



# Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

АПРЕЛЬ 2018 № 1 (26)

## слово редактора



**Николай Владимирович ЖУКОВ**

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

## Дорогие читатели!

Перед вами первый номер газеты «Онкология Сегодня» в этом году. Его выход приурочен к X Юбилейному съезду онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посвященному памяти академика Н. Н. Трапезникова. Съезд традиционно является одним из самых значимых событий для онкологов РФ и стран бывшего СССР, представляя из себя место встречи представителей нашего профессионального сообщества, дискуссионную и научную площадку. В этом году мероприятие пройдет в одном из самых красивых уголков России — в городе Сочи.

Программа съезда ожидается очень насыщенной, и в дальнейшем мы планируем осветить наиболее интересные доклады в нашей газете, а пока надеемся, что этот номер позволит добавить полезной информации для участников съезда и остальных наших подписчиков.

В этом номере два больших материала об особенностях диагностики и лечения распространенных видов опухолей. Профессор Виктор Соколов, руководитель эндоскопического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена, рассказал о проблемах, связанных с диагностикой рака легкого и методах, позволяющих обнаружить это заболевание на самой ранней стадии.

Старший сотрудник отделения опухолей головы и шеи «НИМЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» профессор Илья Романов поделился своим опытом в диагностике и лечении опухолей головы и шеи. Надеемся, что представленный материал окажется полезным и интересным для вас.

## ПЕРСОНА

# Два лица одной болезни

За последние 30 лет распространенность некоторых видов опухолей головы и шеи (ПРГШ) выросла почти в три раза. Половина пациентов с этой патологией погибает уже в течение года после постановки диагноза. О современных тенденциях в диагностике и лечении опухолей головы и шеи рассказывает д.м.н. И. С. Романов в интервью газете ОС.

**Илья Станиславович РОМАНОВ**

Д.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии МГМСУ



### — Илья Станиславович, какие виды опухолей головы и шеи имеют наибольшее клиническое значение в настоящее время?

— Примерно 90 % случаев новообразований головы и шеи представлены плоскоклеточным раком. Особое внимание хотелось бы уделить плоскоклеточному раку верхних отделов пищеварительных и дыхательных путей.

Всего в мире ежегодно выявляют примерно 686 тыс. новых случаев плоскоклеточного рака этой локализации, а умирает 376 тыс. больных; соответственно, в РФ — 21 и 11 тыс. (данные 2014 г.) И число случаев плоскоклеточного рака во всем мире постоянно растет. В РФ плоскоклеточные опухоли глотки у 84 % пациентов выявляются уже на III–IV стадии, а полости рта и гортани — у 64 %, то есть очень позд-

но. Поэтому более половины больных плоскоклеточным раком погибают уже в течение года после постановки диагноза.

Плоскоклеточный рак головы и шеи составляет более 5 % всех опухолей человека. Пока он занимает в разных странах 10–13-е место по распространенности среди злокачественных новообразований.

### — Какие факторы риска наиболее актуальны сегодня?

— За последние 30 лет отмечен трехкратный рост заболеваемости раком ротоглотки, связанным с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Толчком к этому стала сексуальная революция, которая началась в 1960–70 гг. и привела к массовому распространению орально-генитальных контактов. В 2008 г. в Северной Америке уже 56 % случаев рака ротоглотки наступало из-за инфицирования ВПЧ, в Северной и Западной Европе — 39 %, в Японии — 52 %.

Если раньше типичным пациентом был пожилой мужчина с низким уровнем образования, много курящий, злоупотребляющий спиртным, небрежно

относящийся к своему здоровью, то сегодня все чаще мы ставим диагноз социально благополучным людям обоего пола, молодого и среднего трудоспособного возраста, малокурящим и не злоупотребляющим алкоголем.

Часто плоскоклеточный рак ротоглотки манифестирует появлением метастазов в регионарных лимфатических узлах, что по старой классификации сразу относилось к III–IV стадии заболевания. Исследования особенностей ВПЧ-ассоциированных опухолей ротоглотки выявили меньшее количество мутаций, свойственных традиционному плоскоклеточному раку головы и шеи. Так, при ВПЧ-ассоциированном раке ротоглотки сниженная экспрессия TP53 и EGFR ассоциирована с более благоприятным прогнозом течения заболевания.

Вызванный ВПЧ рак ротоглотки отлично отвечает на химиолучевое лечение. В результате 5-летняя выживаемость таких больных превышает 80 %. Это почти в 2,5 раза выше аналогичного показателя неинфицированных вирусом пациентов с той же локализацией рака. Этот феномен пока необъясним.

### — Каковы первые симптомы таких опухолей?

— Обычно это красные или белые пятна на слизистой оболочке полости рта; шишкообразная опухоль в области шеи; боли при глотании; неприятный запах изо рта, не связанный с гигиеническими проблемами; охриплость или изменение голоса; затруднение носового дыхания или постоянная заложенность носа; частые носовые кровотечения или необычные выделения из носа; затруднение дыхания; боли или затруднения при жевании, глотании или движениях челюсти или языка — вот неполный набор начальных симптомов опухолей ЛОР-органов. Наиболее частый и общий симптом — боли или изъязвление, которые долго не проходят. Наиболее близко к истине «правило трех семерок», о котором часто рассказывают студентам-медикам преподаватели в США. Все, что по словам пациента существует около 7 дней — это воспаление, около 7 лет — врожденный дефект или доброкачественная опухоль, а примерно 7 месяцев — злокачественная. К симптомам уже распространенного

*Продолжение на стр. 2*

## НОВОСТИ

# Ведущие специалисты соберутся в Сочи

Юбилейный X съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, посвященный памяти академика Н. Н. Трапезникова, пройдет в этом году с 23 по 25 апреля в Сочи, в отеле «Mercury Сочи Центр».

Съезд проводится под эгидой Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии (АДИОР СНГ и Евразии), основанной по личной инициативе известного онколога, академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова еще в 1996 году. И уже многие годы это одна из са-

мых крупных площадок для встречи и общения представителей профессионального сообщества, сохранения и развития научных связей между онкологическими учреждениями на всем постсоветском пространстве.

В этом году в программе будут не только «классические» для онкологии и радиологии темы: новые противоопухолевые препараты, вопросы современной хирургии и радиологии, применение нового оборудования и методик лечения рака. Много времени отводится для об-

суждения организационных вопросов в онкологии: ранней диагностики рака, доступности лекарств, канцер-регистров, финансирования и образования. Запланирована отдельная секция, на которой планируется обсудить результаты работы онкологических служб на территории СНГ.

