МО по-прежнему лидирует не только по эффективности вакцинации в плане снижения заболеваемости аногенитальными кондиломами, но и по объему, да и значимости тех научно-медицинских данных, которые были получены в ходе этой профилактической работы [6].

Именно в МО впервые в России был создан регистр вакцинированных. В Подмосковье же прошло и самое крупное в России исследование безопасности таких вакцин. Точнее говоря — наблюдение за течением беременностей, их исходами и состоянием здоровья детей, рожденных вакцинированными женщинами. Всего наблюдалось 4 тыс. беременностей после квадрилигентной и 3,1 тыс. — после бивалентной вакцины. Не было зафиксировано ни одного случая осложнений беременности или расстройств у новорожденных, где причиной бы считалась вакцинация [6].

Также изучалась корреляция между заболеваемостью аногенитальными кондиломами и уровнем охвата вакцинацией. Отрицательная корреляция (чем выше охват, тем ниже заболеваемость) здесь оказалась очень выраженной. Например, в Наро-Фоминском районе, где было привито свыше 80 % девочек, заболеваемость упала в 2 с лишним раза. Зато в Коломенском

районе, где охват составил лишь 30 %, заболеваемость сократилась всего на 26 % [6].

Таким образом, получается, что даже в МО, регионе-лидере по охвату прививками, не удалось провести их поголовно у всех девочек и мальчиков. И эти мероприятия пока коснулись только части, но не всех районов МО. Поэтому, по мнению российских экспертов, необходимо как можно скорее включить такие прививки в национальный календарь.

В феврале 2019 года в Москве прошел круглый стол, в котором участвовали ведущие медицинские специалисты, в том числе академики РАН А.Д. Каприн, Л.С. Намазова-Баранова, член-корреспондент РАН И.С. Стилиди, известные политики и руководящие работники Минздрава России. Участники этого мероприятия приняли резолюцию, согласно которой в Минздрав РФ будет представлено экспертное заключение о целесообразности использования массовой вакцинации женского и мужского населения в возрасте 12–13 лет как инструмента для снижения заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний. Фактически это означает предложение включить ВПЧ-иммунопрофилактику в национальный календарь профилактических прививок.

### СКРИНИНГ ОРГАНИЗОВАННЫЙ И ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЙ

Помимо прививок есть и другой способ борьбы с РШМ — это скрининг РШМ, нацеленный прежде всего на выявление ранних стадий заболевания.

В 2014 году эксперты ВОЗ обозначили ключевую стратегию профилактики и контроля РШМ [5]. Первичная профилактика заключается в вакцинации против ВПЧ-инфекции девочек и мальчиков 9–13 лет, вторичная — в поголовном цервикальном скрининге женщин старше 30 лет. Популяционный и целенаправленный скрининг во всем мире считается самым действенным методом ранней диагностики предраковых заболеваний и РШМ.

Эффективность такого скрининга достигается за счет активного привлечения женщин, не проходивших обследование. Скрининг предрака и РШМ может быть организованным и оппортунистическим.

Организованный скрининг более эффективен и экономичен, поскольку разрабатывается на государственном уровне, осуществляется по утвержденной общенациональной программе и позволяет широко охватить население. Именно в результате такого скрининга, впервые начатого в Канаде в 1949 году, а затем продолженного в целом ряде западных стран, к началу XXI века удалось добиться снижения смертности от РШМ на 20–80 % [7]. Однако затем этот ресурс исчерпал себя. Смертность по причине РШМ в западных странах стабилизировалась. И новый импульс этой борьбе придала только массовая вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний [7].

Оппортунистический скрининг — обследование женщин, пришедших на прием к гинекологу, — имеет низкую эффективность. К сожалению, в России сейчас проводятся именно такие обследования, тогда как организованный скрининг РШМ в нашей стране отсутствует, поскольку приказ Минздрава (№ 36 от 03.02.2015) о необходимости диспансеризации женщин с обязательным Пап-тестированием администрируется недостаточно, и итоги здесь еще далеки от желаемых [7].

*Список литературы находится в редакции*  
**Александр Рылов**

## Обзор изменений в Порядке оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология»

С 1 мая 2019 года вступают в силу нововведения, изложенные в приказе Минздрава России от 05.02.2019 № 48н «О внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю "онкология", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 915н». Приводим обзор основных новелл.

### Изменения в основном тексте

- В п. 10 Порядка указано, что первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается не только врачом-онкологом, как это было в прежней редакции, но и иными врачами-специалистами. Кроме того, внесено дополнение, что такая помощь оказывается в центре амбулаторной онкологической помощи, в поликлиническом отделении онкологического диспансера — наряду с первичным онкологическим кабинетом, первичным онкологическим отделением, указанными в ранней редакции.
- В нормы Порядка (например, п. 12, 15.1, 17, 20, 22, 24) наряду с первичным онкологическим кабинетом, первичным онкологическим отделением вводится дополнительно понятие «центр амбулаторной онкологической помощи».
- В п. 14 Порядка, касающемся срока начала оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медпомощь больным с онкологическими заболеваниями, указано, что такой срок не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патолого-анатомических исследований в амбулаторных условиях). А не 10 и 15 дней соответственно, как это было в предыдущей редакции.

### Изменения в приложениях

Порядок дополняется тремя приложениями:

- Приложение 6.1. Правила организации деятельности центра амбулаторной онкологической помощи.
- Приложение 6.2. Рекомендуемые штатные нормативы центра амбулаторной онкологической помощи.
- Приложение 6.3. Стандарт оснащения центра амбулаторной онкологической помощи.

Так, в приложении 6.1 определен статус центра амбулаторной онкологической помощи, который создается как структурное подразделение медицинской организации для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара. Его рекомендуется создавать при численности обслуживаемого населения не менее 50 000 человек.

В медицинской организации при этом должны быть:

- рентгеновское отделение или кабинет;
- эндоскопическое отделение или кабинет;
- отделение (кабинет) ультразвуковой диагностики;
- отделение (кабинет) функциональной диагностики;
- клинико-диагностическая лаборатория.

Также должна иметься возможность консультации у врачей по профилям «акушерство и гинекология», «гастроэнтерология», «дерматовенерология», «кардиология», «колопроктология», «медицинская реабилитация», «неврология», «оториноларингология», «паллиативная медицинская помощь», «пульмонология», «терапия», «урология», «хирургия», «эндокринология».

Кроме того, определены требования к заведующему центром и к врачу-онкологу, даны рекомендации по структуре, численности и оснащению центра. Указан перечень функций центра амбулаторной онкологической помощи.

Установлено, что для обеспечения своей деятельности центр использует возможности лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений медицинской организации, на базе которой он создан.

В приложении 6.2 указаны рекомендуемые штатные нормативы центра амбулаторной онкологической помощи:

- заведующий — врач-онколог — 1 на отделение;
- врач-онколог — 1 на 25 000 человек;
- врач-онколог — 1 на 20 пациенто-мест;
- медицинская сестра — 1 на 25 000 человек;
- медицинская сестра палатная — 1 на 10 пациенто-мест;
- медицинская сестра процедурной — 1 на 15 пациенто-мест.

В приложении 6.3 указаны:

- стандарт оснащения кабинета для приема больных центра амбулаторной онкологической помощи;
- стандарт оснащения дневного стационара центра амбулаторной онкологической помощи.

**Карина Рябинина**

# Скрининг рака легкого подвергся критике

До 2000-х годов попытки выработать программу скрининга рака легкого (РЛ) оканчивались неудачно. Прогресс был достигнут в рандомизированном исследовании NLST (США, 2002–2009 гг.), показавшем, что проведение ежегодной низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) снижает смертность от РЛ среди лиц из группы повышенного риска. Эффект реализовывался за счет раннего выявления опухолевых узлов. С тех пор скрининговые программы на основе НДКТ стали применяться все шире.

Данный метод раннего выявления РЛ недавно подвергся критике в статье J. Nuo и соавт., опубликованной 14 января 2019 г. в JAMA Internal Medicine и в тот же день подхваченной многими медицинскими порталами. Авторы проанализировали данные американских компаний страховой медицины, касающиеся поиска онкопатологии легких с применением НДКТ. Когорта включала почти 175 тысяч человек, которым понадобились инвазивные исследования после выявления на НДКТ подозрительных образований.

Оказалось, что в изучаемой когорте число осложнений от инвазивных диагностических исследований было гораздо выше, чем в NLST (в старшей возрастной группе — до 23,8 % против 8,5 %). Кроме того, авторы подчеркивают высокую стоимость дополнительно лечения при этих инцидентах — в среднем

от 6000 до почти 57 000 долларов (при относительно легких и при тяжелых осложнениях). Профессор Y.-C.T. Shih (Ши), экономист по специальности, будучи, по существу, главным автором исследования, в пресс-релизе на выход статьи (сайт medicalxpress.com) была довольно категорична в своей интерпретации полученных данных. В качестве основы неблагоприятной статистики она указала на большой процент ложноположительных результатов при НДКТ легких. Но здесь следует вспомнить, что в итоговых публикациях по NLST эта проблема диагностики РЛ отнюдь не замалчивалась, а рассматривалась как вполне преодолимая (Pinsky P.F., 2011).

Для подкрепления своего скепсиса профессор Ши выдвинула положение о том, что результаты научных исследований должны с большой осторожностью переноситься в широ-

кую практику. Ведь та же программа NLST осуществлялась в ведущих американских клиниках. А как методика покажет себя в «реальном мире» (по выражению Ши), то есть в «полевых» условиях страховой медицины? Частота осложнений от инвазивных процедур оказалась выше в этих условиях, чем ожидалось. Логично было бы заключить, что дело в квалификации пульмонологов, эндоскопистов, хирургов на местах и что эту квалификацию следует повышать. Но в рассматриваемой статье нет и намека на этот естественный вывод, а ставится под вопрос (правда, в завуалированной форме) целесообразность скрининга с применением НДКТ.

Авторы затрагивают еще одну не до конца разработанную сферу, а именно — как правильно осуществлять принцип информированного согласия. Если следовать их цепи рас-

суждений, то врач должен сообщать пациенту примерно следующее: «По последним данным ученых, серьезные осложнения от скрининга на опухоли легких бывают по меньшей мере у каждого пятого, что может привести к дополнительным расходам в несколько десятков тысяч долларов». Кто пойдет на скрининг после получения такой информации? Госпожа Ши сетует, что клиницисты в массе своей стараются не проводить такого обсуждения на приемах.

В рассматриваемой статье предпринята попытка повлиять на медицинскую общественность с применением не всегда логичной аргументации, которая, тем не менее, отличается напористостью и медийной эффективностью. Хочется надеяться, что американские врачи не станут спешно сворачивать НДКТ.