Активное участие в работе съезда смогут принять не только ведущие специалисты из России, стран СНГ, ближнего и дальнего зарубежья, но и талантливая молодежь. В рамках съезда пройдет Конкурс молодых

ученых, в котором примут участие ученые, врачи, аспиранты и ординаторы в возрасте до 35 лет. Поданные на конкурс работы прошли предварительный отбор научной комиссии, и лучшие из них авторы представят на сессии молодых ученых съезда.

Также специально для молодых врачей и ученых предусмотрена постерная сессия. Участие с постерным докладом — это отличная возможность представить результаты своих исследований, рассказать о новых проектах и методиках. ●

Продолжение. Начало на стр. 1

рака относятся двоение в глазах, онемение или слабость мышечной системы в области головы и шеи, боль в ухе либо в области нижней челюсти, кровь в слюне или в мокроте, потеря зубов, долго не устанавливающиеся зубные протезы, необъяснимая потеря веса, слабость.

**— Какова типичная картина заболевания при физикальном осмотре?**

— На ранних стадиях могут обнаруживаться небольшие поверхностные язвы, уплотнения слизистой оболочки и подлежащих тканей, либо папиллярные опухоли. Встречаются как экзофитные, так и эндофитные формы роста. В первом случае определяются опухоли грибовидной формы с бляшковидными или папиллярными выростами или язвы с краевым валиком активного опухолевого роста, причем, несмотря на увеличение их размеров, они все же остаются поверхностными, а опухолевый валик как бы ограничивает процесс. Далее выявляются уже язвы на массивном опухолевом инфильтрате. Они часто принимают вид глубоких щелей; инфильтративная форма характеризуется диффузным поражением органа.

Обычного осмотра никогда не достаточно для уточнения диагноза и начала лечения. Необходимы также пальпаторная и сонографическая оценка лимфатических узлов шеи, рентгеновское исследование органов грудной клетки, УЗИ печени. Значительно лучший результат, чем оценка невооруженным глазом с помощью зеркала, дает осмотр глотки и гортани с применением фиброскопа.

**— Каковы основные подходы к лечению плоскоклеточных опухолей головы и шеи?**

— На ранних стадиях рака полости рта мы выбираем что-то одно — радикальную операцию или лучевую терапию. Позже потребуются уже комбинация этих методов. А если близость опухоли к краю резекции менее 1 мм и выявлено экстракапсулярное распространение, то необходимо послеоперационное химиолучевое лечение. При раке гортаноглотки I–II стадии применение одного вида лечения эффективно и предпочтительно: это лучевая терапия или органосохраняющая операция, в частности, трансоральная резекция с использованием CO<sub>2</sub>-лазера. А вот на III–IV стадии необходимо комбинированное лечение, то есть ларингэктомия и химиолучевая терапия.

**— Какие химиопрепараты используются при лечении плоскоклеточного рака?**

— Прежде всего, платиносодержащие препараты: цисплатин и карбоплатин. Но также 5-фторурацил, препараты группы таксанов: доцетаксел и паклитаксел. Сегодня в лечении ПРГШ также применяется таргетная терапия.

**— На какой сигнальный путь адресовано воздействие таргетной терапии?**

— Главной целью таргетного лечения данного типа рака становится воздействие на рецепторы эпидермального фактора роста, активно участвующие в прогрессировании опухоли. Другие сигнальные пути еще изучаются, но уверенно внедрен в практику лечения только один таргетный препарат — цетуксимаб.

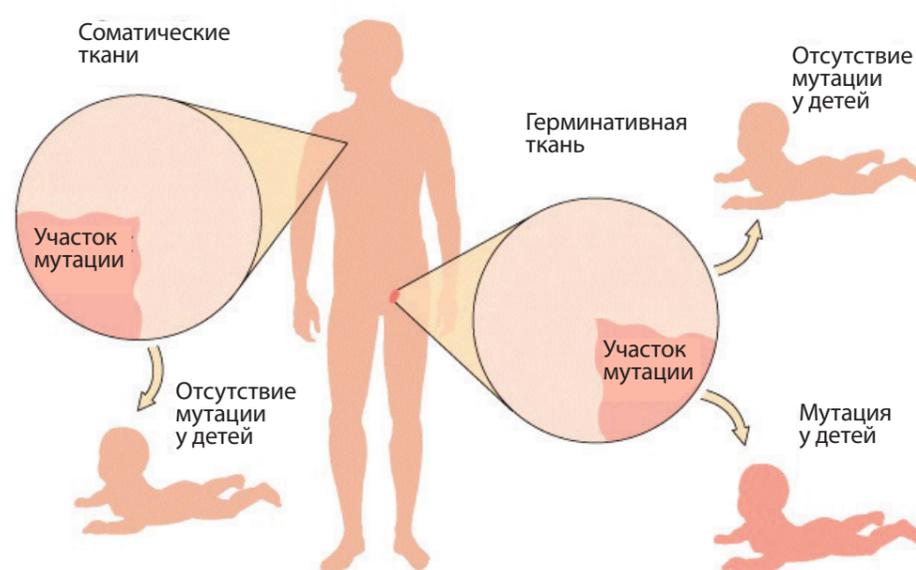
Цетуксимаб — моноклональное антитело (иммуноглобулин класса G1), которое обладает высоким сродством к рецептору эпидермального фактора

Окончание на стр. 8

# Герминативные мутации в онкологии

Наше время можно с уверенностью назвать временем онкологической генетики и молекулярной онкологии. За последние 30 лет произошел невероятный прогресс в изучении генетических свойств опухолевых клеток, молекулярных закономерностей их роста, развития и метастазирования. Многие онкологические заболевания уже перестали быть смертельными. Однако для пациентов, заболевания которых обусловлены так называемыми герминативными мутациями, прогноз до сих пор остается печальным.

РИС. 1. ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА И ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.



В отличие от соматических, герминативные мутации передаются по наследству и присутствуют во всех клетках организма. Вероятность их спорадического возникновения крайне низка, поэтому, проводя сбор семейного анамнеза у пациента, легко заметить наличие ЗНО у нескольких родственников (рис. 1).

Между дефектным геном и клиническими проявлениями можно установить связь. Это позволило выделить определенные наследственные онкологические синдромы: их доля в общей заболеваемости составляет 7–10%. К таким заболеваниям относятся наследственный рак молочной железы (РМЖ) и яичников, семейный аденоматозный полипоз, синдром Ли — Фраумени, синдром фон Гиппеля — Линдау, группа синдромов, связанных с ошибочно спаренными основаниями нуклеотидов ДНК (mismatch-repair), и многие другие.

К особенностям заболеваний, вызванных герминативными мутациями, стоит отнести их возникновение в молодом возрасте, развитие вторичных либо первично-множественных ЗНО. Часто в течение жизни пациенту приходится бороться с чередой онкологических заболеваний, пока одно из них не приведет к смерти. Одни из самых тяжелых заболеваний — синдромы mismatch-repair и синдром Ли — Фраумени, которые мы проиллюстрируем ниже.

**СИНДРОМ ЛИ — ФРАУМЕНИ**

В обоих описанных ниже клинических случаях пациенты имели клинически и генетически подтвержденный синдром Ли — Фраумени. Заболе-

вание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования (рис. 2) и проявляется возникновением у пациента разнообразных опухолей, что связано с повреждением в гене-онкосупрессоре TP53.

Эксперименты, которые проводили на лабораторных животных, показали, что инактивация этого гена у мышей в разы увеличивает частоту возникновения спонтанных опухолей не только у гомозиготных, но и у гетерозиготных по нокаут-аллелю особей. Разница состояла лишь в том, что гомозиготы гибли в первые 4–6 мес, преимущественно от лимфом, а у гетерозигот развивались солидные опухоли: саркомы и различные типы карцином. У человека точечные мутации в TP53 также вызывают различные типы солидных новообразований, среди которых РМЖ, мягкотканые и остеогенные саркомы.

Как правило, повреждения этого гена вызывают по-настоящему катастрофические эффекты в человеческом организме, так как TP53 играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла, апоптозе, процессах ангиогенеза и метастазирования, репарации ошибочно спаренных нуклеотидов и многих других процессах, включая экзосомальные механизмы взаимодействия клеток.

**Клинический случай №1.**

Пациент С., 5 лет, наблюдался с диагнозом мультифокальная альвеолярная рабдомиосаркома, T2bN1M1b, стадия IVB, множественные метастазы в кости скелета, череп, костный мозг, лимфатические узлы. В семейном анамнезе: мать, 38 лет, больна РМЖ, старший брат умер 2 года назад в возрасте 10 лет от остеогенной саркомы бедра. В возрасте 4 лет появилось образование на голени, через 6 мес множественные образования на различных участках тела. Выполнена биопсия, по данным которой имеет место альвеолярная рабдомиосаркома без мутации FOXO1. По данным генетического анализа выявлена перестройка гена TP53, поставлен диагноз синдром Ли — Фраумени.

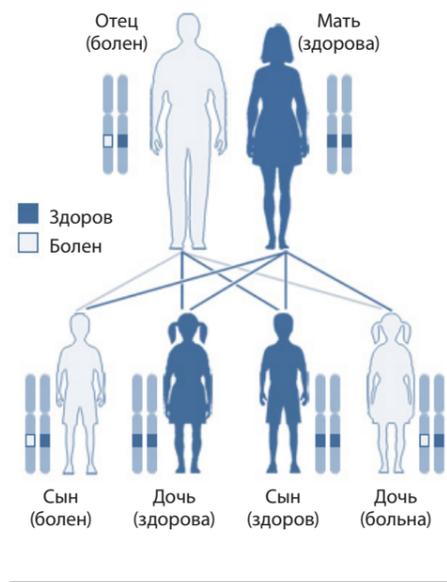
Пациент получил 8 курсов полихимиотерапии, лучевую терапию (ЛТ) на область первичной опухоли, однако на фоне проводимой терапии отмечалась прогрессия заболевания, и пациент погиб.

**Клинический случай №2.**

Пациент К., 15 лет, в апреле 2017 г. появилось образование в правой щечной области. После дополнительного обследования выполнена биопсия и поставлен диагноз эмбриональная рабдомиосаркома правой крылонебной ямки с распространением в полость носа справа, основную и правую верхнечелюстную пазуху, прорастание в полость черепа. T2bN1Mx, IRSIII. Начал получать стандартную химиотерапию (ХТ). Однако после 3-го курса пожаловался на боли в левом коленном суставе. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ), по результатам которой определялось объемное образование нижней трети левого бедра. По данным сцинтиграфии с Tc99, перед началом ХТ метаболической активности в этой области не было. Выполнена биопсия образования кости. Поставлен диагноз конвенциональной остеосаркомы. После проведения дополнительного обследования выявлена мутация TP53. В семейном анамнезе мама, 40 лет, страдает от рецидивирующей базалиомы. Бабушка и дедушка по материнской линии умерли от онкологических заболеваний (родственники не смогли уточнить, каких именно).

Пациент переведен на более интенсивный курс ХТ, однако уже в течение первых 2 нед отмечалась выраженная прогрессия обеих опухолей.

**РИС. 2. АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ**



Отключив эти механизмы, мы получим полный срыв контроля развития раковых клеток, что скажется не только на течении заболевания, но и на ответе на терапию. В связи с чем прогноз у пациентов с мутацией в TP53 до сих пор остается крайне негативным.

На рисунке 3 можно увидеть типичную родословную семьи с синдромом Ли — Фраумени. Однако сегодня ученые считают, что существует не один, а целых три типа этого синдрома. Таким образом, выделяют:

1. LFS1 — 80% пациентов имеют точечную мутацию в ДНК-связывающем домене TP53;
2. LFS2 — мутации в CHEK2, регулирующем работу p53;
3. LFS-L — синдромы, похожие на синдром Ли — Фраумени, не имеющие мутаций в перечисленных генах, но имеющие изменения в длинном плече 1 хромосомы (1q23).

Второй и третий типы встречаются значительно реже. И если для LFS2 известна прямая связь па-

тогенеза с мутациями в гене CHEK2, то для синдрома LFS-L точной локализации генетических повреждений не обнаружено.

Важно сказать, что наличие синдрома Ли — Фраумени — не приговор для пациента. Хотя новообразования возникают в молодом возрасте, спонтанно, часто первично-множественно, а врач-онколог нередко ограничен в выборе терапии, в этой группе пациентов появляется все больше долгожителей. Это связано с обследованием родственников заболевших и диагностикой онкологической патологии на очень ранних стадиях.

**СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ РЕПАРАЦИИ НЕСПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ (MISMATCH-REPAIR)**

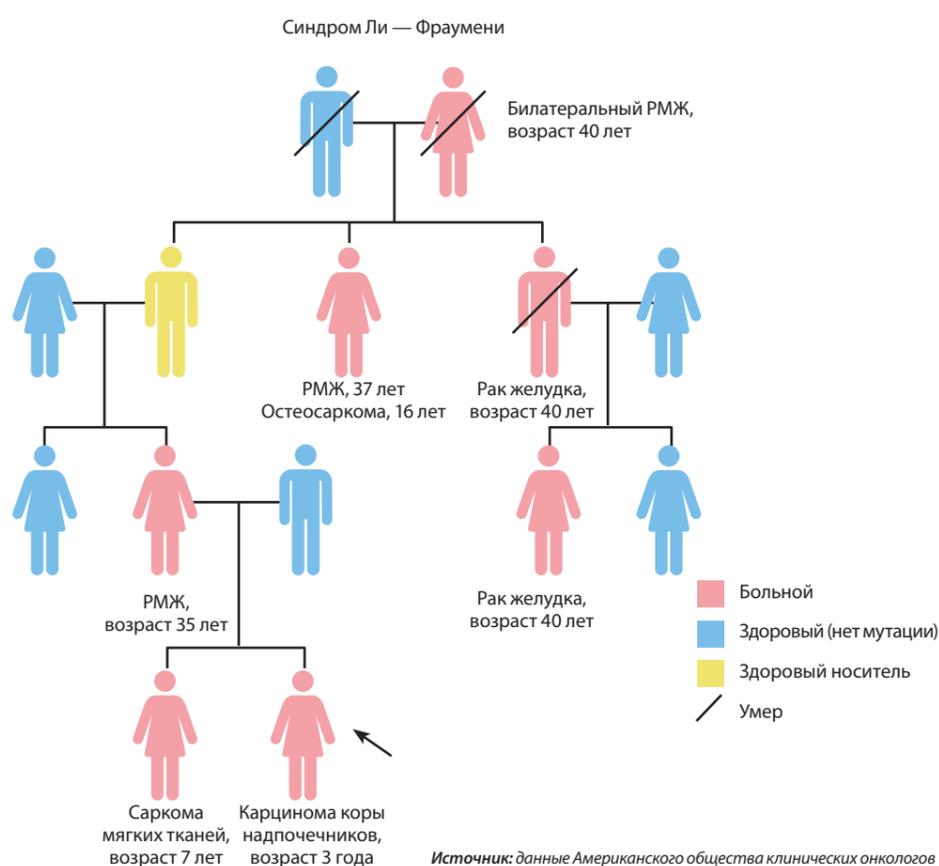
Для ряда синдромов характерно повреждение механизмов, отвечающих за репарацию ДНК, что также приводит к возникновению опухолей, в том числе множественных, синхронных и асинхронных. Это и есть синдромы mismatch-repair.

В данном случае очень ярко видна клиническая картина синдрома mismatch-repair. Чтобы объяснить механизм развития этой патологии, стоит вернуться к базовой биологии и генетике. Как известно, ежедневно в человеческом организме происходят тысячи повреждений звеньев ДНК, вызванные эндо- и экзогенными процессами. В ряде случаев это приводит к мутациям, которые могут способствовать малигнизации клеток.

Для предотвращения этого существует несколько взаимосвязанных ферментативных систем, которые вместе обеспечивают полноценную репарацию ДНК, сохраняя при этом точность воспроизведения генетической информации. Основная задача всех этих механизмов — свести к минимуму любые изменения в ДНК и сохранить ее последовательность.

Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов или mismatch-repair (MMR) — это система распознавания и восстановления пропусков,

**РИС. 3. ТИПИЧНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ДРЕВО СЕМЬИ С СИНДРОМОМ ЛИ — ФРАУМЕНИ**



**Клинический случай №3.**

Пациент Н., 14 лет. Изначально диагностирована пилоцитарная астроцитома. Образование удалено. Однако на контрольной МРТ, выполненной через 1 мес после операции, выявлено новое образование головного мозга. Эта опухоль также была удалена, по результатам гистологического заключения диагностирована анапластическая эпендимома.

Материалы пересматривались в нескольких референсных центрах, в том числе в университете Гейдельберга (Германия). Все заключения свидетельствовали о наличии двух разных новообразований.

Пациент начал получать стандартную ХТ, во время которой пожаловался на примесь крови в стуле. При подробном опросе выяснилось, что ректальные кровотечения беспокоят уже более 2 лет, однако эта информация не была доведена до лечащего врача. При проведении колоноскопии выявлен тотальный полипоз толстого кишечника с 2 участками малигнизации. На фоне ХТ отмечалась некоторая стабилизация, однако при проведении контрольного обследования были выявлены множественные метастазы аденокарциномы кишечника в печень и 1 очаг в мозжечке. В связи с появлением симптоматики выполнена экстренная операция по удалению метастаза в головном мозге. Результаты иммуногистохимического исследования показали, что удаленная ткань оказалась анапластической медуллобластомой. Таким образом, у пациента наблюдалось практически синхронное развитие четырех самостоятельных онкологических заболеваний: анапластической эпендимомы, пилоцитарной астроцитомы, аденокарциномы толстого кишечника и анапластической медуллобластомы.

Из семейного анамнеза стало известно, что в возрасте 28 лет мать перенесла рак шейки матки, а бабушка по материнской линии умерла в молодом возрасте от острого миелобластного лейкоза. При проведении стандартного генетического обследования не выявлено поврежденных генов, влияющих на канцерогенез. В связи с этим материал был направлен на полногеномное секвенирование, в котором выявлены мутации в гене MLH3, участвующем в процессе репарации ДНК.

К сожалению, несмотря на всю проводимую терапию, у пациента отмечалась бурная прогрессия аденокарциномы и медуллобластомы, и спустя полтора года от начала терапии он погиб.

ошибочных сшивок и вставок нуклеотидов в процессе репликации и рекомбинации ДНК. Вероятность ошибки при репликации ДНК составляет  $10^{-7}$ – $10^{-8}$ . Система репарации ошибочно спаренных нуклеотидов снижает эту вероятность до  $10^{-9}$ .

Ее работа состоит из четырех основных задач: обнаружения ошибки, определения дочерней и материнской нити ДНК, удаления неверного фрагмента и замены его на правильный. Эти процессы обеспечивают белки, закодированные в одноименных генах MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 и PMS2. Поломка в них ведет к нарушению репарации, в связи с чем скорость мутагенеза возрастает в несколько раз, что ведет к трансформации клеток в опухолевые.

В том случае, если поломка присутствует в генах MLH1, MSH2, MSH3 либо PMS2, заболевание называют конституциональным синдромом mismatch-repair, который наследуется аутосомно-рецессивно и характеризуется развитием опухолей головного мозга в сочетании с опухолями кишечника. При этом в 60% случаев повреждается ген MLH1. Другое заболевание, которое также вызывается повреждением перечисленных генов, однако наследуется аутосомно-доминантно и требует только одного пораженного аллеля, — синдром Линча. Для него характерен высокий риск рака толстой кишки, а также других ЗНО, включая рак яичников, желудка и кожи.