А. А. Пархоменко, к. м. н.



Николай Владимирович  
ЖУКОВ

## Ложка меда в бочке дегтя...

Мне как главному редактору газеты приятно видеть, что наши авторы имеют свою четко очерченную позицию, даже если она не совпадает с моей собственной. И если это мнение не противоречит принципам газеты, то оно всегда будет опубликовано. Но иногда мнение не совпадает настолько, что не могу удержаться от комментариев.

Чем старше я становлюсь, тем больше понимаю, что мой шанс на собственной шкуре опробовать все те замечательные методы, которые мы так активно рекомендуем нашим больным, не столь уж и мал. И может настать момент, когда мне придется взвешивать «за» и «против» не для абстрактного пациента, а для себя. При таком взгляде многие «несущественные» вещи, лежащие на пути к однозначному благу больного в понимании врача, начинают играть совсем другими красками. И приходит понимание, что любой метод может и должен оцениваться комплексно: как со стороны выигрыша, так и в отношении того, чем придется за этот выигрыш заплатить.

Да, НДКТ в цитируемом исследовании показала относительное снижение смертности от рака легкого примерно на 20 %. Более того, не так давно озвучены результаты второго большого исследования NELSON, показавшего даже больший по магниту выигрыш. Однако, когда речь заходит о себе, любимом, возникает вопрос: а смогу ли я получить такой же выигрыш от использования этой методики? Да и насколько велик этот выигрыш? С учетом того, что я хоть и бросил курить 4 года назад, но, увы, уже накурив себе на потенциальную возможность скрининга, имею полное право задать этот вопрос. И, увы, после анализа доступной информации с такой точки зрения — точки зрения объекта скрининга — ответ о безусловной пользе методики уже не выглядит столь однозначным.

Для того чтобы проиллюстрировать свое мнение, хочу отправить всех на страничку специально разработанной программы, определяющей выигрыш от скрининга и его «цену» для скринируемого (<https://shouldiscreen.com/English/lung-cancer-risk-calculator>). Данная программа основывается на результатах того самого исследования, доказавшего выигрыш в отношении снижения смертности от рака легкого за счет проведения НДКТ, то есть в той самой «идеальной» ситуации, которая потом оказалась плохо воспроизводима в обычной практике.

Так вот, введя свои данные на момент, когда мне исполнится 55 (в более раннем возрасте скрининг не рекомендован, так как лица моложе 55 лет не включались в исследование и его данные не могут быть перенесены на эту популяцию), я получаю не очень здорового мужчину с ХОБЛ, ожирением I степени (если не похую к тому времени), накурившего 30 «пачко-лет», с законченным высшим образованием, без семейной истории рака легкого и собственного онкологического анамнеза, бросившего курить за 10 лет до принятия решения о скрининге.

Что же я получу и что потеряю от проведения скрининга, если ко мне будут применимы идеальные условия исследования? Из тысячи таких, как я, в ближайшие 4 года четверо заболеют и умрут от рака легких. Скрининг позволит предотвратить одну из этих смертей (т. е. трое умрут все равно, несмотря на скрининг и последующее лечение). Чем же за это придется заплатить? У 365 из 1000 таких, как я, будут выявлены очаговые образования в легких, которые не являются раком. У 18 из них в этих идеальных условиях клинического исследования ложноположительный результат скрининга приведет к необходимости инвазивной диагностики, которая закончится «большими» осложнениями у 3. При этом 1 из каждых 10 выявленных раков будет «несмертельным», т. е. без скрининга человек бы умер от других причин раньше, чем от рака легкого, не зная о том, что у него есть опухоль. А в ситуации скрининга он не просто узнает о том, что у него есть опухоль, он получает по ее поводу лечение (скорее всего, хирургическое). И живет до смерти от другой причины, но уже без легкого или его доли. Согласитесь, не очень приятная перспектива, если речь идет о вас лично, — получить лобэктомии или пульмонэктомию просто так. За «любознательность». И, как свидетельствуют дальнейшие исследования, на одну предотвращенную за счет НДКТ смерть от рака легкого приходится 1,38 случая выявления и лечения вот таких несмертельных раков. Нужно ли предупреждать человека о том, что он может даром лишиться легкого с такой же (точнее, даже большей) вероятностью, что и сохранить свою жизнь за счет какой-либо манипуляции? Мне кажется, что да. Во всяком случае, я бы этого хотел для себя.

Но напоминаю, что речь шла об «идеальных» условиях. В реальной ситуации «загнивающего» западного здравоохранения все оказалось еще менее радужным, о чем прекрасно написано в заметке д-ра Пархоменко. А значит, в «их» реальной клинической практике шанс конкретного человека (такого, как я) оказаться на больничной койке в результате осложнения инвазивной манипуляции, которая не принесет лично мне никакой пользы (она принесет пользу соседу, которого спасет от рака легкого, но не мне), становится значительно выше. Да, она, конечно, теоретически может принести пользу и мне, но мой шанс на это — 1 из 1000 (см. выше), а шанс на серьезное осложнение уже даже не 3 из 1000, а 9 из 1000 (согласно данным о росте частоты осложнений с 8 % в рамках исследования до 24 % в реальной клинической практике, т. е. в 3 раза, приведенным д-ром Пархоменко). Стоит ли об этом

меня информировать? Мне кажется, что да... Очень даже — да. Плюс еще риск получить не просто ненужное осложнение, а пульмонэктомию «просто так»: ведь, напомним, я бывший курильщик с ожирением и ХОБЛ, а значит, мой шанс преждевременно покинуть этот мир от сердечно-сосудистых осложнений достаточно велик и без всякого рака.

Ну, и еще одна бочка дегтя к ложечке меда... Все эти неидеальные условия, о которых мы рассуждаем на основании исследования, критикуемого доктором Пархоменко, — это «их» неидеальные условия. А что же будет, когда мы перенесем это на нашу родную землю? С нашей диагностикой, законодательством и правоприменительной практикой (когда врачу проще пойти на инвазивное вмешательство по поводу сомнительного очага, чем потом быть обвиненным в том, что из-за его бездействия «метастаза пошла по всему телу»). И с нашей средней продолжительностью жизни мужского населения, от которой напрямую зависит, сколько людей реально доживут до клинически значимых проявлений рака легкого прежде смерти от других причин.

Так что на вопрос д-ра Пархоменко: «Кто пойдет на скрининг после получения такой информации?» — я, пожалуй, отвечу: те, кто сочтут более убедительными аргументы «за», чем аргументы «против». Думаю, что их будет немало, но вот «осчастлививать насильно» я точно не буду, так как не хотел бы этого и для себя. Поверьте, за свою карьеру я видел немало врачей-онкологов, которые очень по-новому взглянули на «незначимые» факторы и риски наших замечательных диагностических и лечебных методик, оказавшись по другую сторону барьера. Признаюсь, не всегда был согласен с их выбором и, скорее всего, в такой ситуации поступил бы по-другому, но все же это был выбор информированного человека. Так почему же я должен отказывать в этом праве своим пациентам? Потому что когда-нибудь ситуация станет лучше (все научатся правильно интерпретировать КТ, возрастет до «идеального» мастерство людей, выполняющих инвазивную диагностику по результатам КТ, и т. д.), а сейчас надо бы потерпеть? Это здорово на популяционном уровне. Но для конкретного пациента время принятия решения уже наступило здесь и сейчас, и диагностику ему будут проводить те, кто есть. Когда наступит светлое завтра и мы окажемся в «прекрасном российском здравоохранении будущего», это будет уже вопрос к завтрашним пациентам.

Список литературы находится в редакции

# Химиотерапия остается мощным оружием в борьбе против рака

На X съезде Ассоциации онкологов России (Нижний Новгород, 18–19 апреля 2019 г.) состоялся сателлитный симпозиум, организованный компанией «Верофарм». Была заявлена, казалось бы, узкоспециальная тема для обсуждения: «Где сейчас место химиотерапии в лечении колоректального рака и немелкоклеточного рака легкого?» Однако поставленный вопрос неизбежно требовал рассмотрения глобальных тенденций в онкологии, в числе которых — бурное развитие новых методик системного лечения. Кроме того, на повестке дня реализация федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями на 2018–2024 годы». Связанные с ним финансовые вложения колоссальны, но не безграничны. Как разумно распорядиться ими для максимальной помощи больным с конкретными видами опухолей?

Роли химиотерапии сегодня были посвящены доклады таких известных специалистов в области химиотерапии онкологических заболеваний, как С.А. Тюляндин, А.А. Трякин, Н.В. Жуков и Ф.В. Моисеенко.

## ХИМИОТЕРАПИЯ НЕ ТОЛЬКО СПАСАЕТ, НО ИНОГДА САМА НУЖДАЕТСЯ В ПОДДЕРЖКЕ

В своем выступлении профессор С.А. Тюляндин представил обзор фундаментальных аспектов роли химиотерапии и счел необходимым напомнить, что ХТ нацелена против синтеза, удвоения и репарации ДНК опухолевой клетки. ХТ помогла и помогает миллионам пациентов во всем мире. Но роль данного метода в последние годы принижается. Все чаще выдвигается тезис: зачем нам ХТ с ее побочными эффектами, если все большее распространение получают таргетная, иммуно- и гормонотерапия? Ведь эти недавно появившиеся направления с самого начала позиционировались как селективные и щадящие. Однако на самом деле базовый принцип применения разных методов противоопухолевого лечения — не «вместо», а «совместно».

К основным свойствам злокачественных опухолей относится изменчивость, которая ведет к исключительной приспособляемости с формированием резистентности. Именно поэтому монотерапия в онкологии применяется весьма редко, преобладают же сочетания препаратов. Этот принцип был актуален в эпоху, когда ХТ была единственным вариантом системного лечения в онкологии, но сохраняет значимость и сегодня, с приходом новых вариантов лечения. Мутационная активность и терапевтический отбор — вот главные процессы противодействия опухоли нашим попыткам обуздать ее рост.

Другая сторона изменчивости заключается в значительной вариабельности опухолей, казалось бы, исходящих из одних и тех же клеток, от большого к большому. Неудивительно, что конкретные гормональные рецепторы и конкретные антигены встречаются далеко не всегда. Неудивительно и то, что сегодня не существует монотерапии, которое помогло бы всем пациентам с определенным типом опухоли. Зачастую больные с молекулами-мишенями составляют меньшинство и их приходится разыскивать в общей когорте. Например, лишь в 10–30 % случаев солидных опухолей обнаруживаются контрольные точки иммунного ответа, доступные воздействию веществ-ингибиторов. При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) только у 3–10 % пациентов выявляются молекулярные маркеры, предсказывающие эффективность таргетной терапии (EGFR, ALK, ROS1).