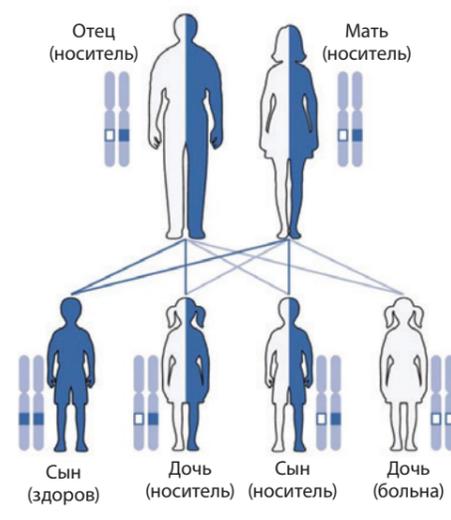
Вернемся к описанному выше клиническому случаю. У пациента были мутации в MLH3, что не соответствует ни конституциональному синдрому mismatch-repair, ни синдрому Линча.

В связи с тем, что этот ген и его функции в системе репарации ДНК еще мало изучены, трудно говорить о возможности выделения его повреждения в отдельный синдром. Однако, как мы видим, последствия такой поломки могут быть весьма впечатляющими.

Одна из главных проблем при лечении синдромов, связанных с mismatch-repair, —

вопрос использования химио- и лучевой терапии. Действие лучевой терапии, как и многих химиотерапевтических агентов, основано на повреждении ДНК, однако при этом оно происходит не только в опухолевых клетках, но и в здоровых. Учитывая нарушения в системе репарации, можно ожидать не регрессии опухоли, а ее роста и даже появления новых образований, так как количество поломок будет только накапливаться.

**РИС. 4. АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ**



К сожалению, в одной статье невозможно представить все наследственные опухолевые синдромы. Какие-то из них, например, наследственный РМЖ, уже хорошо описаны в мировой литературе. О других информации намного меньше. Несмотря на развитие онкологии в целом, в настоящее время мы не можем предложить пациентам и их родственникам радикальных способов решения этой проблемы. Возможно, развитие генной терапии принесет новые надежды для людей с заболеваниями, вызванными герминативными мутациями. ●

Подготовила **Марина Тихонова**

# Ранняя диагностика рака легкого: достижения и проблемы

Рак легкого — не только самая распространенная в мире злокачественная опухоль, но и одна из самых агрессивных и «скрытных». Течение ее начальных стадий обычно оказывается бессимптомным, поэтому проблема ранней диагностики — ключевая в борьбе с данным заболеванием. Этой теме посвятил свое интервью газете «Онкология Сегодня» заслуженный врач России, лауреат премии Правительства Российской Федерации, президент Российской ассоциации бронхологов и интервенционных пульмонологов проф. Виктор Викторович Соколов.

## Виктор Викторович СОКОЛОВ

Проф., руководитель эндоскопического отделения МНИОИ им. П. А. Герцена, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России



— Виктор Викторович, насколько распространен сегодня рак легкого (РЛ) в России и мире, есть ли заметная динамика в показателях заболеваемости и смертности от данного заболевания?

— Рак легкого — злокачественное новообразование (ЗНО), стабильно занимающее на протяжении уже нескольких десятилетий одно из первых мест по распространенности в мире; это же относится и к нашей стране. Максимальные показатели заболеваемости у мужчин регистрируются в Центральной и Западной Европе (53,5 случаев на 100 тыс.) и в Западной Азии, а минимальные — в странах Средней и Восточной Африки. Эту опухоль также отличает не только высочайшая агрессивность, но и другая, еще более грозная особенность: бессимптомное течение на I–II стадиях. Появление таких клинических симптомов, как слабость, похудение, кашель, кровохарканье, обструктивная пневмония, боли в грудной клетке, свидетельствует о наличии уже местно-распространенного процесса с вовлечением органов средостения и грудной клетки.

Если говорить о I стадии РЛ, то даже здесь после радикальной, казалось бы, операции выздоравливают не более 70 % пациентов, а 5-летняя выживаемость при II стадии не превышает 50 %.

Ежегодно в мире регистрируется более 1,3 млн случаев РЛ, что составляет 12 % в структуре общей онкологической заболеваемости. При этом погибают от данной патологии более 1,2 млн человек ежегодно. В нашей стране каждый год выявляется более 52 тыс. новых случаев РЛ, и в течение 1-го года после установления диагноза от этого заболевания умирают более 54 % заболевших. РЛ очень редко диагностируется в возрасте до 40 лет. Средний возраст выявления этой опухоли — 60 лет, а наибольшая распространенность отмечается у лиц старше 75 лет. Около 87 % случаев развития РЛ ассоциировано с курением.

— Какой тип РЛ наиболее опасен?

— До последнего времени выделяли две основные клиничко-морфологические формы РЛ, отличающиеся степенью злокачественности, частотой и характером метастазирования. Это немелкоклеточный РЛ (НМРЛ) и мелкоклеточ-

ный РЛ (МРЛ), их соотношение соответственно 80 и 20 %. В свою очередь, к НМРЛ относили плоскоклеточный, крупноклеточный рак и аденокарциному. По данным морфологической классификации ВОЗ от 2015 г., каждый гистологический тип теперь рассматривается отдельно. А вот понятие НМРЛ официально больше не используется, хотя и остается легитимным. Аденокарцинома — самый распространенный морфологический тип РЛ, она чаще развивается как периферический РЛ.

” Соотношение заболеваемость/смертность при РЛ — самое высокое среди условной группы наиболее распространенных злокачественных опухолей человека. Умирают от этого заболевания 90–95 % заболевших, а 5-летняя выживаемость и в настоящее время сохраняется на уровне 1970-х гг., не превышая 15 %.

В итоге на ранних стадиях РЛ выявляется только в 25 % случаев, а у 75 % пациентов — уже на III–IV стадии, когда возможно только консервативное лечение.

— Раз выявляемость этой опухоли на ранних стадиях так низка, в мире, наверное, уже проведено немало попыток скрининга РЛ?

— Действительно, первые попытки были еще в начале 1950-х гг. И их стало намного больше после того, как в 1958 г. американские ученые Е. Хаммонд и Д. Холл сделали крупнейшее в онкологии открытие, установив, что курение — главный фактор риска развития РЛ. США, Япония, Англия, ФРГ, Канада и Швеция стали пионерами крупных скрининговых исследований. В центре внимания таких исследований чаще всего оказывались люди старше 40–45 лет, в основном мужчины-курильщики.