Кроме того, эффект любого типа системной терапии в онкологии зависит от многих сопут-

ствующих факторов. Так, на результативности иммунотерапии сказываются мутационная нагрузка, экспрессия PD-L1, выраженность лимфоцитарной инфильтрации опухоли.

Сегодня невысокую избирательность действия ХТ следует считать ее положительным свойством, которое восполняет пробелы других видов лекарственной терапии.

## НЕСТАНДАРТНЫЙ ВЗГЛЯД НА ХТ КАК НА СРЕДСТВО СТИМУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

Отталкиваясь от позитивных результатов применения пембролизумаба в сочетании с ХТ при НМРЛ, профессор С.А. Тюляндин считает, что ХТ способна стимулировать иммунный ответ организма. На первый взгляд, это противоречит расхожим представлениям, которые ассоциируют ХТ с иммуносупрессией. Однако здесь мы имеем дело не только с простым суммационным эффектом при сочетании с иммунотерапией. Механизм стимуляции иммунитета на фоне ХТ может быть связан с выходом антигенов опухоли в кровоток. Тем самым активируются дендритные клетки, запускающие

в рамках той же тенденции разумной экономии А.А. Трякин убежден, что при операбельных метастазах КРР нет нужды в моноклональных антителах, которые иногда почему-то стараются предоставить как своего рода бонус.

Кстати, из исследований последних лет вырисовывается интересная картина: моноклональные антитела в сочетании с ХТ (в частности, панитумумаб + FOLFOX) при метастатическом КРР дают более выраженный эффект при левосторонней локализации первичной опухоли по сравнению с больными, у которых процесс начинался в правой половине толстой кишки (Voeckx et al. Ann Oncol, 2017).

Системная терапия колоректального рака в нашей стране наталкивается на такую чисто организационную трудность, как недостаточное число устанавливаемых внутривенных портов. Между тем анти-EGFR моноклональные антитела дают эффект только в сочетании с инфузионными режимами проведения ХТ.

**В условиях ограниченного бюджета нужно стремиться к тому, чтобы любой гражданин, страдающий злокачественной опухолью, гарантированно бы получал одинаковый и оптимальный объем профессиональной помощи.**

последующие иммунные процессы. Есть данные, что именно так происходит при использовании винкакалоидов, цисплатина, метотрексата и других препаратов. Существуют, по-видимому, и другие механизмы стимуляции иммунитета химиопрепаратами. Например, паклитаксел способствует проникновению иммунных клеток в злокачественную опухоль.

## КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК: РАЗУМНОСТЬ В РАСХОДАХ ИДЕТ РУКА ОБ РУКУ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ

К нестандартным (но на самом деле стандартным, но «непопулярным») подходам призвал в своем выступлении и д. м. н. А.А. Трякин — применительно к ХТ колоректального рака (КРР). Отталкиваясь от исследований, опубликованных ASCO в 2017 г., он считает, что адьювантная ХТ, состоящая из четырех циклов XELOX, не уступает восьми аналогичным циклам в отношении общей выживаемости больных КРР, особенно со стадией T1-3N1. С меньшим числом циклов ХТ мы сможем охватить современным лечением больше пациентов при ограниченности средств, выделяемых ОМС.

## ЭВОЛЮЦИЯ ХТ ПРИ НМРЛ: ОТ ТОКСИЧНОЙ МОНОТЕРАПИИ К РАФИНИРОВАННЫМ ДУПЛЕТАМ

В своем докладе д. м. н. Ф.В. Моисеенко сделал экскурс в историю химиотерапии при НМРЛ, которая берет начало с монотерапии токсичными дозами цитостатиков в 1960 гг. В последующем химиолечение данной разновидности рака претерпело три кардинальных изменения: в 1970-х в практику вошла поли-ХТ, в начале 1980-х распространение получили схемы, включавшие цисплатин или карбоплатин, а с середины 1990-х в этих схемах произошла замена платиновых препаратов на новые, улучшенные средства.

Да, в настоящее время стандарты лечения НМРЛ все чаще предусматривают начало лечения с таргетных препаратов или иммунотерапии. Однако, к сожалению, мишени для этих видов лечения есть не у всех больных, а эффект их у многих пациентов «конечен», т.е. рано или поздно наступает резистентность, требующая альтернативного лечения. Каким и является химиотерапия — рано или поздно до нее «доходят» большинство больных НМРЛ.

## ПРАВИЛЬНО РАССТАВЛЯТЬ ПРИОРИТЕТЫ И НЕ БОЯТЬСЯ СМОТРЕТЬ ПРАВДЕ В ГЛАЗА

Выступление д. м. н. Н.В. Жукова («Пирамида потребностей в онкологии. Как не прогулять триллион?») было очень насыщенным. Были расставлены многие точки над «i», но в то же время показаны сложность проблематики и суть текущих организационных и экономических вызовов, с которыми имеет дело здравоохранение сегодня.

По мнению Н.В. Жукова, общая ситуация в здравоохранении характеризуется обилием противоречий. Так, доля ВВП, выделяемая на здравоохранение в РФ, до недавних пор была в несколько раз меньше, чем, например, в Евросоюзе. Сейчас на перспективу выделены большие деньги, но есть подозрение, что они больше будут вкладываться в здания и в оборудование, в различные программы ранней диагностики и скрининга (к сожалению, не всегда имеющие доказанную эффективность), чем, например, в современные лекарства. Как ни печально, даже с текущим увеличением финансирования денег на выполнение международно признанных протоколов, скорее всего, не хватит.

В условиях ограниченного бюджета (а эти условия существуют в любой стране) мы должны стремиться к тому, чтобы любой гражданин, страдающий злокачественной опухолью, гарантированно бы получал одинаковый и оптимальный объем профессиональной помощи. Да, возможно, мы не сможем обеспечить максимум, но оптимум для всех гораздо лучше, чем максимум для единиц и минимум для большинства.

Несмотря на всю серьезность обрисованной Н.В. Жуковым ситуации, его доклад не дает оснований для тотального пессимизма — скорее он дал аудитории встряску, возможность честно и системно посмотреть на сложившееся положение.

## ВЫВОД О РОЛИ ХТ В ПРЕДСТОЯЩИЕ ГОДЫ

Докладчики на симпозиуме были единодушны в том, что ХТ сегодня находит широкое применение в лечении злокачественных солидных опухолей — от неoadьювантных схем при радикальном комбинированном лечении до паллиативных мероприятий при диссеминированном метастатическом процессе. По прогнозу профессора С.А. Тюляндина, ХТ непременно продолжит служить нам в обозримом будущем.

А. А. Пархоменко, к. м. н.

VERCPV190509 от 07.06.19

# Меланома: новое в диагностике и лечении

В лечении меланомы происходит бурное развитие: появившийся в последнее десятилетие арсенал таргетных и иммуноонкологических препаратов оставляет далеко позади эру интерферона. Хотя прежде всего это касается диссеминированного процесса, новые терапевтические опции уже меняют и подходы к лечению ранних стадий меланомы, и даже саму систему стадирования. Изменения во взглядах на это заболевание представил на конференции RUSSCO «Меланома», прошедшей 25 января 2019 года в Москве, к.м.н. Даниил Львович Строяковский.

## НОВОЕ ИЗДАНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ TNM/AJCC

Одним из ключевых событий 2018 года стало изменение системы стадирования меланомы. Новое, 8-е, издание [1] основано на базе данных AJCC (American Joint Committee on Cancer — Американский объединенный комитет по раку), включившей в себя данные более 46 000 больных меланомой I–III стадии (учет велся с 1998 года в 10 научных медицинских центрах). В нем появляется новая подгруппа III стадии меланомы — IIID, к которой относят опухоли T4bN3a/b/cM0 (опухоли более 4 мм толщиной с наличием изъязвления и одновременно поражением > 4 регионарных лимфатических узлов или с > 2 пораженными регионарными лимфатическими узлами в сочетании с наличием транзитных, сателлитных или микросателлитных отсеков; без отдаленных метастазов). Также изменились и критерии для стадий IIIA–IIIC: так, по 7-й классификации меланомы T4aN1a относились к стадии IIIA, а по 8-й — к IIIC.

В обновленной классификации наиболее прогностически значимой характеристикой признается толщина опухоли, коррелирующая с шансами на гематогенное метастазирование, а не вовлечение регионарных лимфатических узлов. Такой подход позволяет провести более точную стратификацию риска. Так, например, по 7-й классификации 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость для пациентов IIIA стадии была 78 %, а по 8-й классификации она возросла до 93 %. Аналогично для стадий IIIB и IIIC этот показатель изменился с 59 % до 83 % и с 40 % до 69 % соответственно. И это стало возможным именно благодаря выделению из них неблагоприятной подгруппы пациентов, которые теперь относятся к стадии IIID, где 5-летняя болезнь-специфическая выживаемость составляет всего 32 %.

Из других новшеств 8-й классификации TNM/AJCC стоит выделить пересмотр категорий T и N. В новой редакции T0 может быть установлена только при отсутствии выявленной первичной опухоли, а Tх — при невозможности оценки толщины выявленной первичной опухоли (например, после удаления кюреткой или в случае регрессии меланомы). Толщина первичной опухоли рассчитывается с точностью до десятых долей миллиметра, а не до сотых, как было ранее. Для классификации тонких меланом стадии T1 более не используется митотический индекс; в категорию T1b относят опухоли менее 0,8 мм толщиной по Бреслоу с изъязвлением, а также 0,8–1,0 мм толщиной независимо от наличия изъязвления. Транзитные, сателлитные и микросателлитные метастазы категоризируются как N1c, N2c или N3c — в зависимости от количества вовлеченных в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов, независимо от их размера или удаленности от первичной опухоли. Кроме того, в новой классификации важную роль отводят биопсии сигнального лимфатического узла и лимфодиссекции, которые хотя сами по себе (как лечебная манипуляция) и не влияют на выживаемость, однако с появлением эффективной адъювантной терапии влияют на принятие решения о ее проведении. Согласно последней классификации, за исключением стадии T1

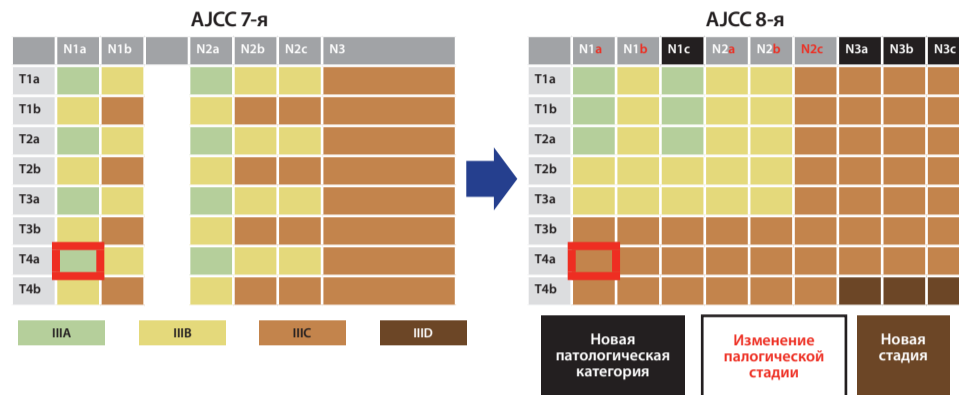


Рис. 1. Изменения в TNM/AJCC стадировании меланомы

с клинически не пораженными лимфатическими узлами, невыполнение биопсии сторожевого лимфоузла/лимфодиссекции относит пациента к категории Nx. Таким образом, в настоящее время при любой стадии, кроме T1, отсутствие клинически пораженных лимфоузлов признается недостаточным для оценки статуса лимфатических узлов как N0.

## АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ

Несмотря на хирургическое лечение, большинство пациентов с меланомой III стадии прогрессируют в течение 5 лет (68 % и 89 % для IIIB и IIIC стадий по старой классификации соответственно) [2]. Основная задача адъювантной химиотерапии — снизить риск рецидива: локального, локорегионального, прогрессии в метастатическую болезнь — и таким образом улучшить общую выживаемость (ОВ) пациентов. В 2018 году были представлены обновленные данные нескольких значимых исследований в этой области.

### CheckMate238: ниволумаб против ипилимумаба в адъювантном режиме при IIIB, IIIC, IV стадии меланомы [3].

CheckMate238 — это рандомизированное двойное слепое исследование III фазы по сравнению эффективности анти-PD-1 моноклонального антитела ниволумаба против CTLA-4 ингибитора ипилимумаба в адъювантном режиме при IIIB, IIIC, IV стадиях меланомы. В 2017 году положительные результаты безрецидивной выживаемости в группе ниволумаба послужили основанием

для одобрения Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) этого препарата для адъювантной терапии больных меланомой, имеющих поражение лимфатических узлов. В прошедшем году на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO) были представлены результаты 24-месячного наблюдения в рамках исследования.

Обновленные данные демонстрируют длительный клинический выигрыш у пациентов из группы терапии ниволумабом: 2-летняя безрецидивная выживаемость в группе ниволумаба составила 62,6 % против 50,2 % в группе ипилимумаба. Преимущество ниволумаба сохраняется во всех подгруппах пациентов (разделенных по стадии, BRAF-статусу, PD-L1 экспрессии). Так, у пациентов с радикально удаленной меланомой IV стадии 2-летняя БРВ в группе ниволумаба составила 58 % против 44,3 % в группе ипилимумаба, а в группе высокой экспрессии PD-L1 — 75,5 % против 58,4 % соответственно. При этом ниволумаб показал лучший профиль токсичности: в группе ниволумаба не было зафиксировано смертей, связанных с проводимой терапией, и всего лишь 8 % пациентов прекратили лечение из-за токсичности, в то время как в группе ипилимумаба 5 смертей были связаны с проводимым лечением и более 30 % пациентов были вынуждены завершить терапию из-за непереносимой токсичности.

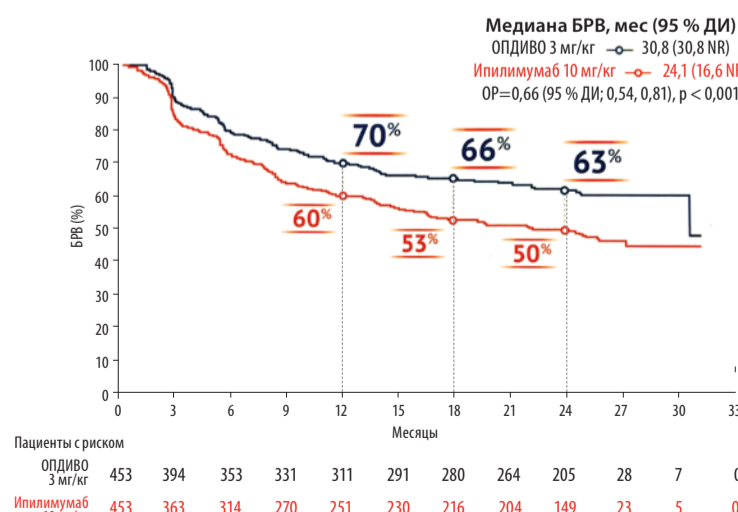


Рис. 2. CheckMate 238: 2-летняя безрецидивная выживаемость

Таким образом, есть основания полагать, что эффективность ниволумаба будет транслирована и в выигрыше по общей выживаемости — основному критерию эффективности адъювантной терапии. На настоящий момент ниволумаб — первый PD-1 ингибитор, одобренный FDA для терапии какого-либо онкологического заболевания в адъювантном режиме, и единственный, показавший преимущество в адъювантном исследовании с активным контролем.

### EORTC 1325/Keynote-054: пембролизумаб в адъювантной терапии после тотальной резекции меланомы IIIA–IIIC стадии [4]

На конгрессе American Association of Cancer Research (AACR) 2018 года были оглашены результаты исследования EORTC1325/Keynote-054, посвященного изучению эффективности еще одного анти-PD-1 моноклонального антитела — пембролизумаба.

В этом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы проводилось сравнение пембролизумаба с плацебо в адъювантной терапии больных меланомой IIIA–IIIC стадий согласно 7-му изданию классификации AJCC. Медиана наблюдения за больными составила 15 месяцев. 1-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 75,4 % в группе пембролизумаба и 61,0 % в группе плацебо, т.е. относительный риск рецидива был на 43 % ниже в группе пембролизумаба по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) = 0,57; p < 0,001). К полутора годам (18 мес.) БРВ в группе пембролизумаба составила 71,4 % против 53,2 % в контрольной группе. У пациентов с позитивным PD-L1 статусом (с экспрессией PD-L1 > 1 %) 1-летняя БРВ составила 77,1 % в группе пембролизумаба против 62,6 % в группе плацебо (снижение относительного риска прогрессирования на 46 %), похожие результаты получены и у пациентов с PD-L1-негативной меланомой (снижение риска на 53 %), что свидетельствует об отсутствии влияния статуса PD-L1 на эффективность адъювантной терапии пембролизумабом. Также не зависела эффективность адъювантной терапии и от статуса BRAF: пембролизумаб показал приблизительно одинаковую эффективность как при наличии мутации гена BRAF (18-месячная

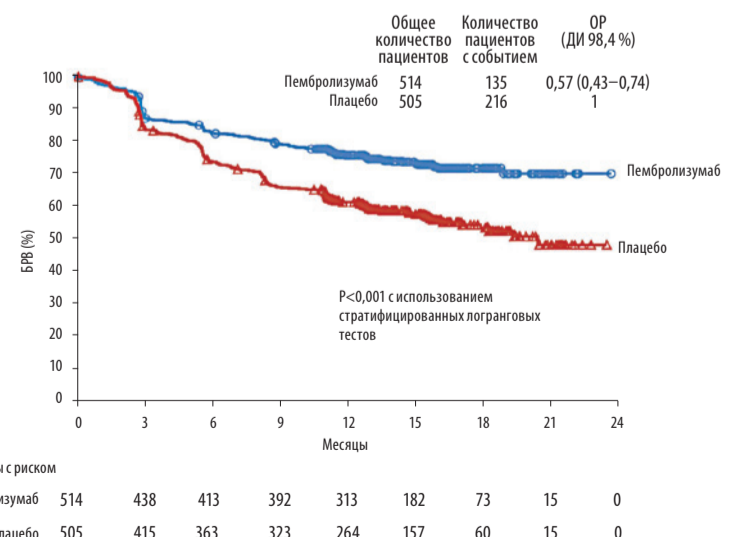


Рис. 3. EORTC 1325/Keynote-054: 12-месячная и 18-месячная безрецидивная выживаемость

БРВ 69,2 % против 52,4 %), так и при диком типе гена (18-месячная БРВ 66,7 % против 48,8 %). Ожидаемо, что увеличение стадии заболевания ухудшало показатели БРВ как в группе пембролизумаба, так и в группе плацебо, однако также ожидаемо, что одновременно с нарастанием стадии увеличивались и абсолютные различия в выживаемости между лечебной и контрольной группами, составив 13 %, 16,6 % и 21,8 % при IIIA, IIIB, IIIC стадиях соответственно.

В рамках исследования была отмечена хорошая переносимость лечения: у 37 % пациентов наблюдалось развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений (НЯ), преимущественно 1–2-й степени. Лишь у 7,1 % больных было отмечено развитие тяжелых осложнений терапии, большинство из которых разрешилось через 2 месяца после последней дозы пембролизумаба. Назначение пембролизумаба стало причиной смерти одного больного от миокардита. Доказанная в данном исследовании эффективность пембролизумаба позволила FDA в феврале 2019 года одобрить этот препарат для адъювантного лечения больных меланомой с метастазами в регионарные лимфоузлы после полной резекции, что делает его уже вторым анти-PD-1 моноклональным антителом в терапии меланомы (после ниволумаба). При наличии двух препаратов с одинаковым механизмом действия правомерно вопрос о сравнении их эффективности. Проводить прямое сравнение было бы трудно и неправильно ввиду разницы в дизайнах исследований. В них принимали участие пациенты с разными стадиями меланомы: в CheckMate 238 включали больных IIIB–IIIC и IV стадиями (при условии радикальной резекции), а в KEYNOTE-054 принимали участие больные с IIIA стадией (которые составили 15,7 % от всех пациентов) и, наоборот, не включались больные с IV стадией. Кроме того, если ниволумаб сравнивали с активным

контролем (ипилимумабом), то в KEYNOTE-054 была группа плацебо. К сожалению, в отсутствие прямых сравнений с уверенностью говорить о превосходной или равной эффективности какого-либо из этих препаратов не представляется возможным.