Расскажу сначала о нелучевом методе диагностики, который стал использоваться при скрининге РЛ, — цитологическом исследовании мокроты (ЦИМ). В 1951 г. Георгиос Папаниколау, автор известного «теста Папаниколау», или цитологического мазка для определения предраковых или раковых клеток во влагалище и шейке матки, впервые продемонстрировал возможность прижизненной диагностики рака *in situ* легких с использованием ЦИМ. Метод сразу показал высокую специфичность в обнаружении опухолей — особенно центральной локализации при плоскоклеточном РЛ.

Динамическое цитологическое исследование мокроты позволяло иногда выявлять центральный РЛ за 5–13 лет до появления рент-

генологических и клинических симптомов. Было также доказано, что появлению преинвазивного плоскоклеточного рака в течение 3–8 лет может предшествовать цитологически диагностируемая атипичная плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия, а рак *in situ* может существовать в виде крошечных «очажков» в легочной ткани до 10–15 лет, пока не проявится клинически. Этот период был назван «золотым периодом» развития ЦРЛ.

— Замечательные результаты! Но, видимо, возникли препятствия для внедрения этого метода в практику?

— Таким препятствием оказалась чувствительность данного метода, не превышавшая в первые годы его применения 15 %. К началу XXI в. чувствительность ЦИМ удалось поднять примерно до 55 %. Столь невысокое значение этого показателя не позволило использовать исследование мокроты в качестве надежного скринингового метода РЛ.

” Самым агрессивным течением обладает МРЛ. Только 5 % пациентов с этим типом опухоли могут рассчитывать на излечение при условии выявления на самых ранних стадиях. Выживаемость при МРЛ не изменилась за последние 25 лет и составляет в среднем всего лишь 10 мес после установления диагноза.

Уже в нашем веке продолжается усовершенствование ЦИМ. Например, разрабатываются технологии иммуноцитологического исследования мокроты с использованием моноклональных антител. Такие тесты выявляют повышенную экспрессию РНК-связывающего белка hnRNP A2/B1. При изучении с помощью полимеразной цепной реакции в бронхиальном лаваже больных РЛ установлено, что чувствительность и специфичность этого метода достигают соответственно 73 и 86 %. А при использовании этого метода вместе с традиционным цитологическим исследованием чувствительность возрастает до 80 %.

Группа корейских ученых недавно представила работу по ранней диагностике РЛ путем выявления в мокроте подтипов MAGE A1–6 генов с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. В мокроте здоровых людей положительный уровень экспрессии этих генов был менее 2 %, а у больных РЛ — более 54 %. К сожалению, других настолько надежных онкомаркеров РЛ пока нет.

Что касается анализов на драйверные или активирующие канцерогенез мутации таких генов, как EGFR, EML4-ALK, KRAS, то они применяются не для ранней диагностики РЛ, а как молекулярные мишени для назначения таргетных противоопухолевых препаратов уже на распространенной стадии РЛ.

Заслуживает внимания и метод автоматизированной количественной цитометрии, разработанный в Канаде. Он основан на системной оценке характеристик ядра клетки, полученных из образцов мокроты пациентов, и на поиске так называемых опухоль-ассоциированных изменений.

Технология была апробирована, в том числе в НИИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова в Санкт-Петербурге, где в исследовании участвовали 268 человек. При специфичности 77 % общая чувствительность метода составила 58 % при ранних стадиях развития РЛ. Методика оказалась наиболее чувствительной (67 %) при выявлении плоскоклеточного РЛ.

— А использование для скрининга рентгено- и флюорографии ждало успешное будущее?

— Это не совсем так. Начнем с небольшого исторического экскурса.

Первые попытки рентгенологического скрининга РЛ предприняты еще в 1949 г.: американские ученые Р. Оверхолт и С. Сомедт для ранней диагностики данной опухоли предложили проводить периодическое рентгенологическое исследование населения. Авторам удалось выявить всего 10 бессимптомных опухолей на 100 тыс. тестов, и особенно

низкой эффективностью такой диагностики оказалась в группе пациентов с центральным бессимптомным РЛ.

Более удачным оказался проект, выполненный в США в 1951 г., в котором оценивались данные флюорографического обследования 6,1 тыс. мужчин старше 45 лет. Выявлено 84 больных РЛ с резектабельностью в 35 %.

В 1953 г. опубликованы данные огромного (1,87 млн участников) исследования, где для скрининга применялись рентген и ЦИМ. В результате обнаружили лишь 193 (0,01 %) случаев РЛ с резектабельностью в 56 % и 5-летней выживаемостью в 44 %.

Во второй половине прошлого века последовала целая серия других подобных работ с участием нескольких миллионов человек. Благодаря усовершенствованию технологий рентгенологического исследования и ЦИМ получены более перспективные, но отнюдь не обнадеживающие результаты. В скрининговой группе уровень выявляемости, резектабельности, а также 5- и даже 10-летней выживаемости оказывались выше, чем в контрольной группе. Но в итоге даже после сверхинтенсивного скрининга, представляющего собой четыре ежегодных рентгеновских исследования злостных курильщиков плюс ЦИМ в течение 6 лет, не удалось достоверно снизить смертность в группе больных РЛ.

**” При флюорографии выявляется не менее 87 % случаев периферического рака и только 11 % рентгенопозитивного центрального РЛ — наиболее частой опухоли курильщиков. Препринвазивный и микроинвазивный центральный рак диагностируется только в 0,4 % наблюдений.**

И все же скрининг РЛ с помощью «рентгена+ИМ» не считается совсем бесперспективным. Поэтому в мире есть много онкологов, не согласных с последними рекомендациями Американского онкологического общества, где рентгенография грудной клетки не рекомендована для скрининга РЛ из-за низкой эффективности.

**— А что можно сказать о скрининге с использованием компьютерной томографии (КТ)?**

— В 1993 г. в Европе стартовало исследование (The Early Lung Cancer Project, ELCAP), которое уже вскоре переросло в крупный международный проект (International ELCAP), где участвовали более 30 тыс. человек. Они обследовались сначала с использованием базовой рентгенографии и низкодозной КТ, а затем с помощью КТ высокого разрешения.

Правда, скрининг проводился только в группах высокого риска РЛ. Даже самые богатые страны не могут себе позволить использовать настолько дорогой метод для поголовного обследования: недавно подсчитано, что на выявление 1 пациента со скрытой формой РЛ необходимо более 1 тыс. долларов.

В 2006 г. по итогам исследования IELCAP выявлено 484 случая РЛ, из них 85 % — I стадии. Радикальные операции выполнили 411 пациентам. Затем на основании 40 мес наблюдения смоделировали 10-летнюю выживаемость, которая составила 80 % среди всех пациентов и 88 % — при I стадии РЛ. Последовали и другие масштабные скрининговые работы с участием курильщиков старше 40 лет, например, в Японии, где вместе с КТ и рентгенографией применялось и ЦИМ.

После 15 050 тестов обнаружили 993 случая с подозрением на РЛ, и для уточнения диагноза использовалась уже КТ высокого разрешения. В результате РЛ выявлен у 71 пациента, и из них 89 % в I стадии опухолевого процесса.

**” При относительно простых способах исследования мокроты чувствительность метода не удалось поднять выше 55 %. При использовании же молекулярно-генетических методик чувствительность была повышена до приемлемых значений. Но сложность этих технологий и их высокая стоимость стали препятствием для их широкого внедрения в практику скрининговых исследований.**

**— Несмотря на то, что КТ по причине высокой стоимости непригодна для всеобщего или тотального скрининга, в группах высокого риска этот метод намного эффективнее рентгенографии?**

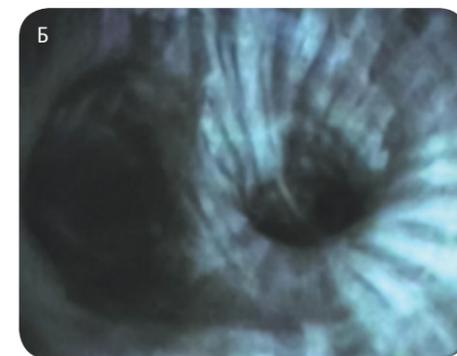
— Вы правы. Во-первых, КТ-скрининг гораздо значительнее, чем рентгенография, повышает показатели выявляемости, резектабельности и выживаемости. Причем особенно на начальных стадиях РЛ. Во-вторых, КТ гораздо более зорко «различает»

потомного центрального РЛ, остающегося ключевой проблемой в онкопульмонологии.

Несколько рандомизированных работ доказали высокую эффективность низкодозной

мультиспиральной компьютерной томографии (НДСКТ) для скрининга РЛ среди заядлых курильщиков. Специфичность этого анализа при диагностике опухолей размером от 1 до 1,5 см достигает 90–97 %, а 63 % таких новообразований обнаруживаются на стадии IA или IB. Это значительно лучше результатов стандартного КТ-исследования, где большинство случаев РЛ выявляется на стадиях IB и II. Благодаря применению НДСКТ смертность от РЛ достоверно снизилась на 20 % по сравнению с итогами использования флюорографии. В Научно-практическом центре медицинской радиологии Департамента здравоохранения Москвы разработан пилотный проект, где НДСКТ применяется в группах высокого риска для скрининга РЛ и других заболеваний органов грудной клетки. В рамках проекта проходит кластерное рандомизированное популяционное исследование такого метода.

## БРОНХОВИДЕОСКОПИЯ



А — в белом свете, Б — в режиме аутофлуоресценции: локальное утолщение слизистой оболочки в области устья сегмента В6 нижней доли левого легкого. При аутофлуоресценции — симптом «темного пятна» в области устья сегмента В6. Биопсия и гистологическое исследование — микроинвазивный плоскоклеточный РЛ.

**— Но это же дорогое мероприятие?**

— НДСКТ-обследования осуществляются в рамках уже доведенных до медицинских организаций средств, и это не требует дополнительных затрат. Старт проекта — начало 2018 г., в нем примут участие более 3,6 тыс. москвичей, удовлетворяющих критериям групп высокого риска по РЛ. Проект осуществляется на базе 10 московских поликлиник и Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения Москвы.

**— Существуют ли эндоскопические методы, пригодные для скрининга РЛ?**

— Бронхоскопическое исследование никогда не использовалось для таких же широкомасштабных скринингов РЛ, которые проводились с помощью флюорографии, ЦИМ и КТ. Эта процедура весьма сложна и трудоемка,

поскольку требуется тщательный осмотр не только основного ствола, но и множества извилистых и узких ветвей бронхиального дерева. И анализ может быть проведен только эндоскопистом-пульмонологом, прошедшим специальную подготовку. Во всем мире таких специалистов гораздо меньше, чем лучевых диагностов.

Кроме того, бронхоскопия, проводимая даже с помощью самых современных устройств с тонким и эластичным зондом, не может осуществляться без местной, а иногда и общей анестезии.

**— Для чего же тогда применяется бронхоскопия?**

— Это основной метод раннего обнаружения скрытых рентгенонегативных форм центрального РЛ, которые не способны «увидеть» даже самые совершенные методы КТ, МРТ или ПЭТ. Считается, что плоскоклеточный центральный РЛ возникает в дыхательных путях вследствие последовательных молекулярных и клеточных изменений.

Современная эндоскопия — совершенно незаменимый способ идентификации поверхностно распространенных очагов мета- и диспластического предрака и раннего рака малого размера и без явных признаков опухолевой инфильтрации слизистой оболочки трахеи и бронхов.

К концу 1960-х гг. в тех же странах, где широко апробировался скрининг по схеме «рентген+ЦИМ», накоплен опыт и по бронхоскопической диагностике центрального РЛ, разработана методика поиска скрытой опухоли бронха. Следующий этап связан с изобретением в 1966 г. гибкого бронхофиброскопа.

Результативность бронхофиброскопической диагностики начального центрального рака, по сравнению с ригидной бронхоскопией, возросла на 40–50 %.

Успешно прошли и первые исследования, правда, в очень небольших (например, 168 злостных курильщиков) скрининговых группах. Так было доказано, что бронхоскопия отлично «распознает» не только сам РЛ, но и предраковые заболевания. Напомним, что ценность эндоскопической бронхоскопии заключается и в возможности получать биопсийные образцы ткани, а также проводить малоинвазивные хирургические процедуры.

Следующим шагом в совершенствовании эндоскопии стало создание методик, которые помогали различать скрытые очаги рака слизистой оболочки бронхов, недоступные для

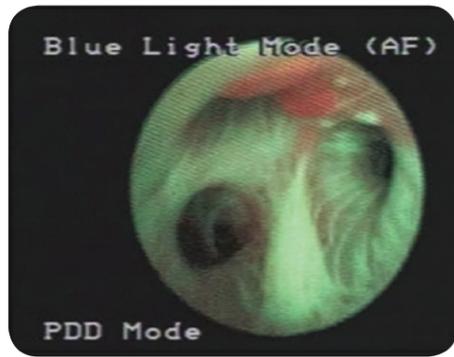
традиционной эндоскопической визуализации в белом свете. Я говорю о методах так называемой экзогенной флуоресценции, эндогенной аутофлуоресценции и узкоспектральной эндоскопической спектродофотометрии.