**COMBI-AD: дабрафениб и траметиниб в адъювантной терапии меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600E/K**

Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы COMBI-AD по оценке комбинации BRAF/MEK ингибиторов в адъювантной терапии у пациентов после полной хирургической резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600E/K в 2017 году стало для комбинации дабрафениб + траметиниб регистрационным, при этом терапии был присвоен статус «прорывной». При первичном промежуточном анализе медиана наблюдения составляла приблизительно 34 месяца, относительный риск смерти в группе адъювантной терапии был снижен на 43 % [5]. В 2018 году были получены данные 4-летнего наблюдения по этому исследованию [6], которые оказались не менее впечатляющими: 3-летняя БРВ в группе дабрафениб + траметиниб составила 59 % в сравнении с 40 % в группе плацебо, 4-летняя БРВ — 54 % против 38 % соответственно. Относительный риск рецидива оказался снижен более чем на 50 % (OR = 0,49, 95 % ДИ = 0,40–0,59). Важно, что преимущество отмечалось во всех подгруппах вне зависимости от исходных характеристик болезни: стадии как по 7-й, так и по 8-й версии классификации AJCC (OR = 0,58, 0,49 и 0,46 при стадиях IIIA, B и C по 7-й версии), числа пораженных лимфатических узлов (OR = 0,40 при 2–3 пораженных лимфатических узлах, OR = 0,53 при ≥ 4), наличия или отсутствия изъязвления в опухоли (OR = 0,53 при отсутствии изъязвления, OR = 0,45 при наличии изъязвления). Следует обратить внимание на объединенные

данные БРВ пациентов с продвинутой стадией меланомы — IIIB и IIIC по 7-й классификации AJCC. График БРВ группы плацебо, по сути, отражает биологическое течение BRAF-мутированной меланомы: обращает на себя внимание, что почти половина пациентов (49 %) сталкиваются с прогрессией заболевания уже в первый год после операции, однако с каждым последующим годом процент рецидивов все меньше: во второй год 12 %, в третий — 4 %, в четвертый — всего 1 %. Это характеризует меланому с мутацией гена BRAF как высокоагрессивный подтип заболевания, а также позволяет предположить, что если рецидив не случился в первые 2 года после операции, то вероятность прогрессии в дальнейшем невелика. БРВ пациентов из группы таргетной терапии имеет несколько другую тенденцию: в первый год, то есть на фоне лечения, с прогрессией сталкивается небольшая доля пациентов — всего 14 %, но после отмены препарата уже во 2-й год доля рецидивов возрастает до 23 %, и в 3 и 4-й год наблюдения доля прогрессирующих больных больше, чем в контрольной группе (9 % и 3 %). Такая закономерность позволяет предположить, что у ряда пациентов адъювантная таргетная терапия не приводит к излечению, а лишь откладывает рецидив, давая годы жизни без заболевания. Тем не менее промежуточный анализ данных по ОВ также выявил преимущество комбинированной таргетной терапии (абсолютные различия между кривыми ОВ составили приблизительно 9 %, что означает спасение почти каждого 10-го больного, получившего адъювантное лечение).

Таким образом, более длительный период наблюдения подтвердил выигрыш (в БРВ) от назначения комбинации BRAF/MEK ингибиторов дабрафениба и траметиниба в качестве адъювантной терапии резецированной BRAF-мутированной меланомы III стадии.

**ВОЗМОЖНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ**

Таким образом, за очень короткий срок появились и на сегодняшний день имеются сразу несколько опций для адъювантной терапии меланомы III и IV стадии после тотальной резекции. И если при диком типе BRAF единственно возможным вариантом лечения является адъювантная анти-PD-1 иммунотерапия (ипилимумаб в настоящее время вряд ли стоит рассматривать вне особых клинических ситуаций в связи с более низкой эффективностью и высокой токсичностью), то при BRAF-мутированной меланоме потенциально эффективны и могут использоваться как адъювантная таргетная терапия (дабрафениб и траметиниб), так и анти-PD-1 антитела (ниволумаб или пембролизумаб).

При этом, поскольку прямое сравнение этих лечебных опций (таргетной и иммунотерапии) в клинических исследованиях пока что не проводилось, к сожалению, на настоящий момент нет однозначных критериев выбора оптимального варианта адъювантного лечения больных с BRAF-мутированной меланомой.

Не решен и вопрос о том, как вычленили пациентов, которые получают максимальный выигрыш от назначения иммунотерапии. Станет ли потенциальным маркером «иммуночувствительности» опухоли уровень экспрессии PD-1? Ответ на эти вопросы должны дать дальнейшие клинические исследования. А пока что решение о выборе терапии больных с BRAF-мутированной меланомой остается на усмотрение врача, исходящего из переносимости лечения, доступности и удобства терапии.

Список литературы находится в редакции  
**Наталья Польшина**



**ВТОРОЙ  
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ  
ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**  
МОСКВА / 23-27 сентября / 2019

- IV Международные чтения памяти академика А.Ф. Цыба «Комбинированное лечение в онкологии: современный взгляд»
- I Съезд ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии
- Школа по обучению канцер-регистру
- Школа по радиотерапии
- Конгресс РАТРО
- Конгресс по эндоскопическим методам диагностики и лечения в онкологии, включая мастерклассы
- Конгресс по онкоурологии
- Конгресс по онкогинекологии и репродуктивной медицине
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии
- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торако-абдоминальной онкохирургии
- Конгресс по колоректальному раку
- Конгресс «Опухоли головы и шеи»
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- Конференция молодых ученых
- Конгресс «Нейроонкология»
- Конгресс «Сестринское дело в онкологической практике»
- Конгресс по онкогематологии
- Конгресс по злокачественным опухолям кожи
- Конференция по иммунотерапии
- Конференция «Карциноматоз»

Организаторы



По вопросам участия обращайтесь: **Юлия Протасова**  
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 146  
E-mail: info@forum-forlife.ru  
**www.forum-forlife.ru**



Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в научно-практической конференции, посвященной 75-летию онкологической службы Пензенской области

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ОНКОЛОГИИ**  
19 сентября 2019

В конференц-залах Пензенской областной библиотеки им. М.Ю. Лермонтова соберутся ведущие российские медицинские специалисты, чтобы поделиться информацией о современных достижениях в профилактике, диагностике и лечении онкологических заболеваний. В программе конференции ключевые подходы к диагностике и лечению опухолей мочевого пузыря, женской репродуктивной системы, головы и шеи, торако-абдоминальной локализации и др.

**Место проведения:**  
г. Пенза, пр. Строителей, 168А,  
Пензенская областная библиотека им. М.Ю. Лермонтова

**Организаторы:** ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**При поддержке:** Министерства здравоохранения Пензенской области, Ассоциации онкологов России, Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака»

**E-mail:** info@mctoday.ru. **Тел.:** +7 495-419-0299



# Роботы отступают?

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) 28 февраля 2019 года выступило с предостережением для медицинских работников и пациентов относительно использования роботизированных хирургических устройств для лечения онкологических заболеваний. Причиной выступления с подобным предостережением стали многочисленные запросы СМИ, желающих прояснить позицию FDA касательно робот-ассистированных операций в онкологии, в частности проведения таких операций при раке молочной железы.

**Руслан Тагирович  
АБДУЛЛАЕВ**

К.м.н., доцент кафедры онкологии,  
гематологии и лучевой терапии  
педиатрического факультета РНИМУ



В 2015 году Дженнифер Левитц и Джон Камп получили Пулитцеровскую премию за цикл статей в газете The Wall Street Journal, освещающих проблему процедуры морцелляции (измельчения ткани миомы с последующим извлечением из брюшной полости через лапароскопические порты) при миоме матки. После выполнения морцелляции оказывалось, что в 0,2–0,4 % случаев выявлялась не миома, а злокачественное новообразование (ЗНО) матки, что приводило к диссеминации последнего вследствие этой процедуры. Сам метод уже использовался в клинической практике более 15 лет, и о возможности диссеминации рака было тоже известно, но о подобной вероятности врачи пациенткам не сообщали. Молчало и FDA, которому до этого не было дела, пока...

В декабре 2013 года на первой полосе The Wall Street Journal вышла статья, рассказывающая о том, что врачу Эми Рид в Бостоне была выполнена операция по поводу миомы матки, однако последующее гистологическое исследование выявило у нее лейомиосаркому. Опухоль была удалена с помощью морцелляции, что означало заведомую диссеминацию процесса, которая в итоге привела к смерти Эми в 2017 году в возрасте 44 лет.

Она оставила после себя горящих мужа и шестерых детей, но к тому моменту Эми Рид вместе с супругом — доктором медицины Хумэном Нуршазмом — стали общественными активистами. Широкое освещение СМИ проблемы морцелляции привело к тому, что в ноябре 2014 года FDA опубликовало предупреждение в отношении к этой процедуре, кардинально изменившее клиническую практику. Управление рекомендовало у большинства женщин не проводить морцелляцию. И если ранее в США выполнялось порядка 50 тыс. подобных операций, то в настоящее время они делаются лишь в редких случаях, а компания «Джонсон и Джонсон», лидировавшая в этой нише рынка, полностью прекратила выпуск морцелляторов.

## НЕУДАЧИ РОБОТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ, ИЛИ КРАХ «ДА ВИНЧИ»

Пожолая ситуация назревает и в роботической хирургии. Ее лидер Intuitive Surgical Inc. из года в год показывает рост прибыли. Чистый доход компании в 2018 году вырос на 21 %, достигнув 1,127 млрд долларов. Ряд аналитиков связывают этот рост с агрессивной рекламной кампанией, подарившей миру хирургические системы «Да Винчи».

По состоянию на 31 декабря 2018 года Intuitive Surgical Inc. поставила 4986 хирургических систем «Да Винчи», в том числе 3196 в США, 872 в Европу, 651 в Азию и 267 в остальные страны мира. По оценкам компании, за 2018 год хирурги

по всему миру провели более одного миллиона операций различных типов, большинство из которых проводились по поводу онкологических заболеваний.

А ведь вся ирония в том, что, несмотря на миллионы проведенных операций, роботическая хирургия так и не продемонстрировала своего преимущества над «золотыми» (руками) стандартами в хирургической онкологии. В этой ситуации такие системы трудно назвать даже инновационными, так как они не показывают той эффективности, на которую многие делают ставку.



„Американцы доверяют медицине... История с морцеллятором демонстрирует предательство этого доверия. Врачи и компании проводят “евангелизацию” своих устройств без полного учета рисков и информирования пациентов. Правительственное учреждение, ответственное за безопасность медицинских изделий, игнорировало свои внутренние проблемы. Женщины шли на операцию, полагая, что у них выявят простое доброкачественное заболевание, а они столкнулись с битвой за свою жизнь»

**Джерард Бейкер,**

британский писатель и обозреватель

Больше всего роботических операций выполнено по поводу рака предстательной железы. Вошедшие в практику с 2001 года, они на сегодня показывают сопоставимую с открытой простатэктомией эффективность в отношении возникновения осложнений и «чистоты» краев резекции (15 % против 10 %), хотя чаще позитивные края обнаруживают при роботической резекции (Coughlin, 2018). Эти цифры не случайны. В итальянском исследовании после выполнения 732 роботических простатэктомий позитивные края резекции выявлялись в 26,2 % случаев. Большой опыт хирурга (более 500 операций) ассоциировался с меньшим количеством выявляемых положительных краев по сравнению с хирургом, имевшим небольшой опыт (не более 50 операций): 23,1 % против 32,3 % (Porcago, 2019). Тем не менее роботизированная хирургия на простате связана с такими преимуществами,

как меньшая кровопотеря, более короткое пребывание в стационаре и меньшая частота использования опиоидов по сравнению с открытой простатэктомией.

При раке мочевого пузыря ситуация похожая. Отдаленные результаты исследования показывают идентичные данные при сравнении роботической (n = 197) и открытой цистэктомии (n = 272). 5- и 10-летние показатели общей выживаемости составили соответственно 60,0 % против 57,0 % и 40,3 % против 44,8 %. Ситуация с показателями 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости идентичная: 71,7 % против 65,7 % и 70,5 % против 62,3 %, особенно учитывая то,

рандомизированного исследования, представленного на страницах The New England Journal of Medicine в октябре 2018 года, у пациенток с IA1, IA2, IB1 стадиями рака шейки матки в группе открытого оперативного доступа показатель 4,5-летней безрецидивной выживаемости составил 96,5 % по сравнению с 86 % в группе малоинвазивной хирургии. Та же тенденция проявляется при оценке 3-летней общей выживаемости: 99,0 % против 93,8 % (Ramirez, 2018).

Понятно, что подобные результаты в большинстве случаев принуждают отказаться от практики малоинвазивной хирургии при раке шейки матки. Но до момента публикации негативных результатов уже были пролечены десятки тысяч женщин и тысячи погибли из-за того, что хирурги просто не удосужились провести нормальное клиническое исследование. И где же FDA со своим предостережением? Хоть кто-то из регулирующих органов понес ответственность? А в Российской Федерации? То же самое? Только молчание.

И в этот момент, в начале февраля 2019 года, когда онкологи еще не отошли от шока встречи с темной реальностью малоинвазивных гистерэктомий, появляются сообщения, полные оптимизма, что при локализованном раке молочной железы из подмышечного доступа провели робот-ассистированную мастэктомию. Онкологам становится понятно, что после краткого периода провала надежд закидывается новый крючок, как бы призывающий к проведению роботической мастэктомии off-label.

Ведь если все пройдет в рамках привычного сценария, то подобные операции можно будет проводить сотнями тысяч на протяжении не менее 10–15 лет — до тех пор, пока не появятся, возможно, и отрицательные результаты исследований. Почему бы не воспользоваться ситуацией в условиях безответственности?

Но тут чаша терпения онкологов переполнилась и выплеснулась 7 февраля 2019 года в виде критической статьи на ресурсе www.medscape.com под заголовком: «Роботическая мастэктомия в США: стартует, привлекает внимание, останавливается». Сразу под ним мы читаем: «Потенциальное “бедствие” или эволюционный “следующий шаг”?»

## «СЛЕДУЮЩИЙ ШАГ» В НИКУДА?

Объектом критики становится редакционная статья доктора медицины Джесси Селбер из Онкологического центра М.Д. Андерсона в Хьюстоне (одного из ведущих мировых центров в своей области), опубликованная в Annals of Surgical Oncology. В статье он рассматривает возможность проведения роботической мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса при локализованном раке молочной железы, называя ее «следующим шагом в эволюции минимально инвазивной хирургии молочной железы».

«Мастэктомия прошла долгий путь, и роботизированная мастэктомия с сохранением

сосково-ареолярного комплекса обещает снизить смертность и еще больше улучшить косметические результаты», — восторгается Джесси Селбер. «Новый подход был впервые описан в 2015 году и завоевывает популярность в Европе, где первые результаты были очень многообещающими», — продолжает он. Джесси Селбер отмечает, что низкие показатели перехода к конверсии и некроза кожи, а также высокая степень удовлетворенности пациенток «характеризуют ранний европейский опыт».

Доктор Нуршазм, муж умершей Эми Рид, был знаком с Джесси Селбером еще со времени резидентуры по хирургии в Пенсильванском университете. Прочитав его редакционную статью, он обратился к нему в письме: «Тот факт, что вы рекламируете эту процедуру, не имея никакого представления о том, какими будут онкологические результаты этого

званиями. Медицинским работникам и пациентам важно понимать, что FDA не предоставляло маркетингового разрешения какой-либо РХС конкретно для профилактики или лечения рака».

**2. Разрешено ли применение РХС у пациентов со ЗНО?**

FDA провело оценку и одобрило РХС при определенных типах хирургических операций, обычно выполняемых у пациентов с ЗНО, таких как гистерэктомия, простатэктомия и колэктомия. Эти разрешения выдавались на основании краткосрочных (30-дневных) наблюдений за пациентами. Безопасность и эффективность РХС для профилактики и лечения рака на основе оценки результатов, связанных со ЗНО, таких как общая и безрецидивная выживаемость, не устанавливались.

„...Сегодня мы предупреждаем пациентов и врачей о том, что применение роботизированных хирургических устройств для проведения любой операции, связанной со злокачественной опухолью, не было зарегистрировано нашим управлением, так как преимущества в выживаемости по сравнению с традиционной хирургией не установлены»

**Терри Корнелисон,**  
помощник директора по вопросам здоровья женщин  
Центра приборов и радиологического здоровья FDA

радикального изменения стандарта медицинской помощи, откровенно шокирует меня, особенно учитывая, что вы представляете Онкологический центр М.Д. Андерсона». Таким образом Хумэн Нуршазм поднял вопрос о медицинской катастрофе, которая может свершиться с подачи Джесси Селбера, что он пытался донести в письмах руководителям Онкологического центра М.Д. Андерсона и чиновникам из FDA.

Через 3 недели, 28 февраля 2019 года, FDA выступило с предостережением для медицинских работников и пациентов относительно использования роботизированных хирургических устройств для лечения онкологических заболеваний. Более определенно свою позицию FDA разъяснило 13 марта 2019 года на своем сайте в виде вопросов и ответов. Приведем их полностью.

**1. Почему 28 февраля 2019 года FDA опубликовало сообщение по вопросам безопасности?**  
FDA стало известно о растущем применении роботизированных хирургических систем (РХС) с целью профилактики рака и лечения пациентов со злокачественными новообра-

**3. Что известно об использовании робот-ассистированной мастэктомии с целью профилактики и лечения рака молочной железы?**  
Доказательств, свидетельствующих о безопасности и эффективности робот-ассистированной мастэктомии с целью профилактики и лечения рака молочной железы, недостаточно. FDA не предоставляла каких-либо разрешений для регистрации РХС с целью проведения мастэктомии. Пациенты должны знать, что робот-ассистированная мастэктомия отличается от обычных хирургических подходов. Влияние этих различий на профилактику рака, общую и безрецидивную выживаемость не установлено.

**4. Что известно об использовании РХС для лечения рака шейки матки?**  
Нам известно ограниченное количество сообщений, авторы которых приходят к выводу о том, что минимально инвазивная хирургия (лапароскопическая и робот-ассистированная) связана с более низкими показателями отдаленной выживаемости по сравнению с открытой операцией на брюшной полости. Данные других сообщений показывают, что при сравнении этих

хирургических подходов значимых различий в показателях отдаленной выживаемости не выявляется. Для принятия решений о лечении врачи и пациенты должны знать вышеизложенную информацию.

**FDA: МОЯ ХАТА С КРАЮ**

Из представленных FDA ответов становится ясно, что агентство заняло нейтрально-выжидательную позицию, сняв с себя ответственность и дистанцировавшись от происходящего. Если события будут развиваться по неблагоприятному сценарию, то всегда можно перейти к следующему шагу — предупреждению.

С другой стороны, такая позиция объясняется тем, что сами хирургические процедуры в США остаются практически полностью нерегулируемыми. FDA не отвечает за медицинские показания к применению тех или иных хирургических инструментов. Большая часть этой компетенции отдана негосударственным профессиональным сообществам, которые издают руководства по надлежащей практике и проводят сертификацию соответствующих специалистов.

**ПОД ГИПНОЗОМ ИННОВАЦИЙ**

Ситуация с регулированием эффективности хирургических операций в нашей стране не лучше, чем в США. Предупреждений или уведомлений от отечественных государственных регулирующих органов об ограниченности ряда робот-ассистированных подхо-

дов в хирургической онкологии нет. На сайте [www.robot-davinci.com](http://www.robot-davinci.com) данных об актуальной эффективности роботических операций тоже нет.

Тем не менее, несмотря на тревожные сигналы, мы все еще находимся под гипнозом инновационной роботической революции в хирургии, что особенно заметно в нашей стране по восторженным отчетам о том, кто и сколько проводит роботических операций в год: 150, 200, 300! В лидерах Уфа, где недавно, 23 февраля 2019 года, провели тиреоидэктомию через доступ в подмышечной впадине, преследуя прежде всего эстетические цели.

Коллеги, а за чей счет праздник? Если проводятся робот-ассистированные операции, скажем, условно стандартным пациентам, где их эффективность не доказана, то я не готов поддерживать своими налогами подобные авантюры. Тратить и без того крайне ограниченные квоты, дорогой материал и время на проведение высокотехнологичной роботической операции в объеме тиреоидэктомии в государственной клинике в настоящее время недопустимо. Несомненно, роботические операции показаны определенной группе пациентов с высоким индексом массы тела, сопутствующими тяжелыми заболеваниями. Только для подобных операций необходимо определить строгие показания.

Список литературы находится в редакции





**НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО –  
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ**

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**ЖУРНАЛЫ**

**ОНКОУРОЛОГИЯ**

Специальный журнал

**Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ**

Специальный журнал

**ОНКОКОЛОПРОКТОЛОГИЯ**

Специальный журнал

**ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ**

Специальный журнал

**КЛИНИЦИСТ**

Научно-практический рецензируемый журнал

**АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**

Специальный журнал

**ОНКО ПАТОЛОГИЯ**

Специальный журнал

**ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ**

Специальный журнал

**ОНКО ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

Специальный журнал

**НЕЙРОХИРУРГИЯ**

Специальный журнал

**РОССИЙСКИЙ Биотерапевтический Журнал**

Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal

**НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ**

Специальный журнал

**ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ**

Специальный журнал

**Акушерство и гинекология СЕГОДНЯ**

Специальный журнал

**ГАЗЕТЫ**

**Онкология Сегодня**

Специализированное издание для онкологов

**Урология сегодня**

Специализированное издание для урологов

**СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ**

Специализированное издание для кардиологов

**Акушерство и гинекология**

Специализированное издание для акушеров и гинекологов




# Радиойодрезистентность — не приговор

Еще около 10 лет назад рефрактерность рака щитовидной железы к радиойодтерапии означала крайне неблагоприятный прогноз для больного. Что предлагает пациентам современная медицина и на какой результат можно рассчитывать? Рассказывает профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», д.м.н. Илья Станиславович Романов.

— Илья Станиславович, правда ли, что в последнее время высокодифференцированный рак щитовидной железы диагностируется все чаще?

— Высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ), а именно папиллярная и фолликулярная аденокарциномы, составляет 90–95 % всех случаев онкологической патологии этого органа. Раньше основной жалобой пациентов при обращении к врачу было наличие на шее узла (опухолевого образования), который пациент обнаруживал сам, так как узел контурировался под кожей, мешал глотать, то есть достигал достаточно больших размеров. В последнее десятилетие, благодаря повышению оснащенности поликлиник диагностическим оборудованием, новообразования выявляются на более ранних стадиях путем ультразвуковой диагностики с последующей пункционной биопсией. Отсюда и увеличение количества больных РЩЖ, чаще его высокодифференцированными формами.

— Есть ли сейчас какие-то новые тенденции в лечении РЩЖ?

— В исследовании, проведенном в Японии, было показано, что высокодифференцированные формы РЩЖ размером менее 1 см необязательно удалять сразу: можно наблюдать за ними в динамике, если у пациента нет дополнительных факторов риска (он не проживал в зоне радиационного заражения, не была облучена шея и т.д.). Однако в России такое динамическое наблюдение не практикуется в силу отсутствия регламентирующих нормативных актов, пациентам выполняется тотальная тиреоидэктомия. Стандартом лечения высокодифференцированных форм РЩЖ 3-й и 4-й стадий является тиреоидэктомия с последующей радиойодтерапией. Выделяют две разновидности лечения радиоактивным йодом: радиойодабляцию, целью которой является устранение остатков тиреоидной ткани после хирургического удаления щитовидной железы, и собственно радиойодтерапию — лечение больных ВДРЩЖ с отдаленными метастазами.

— Насколько эффективна радиойодтерапия?

— Радиойодтерапия позволяет достичь 10-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) у 90 % больных ВДРЩЖ. Обратите внимание, лечение радиоактивным йодом проводится только при условии, что больному выполнена тиреоидэктомия, иначе весь этот йод будет захвачен клетками щитовидной железы: нормальные фолликулярные клетки поглощают йод намного активнее, чем злокачественные. Собственно, захват радиоактивного йода оставшимися злокачественными клетками и лежит в основе данного метода лечения. Однако проблема заключается в том, что с течением времени у некоторых пациентов один или более опухолевых очагов перестают накапливать йод, возникает устойчивость к лечению радиоактивным йодом — радиойодрефрактерность (РР) и, как следствие, прогрессирование опухолевого процесса.



Илья Станиславович Романов

— Каковы критерии рефрактерности к терапии радиоактивным йодом?

О радиойодрефрактерности говорят в случаях, когда у больного РЩЖ имеется один или несколько из следующих признаков:

- \* наличие одного или более очагов, не накапливающих радиоактивный йод по данным сцинтиграфии после адекватно выполненной радиойодтерапии;
- \* прогрессирование опухолевого процесса через год или раньше на фоне радиойодтерапии активностью не менее 100 мКи;
- \* отсутствие регрессии очагов опухоли при суммарной лечебной активности радиоактивного йода более 600 мКи.

— Какова средняя продолжительность жизни пациентов с ВДРЩЖ после развития радиойодрефрактерности?

— Данный термин не совсем корректен. Скорее надо говорить не о средней, а об ожидаемой продолжительности жизни. Это 2,5–3,5 года. Рефрактерность к радиойодтерапии развивается примерно в 5–15 % случаев, и основной причиной смерти наших пациентов, как я уже говорил, являются отдаленные метастазы, которые в какой-то момент становятся рефрактерными к радиоактивному йоду.

— Что делать при развитии радиойодрефрактерности?

— Еще лет 8–9 назад речь вообще не шла о терапии пациентов с РР ВДРЩЖ, поскольку не существовало способов их лечения. По сути дела, таких больных наблюдали онкологи первичного звена, и прогноз для пациентов был неблагоприятным. Все изменилось с появлением таргетных препаратов для проведения системной лекарственной терапии, применяемой при неэффективности лечения радиоактивным йодом. В настоящее время для лечения РР ВДРЩЖ одобрены ингибиторы тирозинкиназы. Первый препарат — сорафениб — появился в отечественной клинической практике 5 лет назад. Проведенные исследования показали, что сорафениб задерживает прогрессирование опухолевого процесса, на 5 месяцев увеличивая медиану ВБП: 10,8 месяца по сравнению с 5,8 месяца в группе плацебо по данным исследования DECISION; частота объективных ответов (ЧОО) в группе сорафениба составила 12 %. В 2015 г. для терапии РР ВДРЩЖ был зарегистрирован препарат ленватиниб. Первичный анализ в рамках регистрационного исследования SELECT показал, что ленватиниб значительно увеличивает ВБП пациентов по сравнению с плацебо (18,3 против 3,6 месяца). В 99 % случаев у больных, принимавших ленватиниб, опухолевые очаги уменьшились в размере, объектив-

ный ответ был получен в 65 % случаев. В 2018 г. были опубликованы результаты поданализа: медиана ВБП пациентов, которые достигли полного или частичного ответа, превысила 33 месяца, длительность ответа составила 30 месяцев. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что у пациентов, получающих терапию ленватинибом, возможен длительный, стабильный и клинически значимый терапевтический ответ на лечение.

В клинических рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) по раку щитовидной железы, учитывая высокие показатели эффективности, ленватиниб был выделен в качестве предпочтительного препарата для первой линии терапии радиойодрефрактерного ВДРЩЖ.

На данный момент доказана эффективность ленватиниба в лечении и других солидных опухолей, гепатоцеллюлярного рака, почечно-клеточного рака, изучается — при раке эндометрия, меланоме, немелкоклеточном раке легкого и др. в качестве монотерапии и в комбинации с другими таргетными и иммунологическими препаратами.

— Существуют ли недостатки у таргетных препаратов?

— Одна из сложностей связана с их высокой стоимостью. К счастью, таргетные препараты включены в список ЖНВЛП (жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов), поэтому пациенты получают их бесплатно. Другая проблема — достаточно широкий спектр побочных эффектов, но ведь искусство врача в том и заключается, чтобы свести к минимуму нежелательные последствия проводимой терапии. В их минимизации онкологам помогают врачи других специальностей: терапевты, кардиологи, эндокринологи и др. К сожалению, достичь поставленной цели удается не всегда: в 14–20 % случаев приходится отменять препараты именно из-за развития побочных эффектов. Наиболее распространенное нежелательное явление — артериальная гипертензия, которая успешно контролируется с помощью соответствующей антигипертензивной терапии.

— Насколько эффективен ленватиниб у пожилых пациентов, хорошо ли они его переносят?

— Радиорефрактерные опухоли и токсические реакции действительно чаще наблюдаются у пожилых людей. При исследовании влияния возраста пациента на эффективность, безопасность и переносимость ленватиниба подтвердилась эффективность данного препарата у больных старшей возрастной категории (старше 65 лет): продемонстрировано увеличение как ВБП, так и общей выживаемости, при этом не наблюдались статистически значимых различий по обоим показателям между более молодыми и пожилыми пациентами. Это означает, что при лечении ленватинибом возраст перестает быть фактором неблагоприятного прогноза для пациентов с РР ВДРЩЖ.

— Если терапия ленватинибом будет прервана, скажется ли это на результатах лечения?

— Несмотря на эффективность ленватиниба, при его приеме возможны нежелательные явления. Токсичность препарата удается контролировать, изменяя его дозу. Однако у части больных побочные эффекты (например, протеинурия) не регрессируют в течение нескольких недель после отмены препарата.

Главная опасность заключается в том, что при прерывании лечения существует риск

возобновления роста опухоли, а длительная отмена препарата может привести к прогрессированию заболевания или снижению эффективности лечения. В связи с этим крайне актуальным становится вопрос профилактики возможных нежелательных явлений или их адекватной коррекции в случае появления, чтобы не допустить таких перерывов.

Влияние прерывания терапии ленватинибом на общую эффективность лечения было дополнительно проанализировано в рамках исследования SELECT. В группе кратковременного прерывания терапии ленватинибом (< 10 % от общей продолжительности лечения) по сравнению с группой длительного прерывания препарата (≥ 10 %) отмечалась более высокая ЧОО (76 vs 53 % соответственно), частота клинического улучшения (85 vs 75 % соответственно). Медиана ВБП в группе кратковременного прерывания ленватиниба на момент анализа не была достигнута, при этом в группе длительного прерывания составила 12,8 месяца. По данным многофакторного анализа, только два фактора оказывали влияние на показатель ВБП, одним из которых являлась продолжительность перерыва в лечении, а вторым — статус соматического состояния пациента по шкале ECOG. Вместе с тем прием ленватиниба увеличивал ВБП и ЧОО в сравнении с плацебо вне зависимости от длительности перерыва в терапии. Вот почему так важно при назначении таргетной терапии в целом и ленватиниба в частности постоянно контролировать состояние пациента, уделять большое внимание профилактике и раннему выявлению нежелательных явлений, проводить их правильную коррекцию. Тогда необходимость прерывания терапии сведется к минимуму и пациент сможет получить максимальный эффект от препарата.

— Расскажите, пожалуйста, о личном опыте работы с большими радиойодрефрактерными ВДРЩЖ.

— На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проводятся клинические исследования с применением ленватиниба. Причем лечатся здесь не только москвичи — к нам постоянно приезжают больные из других городов. Таким образом, идет накопление опыта на федеральном уровне. Препарат доступен не только в Москве, но и в клиниках российских регионов. Отбор пациентов достаточно труден, ведь врачу необходимо определить критерии радиойодрефрактерности, что не так просто для обычного онколога. Однако сейчас специалисты на местах знают о таких больных намного больше, чем еще 5 лет назад, уровень компетентности онкологов в этом вопросе постоянно возрастает. В рамках работы Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи проводятся мультидисциплинарные выездные школы с участием региональных специалистов различных направлений, вовлеченных в процесс лечения пациентов с ВДРЩЖ: хирургов, онкологов, радиологов, эндокринологов. На школах подробно разбираются вопросы лечения больных ВДРЩЖ, тактика ведения таких пациентов.

Повторюсь, еще несколько лет назад прогноз для больных РР ВДРЩЖ был неблагоприятным, я бы даже сказал — тупиковым, а в настоящее время мы активно обсуждаем возможности их лечения. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов, положительно реагирующих на терапию ленватинибом, превышает 33 месяца. Это значит, что таким пациентам продлеваются годы жизни без признаков прогрессирования заболевания!

Подготовила Ирина Ковалева

# Олигометастатический НМРЛ как отдельная нозология

Диссеминированный, или метастатический, рак до недавних пор считался неизлечимым состоянием. Однако в некоторых случаях диссеминация процесса ограничена одним или двумя органами с малым количеством метастазов, что позволяет локально воздействовать на них и тем самым провести потенциально куративное лечение.

**Наталья Ивановна  
ПОЛЬШИНА**

Клинический ординатор  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия  
Рогачева» Минздрава России



## ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК, ИЛИ ИЗ ДВУХ ЗОЛ ВЫБИРАЮТ МЕНЬШЕЕ

Концепция олигометастатического (от греческого oligos — малый, немногочисленный) поражения была впервые предложена в 1995 году Weichselbaum R.R. и Hellman S. [1]. Авторы представили это состояние как промежуточное между ограниченным (локализованным) и диссеминированным процессами. С одной стороны, наличие отдаленных метастазов автоматически определяет IV стадию заболевания с возможностью лишь паллиативного лечения, а с другой — олигометастатическая болезнь может свидетельствовать об относительно ограниченной способности опухоли к метастазированию. В результате агрессивные локальные методы воздействия, которые, как правило, не используются при диссеминированных опухолевых заболеваниях, при олигометастатической болезни позволяют устранить все видимые проявления болезни и добиться длительной ремиссии у отдельных больных.

До сих пор нет строгих критериев олигометастатической болезни, и количество метастатических очагов, подходящих под данное понятие, варьирует в разных клинических исследованиях от 1 до 5. В случае рака легкого доля данной формы заболевания еще выше — она достигает около 20 %. За последнее десятилетие появляется все больше данных о том, что при агрессивном локальном контроле олигометастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) значительно увеличиваются показатели выживаемости, что позволяет изменить подходы к терапии подобных пациентов, которые ранее получали лишь лекарственную терапию (аналогично пациентам с большим числом метастатических очагов).

## ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОГО НМРЛ

При НМРЛ методами локального контроля являются хирургическое лечение и лучевая терапия (ЛТ). На последнем конгрессе Американского общества радиологической онкологии (ASTRO) были представлены впечатляющие результаты их использования при олигометастатической болезни.

Daniel Gomez, заместитель медицинского директора по радиологической онкологии в Он-

кологическом центре им. М.Д. Андерсона Техасского университета, с коллегами провели многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование II фазы, посвященное изучению эффективности и безопасности добавления лучевого или хирургического консолидирующего лечения к системной терапии у пациентов с олигометастатическим НМРЛ. С 2012 по 2016 год в исследование планировалось включить 94 пациентов с IV стадией НМРЛ, с количеством метастатических очагов, не превышающим трех. Критериями включения были ECOG статус  $\leq 2$  и отсутствие прогрессирования заболевания после первой линии стандартной двухкомпонентной платиносодержащей химиотерапии или терапии ALK/EGFR ингибиторами при наличии соответствующих мутаций/транслокаций. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. В контрольной группе больные по решению лечащего врача либо наблюдались до прогрессирования, либо получали стандартную поддерживающую терапию (бевацизумаб или пеметрексед) или продолжали анти-EGFR/анти-ALK терапию при наличии активирующих мутаций. В экспериментальной группе больным проводилось облучение и/или удаление всех имеющихся проявлений заболевания, после чего на усмотрение лечащего врача могла назначаться поддерживающая терапия, аналогичная контрольной группе.

Примечательно, что в 2016 году в The Lancet Oncology были опубликованы предварительные крайне обнадеживающие результаты этого исследования [2]. Набор пациентов был досрочно приостановлен по решению комиссии по мониторингу данных безопасности после включения и рандомизации всего 49 участников в связи со значительным выигрышем пациентов в группе локальной консолидирующей терапии. При медиане наблюдения в 12,39 месяца медиана безрецидивной выживаемости в группе локального контроля составила 11,9 месяца против 3,9 месяца в контрольной группе, получавшей только системное лечение. Нежелательные явления 3-й степени наблюдались у пяти пациентов из экспериментальной группы (постлучевой эзофагит, анемия после облучения селезенки, пневмоторакс, вызванный переломом ребра) и у двух — в контрольной группе (анемия, слабость). Нежелательные явления 4-й степени отсутствовали в обеих группах.

Представленные на ASTRO-2018 окончательные результаты при медиане наблюдения 38,8 месяца оказались не менее впечатляющими: выживаемость без прогрессирования — 14,2 месяца против 4,4 месяца соответственно. Медиана времени до появления новых очагов в группе консолидирующей терапии оказалась почти в 2 раза

больше (14,2 против 6 мес.). При этом общая выживаемость в группе радиотерапии/хирургии составила внушительные 41,2 месяца против 17 месяцев в группе стандартной системной терапии. По словам Gomez, «данные по общей выживаемости оказались более впечатляющими, чем ожидалось. <...> Это очень высокий показатель общей выживаемости для пациентов с метастатической болезнью». Следует отметить, что в исследовании использовался перекрестный переход: пациенты из группы стандартного лечения, у которых была констатирована прогрессия, могли получить локальную терапию. «Я очень впечатлена этим исследованием, потому что... мы даже представить не могли, что сможем излечить IV стадию [НМРЛ]», — сказала модератор пресс-конференции ASTRO Catherine Park из Калифорнийского университета Сан-Франциско. Никакой дополнительной выраженной токсичности не было отмечено ни в одной группе.

## УДАЛИТЬ БЕЗ НОЖА

Прекрасные результаты на ASTRO-2018 показало еще одно рандомизированное исследование II фазы под названием SABR-COMET. Оно было проведено группой ученых во главе с David Palma, онкоррадиологом Научно-исследовательского института здоровья Лоусон (Lawson Health Research Institute) и Лондонского научного центра здоровья (LHSC). Исследование посвящено стереотаксической ЛТ, также именуемой стереотаксической абляционной ЛТ. При данной методике сверхвысокие дозы облучения доставляются в небольшие четко определенные опухоли. Доза радиации оказывается достаточно высокой, чтобы убить клетки опухоли, при этом на окружающие здоровые ткани оказывается минимальное воздействие. Благодаря своей точности и эффективности данный вид ЛТ может использоваться как альтернатива хирургической резекции у пациентов с медицинскими противопоказаниями к хирургическому лечению и при олигометастатических опухолях.

В исследование были включены 99 пациентов из 4 стран (Канада, Шотландия, Нидерланды и Австралия), больных раком различных локализаций (в том числе 18 больных раком легкого), рецидивировавшим в форме олигометастатической болезни ( $\leq 5$  метастатических очагов). Критериями включения были хороший ECOG статус (0–1) и ожидаемая продолжительность жизни более 6 месяцев. У 92 из 99 пациентов количество метастатических очагов не превышало трех. С февраля 2012 по август 2016 года пациенты (средний возраст 68 лет, почти 60 % — мужчины) были рандомизированы (в соотношении 1:2) распределены на две группы: стандартного паллиативного лечения и такового в комбинации

со стереотаксической ЛТ на области всех метастатических очагов.

По медиане наблюдения 27 месяцев пациенты, получившие стереотаксическую ЛТ, оказались в выигрыше по медиане общей выживаемости: 41 месяц (95 % ДИ 26 месяцев — верхняя граница не достигнута) против 28 месяцев в группе стандартной терапии (95 % ДИ 19–33 мес.), а также в 2 раза дольше жили без признаков заболевания (выживаемость без прогрессирования 12 месяцев против 6 соответственно). Однако наряду с большей эффективностью лечения пациенты из группы стереотаксической ЛТ получили и больше побочных эффектов. Нежелательные явления 2-й и более степени тяжести встречались у 30 % пациентов из группы лучевой терапии по сравнению с 9 % из контрольной. Наиболее частыми побочными эффектами были слабость, одышка, боли в мышцах, суставах, костях и других локализациях. Нежелательные реакции стали причиной 3 смертей в группе лучевой терапии.

«Стереотаксическая ЛТ должна применяться с осторожностью, опытной командой врачей, и существует небольшой риск серьезных нежелательных явлений и даже смерти. Но в целом для пациентов с диссеминированным злокачественным заболеванием, которые маловероятно выживут в ином случае, выигрыш в общей выживаемости при использовании стереотаксической ЛТ перевешивает эти риски», — считает D. Palma. Спустя 5 лет от начала исследования живы почти половина (46 %) пациентов из группы стереотаксической ЛТ, в то время как из контрольной группы — только четверть (24 %). К тому же разницы в качестве жизни, по данным нескольких опросников, между пациентами отмечено не было: в обеих группах оно оставалось достаточно высоким (82,5 и 82,6 по данным опросника оценки функции в онкологии FACT-G). «Стереотаксическая ЛТ может существенно увеличить продолжительность жизни пациентов с олигометастатической болезнью и удвоить время до прогрессирования заболевания без пагубного влияния на качество жизни», — резюмирует результаты исследования D. Palma. Однако приведут ли представленные результаты к смене парадигмы в лечении олигометастатического НМРЛ и рака других локализаций? Открытым также остается вопрос о том, насколько можно расширить понятие олигометастатического НМРЛ — иными словами, на какое количество метастазов можно воздействовать локально. На этот и другие вопросы должны дать ответы дальнейшие клинические исследования.

Список литературы находится в редакции

## Онкология Сегодня

№ 2–3 (33) 2019

### УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом

«АБВ-пресс»

Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

### РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Жуков Николай Владимирович

Редактор: Камолов Б. Ш.

Руководитель проекта:

Строковская О. А.

Выпускающий редактор:

Феофилактов О. А.

Ответственный секретарь:

Ширабокова Ю. Ю.

Корректор: Бурд И. Г.

Дизайн и верстка: Степанова Е. В.

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.

petrenko@abvpress.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,

стр. 15. Тел.: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

abvpress.ru

### ПЕЧАТЬ

Типография ООО «Типографский

комплекс «Девиз»

Заказ ТД-2892

Тираж 5000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору

за соблюдением законодательства в сфере массовых

коммуникаций, связи и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.

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