Флуоресцентная бронхоскопическая диагностика основана на избирательности накопления экзогенных и индуцированных эндогенных фотосенсибилизаторов в ткани опухоли и возможности ее обнаружения по характерной флуоресценции.

Принцип узкоспектральной эндоскопии состоит в элиминации из испускаемого источником света красной спектральной составляющей и эндоскопического осмотра слизистой оболочки в сине-зеленой части спектра, соответствующей пикам поглощения света гемоглобином. В зеленой части спектра визуализируются вены подслизистого слоя. А в синем свете определяются капилляры слизистой оболочки. Применение подобной бронховидеоскопии позволяет оценивать архитектуру и аномалию капиллярной сети слизистой оболочки бронхального дерева.

Наиболее современными технологиями эндоскопии бронхов считаются конфокальная лазерная эндомикроскопия и эндоскопия — методики прижизненной микроскопической диагностики очагов предрака и раннего центрального РЛ. Такие методы дают возможность осматривать слизистую оболочку бронхов с увеличением до 1150 раз и непосредственно в процессе исследования получать изображения, сравнимые с гистологическими. В результате данной оптической биопсии или «гистологии *in vivo*» формируется микроскопическое изображение настолько высокого разрешения, что можно прижизненно оценить аномалии капилляр-

**ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ БРОНХОСКОПИЯ ЛЕГКОГО С 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТОЙ**



Хорошо заметны участки красного свечения слизистой оболочки нижнего долевого бронха правого легкого. Биопсия и гистологическое исследование: множественные очаги плоскоклеточного РЛ.

ной сети слизистой оболочки и подслизистого слоя, особенности метаболизма, оксигенации и пролиферативной активности в зоне неоплазии, а главное — микроструктуру ткани вплоть до размера клеточного ядра.

— **Расскажите, пожалуйста, подробнее о способах диагностики РЛ в руководимом вами отделении.**

— Мы начали применять эндоскопические методы в диагностике РЛ еще с 1984 г. За последние 30 лет обследовано более 16 тыс. пациентов из групп высокого риска. Выявлено 172 случая раннего РЛ, изучены и классифицированы различные формы роста и локализации так называемых малых опухолей слизистой оболочки бронхов.

В отделении применяется не только стандартная бронховидеоскопия в белом свете,

но также мультимодальное эндоскопическое исследование. Оно стало основой экспертной диагностики предраковых заболеваний и раннего РЛ. В предыдущем номере «Онкологии Сегодня» мой коллега С. С. Пирогов уже рассказал об этом комплексе инновационных исследований, но в отношении рака желудка. При обследовании бронхов мы применяем, в принципе, те же приемы.

Речь идет об использовании таких технологий, как аутофлуоресценция, узкоспектральная эндоскопия и эндосонографическое исследование, а также эндоскопии сверхвысокого увеличения: конфокальной лазерной эндомикроскопии и эндоцитоскопии. Такой комбинированный подход дает возможность детально изучить слизистую оболочку не только на макро-, но и на микроструктурном уровне.

регрессии очагов этих ЗНО в 89 %, а при размере опухоли не более 1 см по плоскости полная регрессия составила 100 %.

— **Как вы считаете, смогут ли уже в обозримом будущем в клинической практике применяться скрининговые методы, например, НДСКТ, или какие-то из описанных вами бронхоскопических методов? Возможно, пока в небольших группах самого высокого риска?**

— По оценкам ВОЗ, злостных курильщиков в мире свыше 1,25 млрд человек. Мне кажется, что еще остается открытым вопрос о разработке скринингового метода РЛ, надежного и доступного для широкой клинической практики, а тем более — пригодного как для поголовных осмотров населения, так и в группах онкологического риска.

” Эпителий трахеобронхиального дерева проходит ступенчатые шаги канцерогенеза: от нормального эпителия, который трансформируется в гиперпластический, затем в метаплазию, дисплазию, а затем рак *in situ*, микроинвазивный и инвазивный рак.

Это с высокой точностью позволяет выявить различные этапы предраковых заболеваний и РЛ. По итогам нашей работы показатели чувствительности и специфичности при использовании мультимодальной бронхоскопии с целью выявления скрытых очагов рака превысили 90 %.

Затем, благодаря применению эндобронхиальных методов органосохраняющего хирургического лечения, удалось добиться полной

В то же время я надеюсь, что уже вскоре будет создан метод диагностики предрака и самого раннего РЛ с чувствительностью и специфичностью, близкими к 100 %. С позиций сегодняшнего дня, одним из ведущих методов выявления скрытых форм центрального РЛ может стать мультимодальное эндоскопическое исследование легких. ●

Подготовил **Александр Рылов**

**НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ**  
www.abvpress.ru

**ЖУРНАЛЫ**

- ОНКОУРОЛОГИЯ
- Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
- Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ
- ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
- КЛИНИЦИСТ
- УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
- АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ
- ОНКО ПАТОЛОГИЯ
- ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
- ОНКО ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
- НЕЙРОХИРУРГИЯ
- Российский Биотерапевтический Журнал
- Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
- МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ

**ГАЗЕТЫ**

- Онкология Сегодня
- Урология сегодня
- СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

Наши издания доступны в печатной форме, на сайтах издательства, а также в мобильных приложениях iOS

**РООУ** УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В ПРЕДСТОЯЩИХ МЕРОПРИЯТИЯХ РООУ!

**ПРИЕМ ТЕЗИСОВ НА XIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС РООУ**

Тезисы принимаются до **1 июня 2018 г. включительно**  
Отправить тезисы вы можете по электронной почте на адрес: [tezis@roou.ru](mailto:tezis@roou.ru) или загрузить на сайте [www.roou-congress.ru](http://www.roou-congress.ru)

Более подробно с правилами оформления тезисов вы можете ознакомиться на сайте мероприятия

**7 СЕНТЯБРЯ 2018**  
Конференция РООУ в Южном федеральном округе, Волгоград

**14 ДЕКАБРЯ 2018**  
Конференция РООУ в Уральском федеральном округе, Челябинск

**4-5 ОКТЯБРЯ 2018**  
XIII Международный Конгресс Российского общества онкологов, Москва

С БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ВЫ МОЖЕТЕ ОЗНАКОМИТЬСЯ НА САЙТЕ ROOU.RU  
ПО ВСЕМ ВОПРОСАМ ВЫ МОЖЕТЕ ОБРАТИТЬСЯ К СОТРУДНИКАМ КОНГРЕСС-ОПЕРАТОРА АБВ-ЭКСПО  
ТЕЛ./ФАКС: +7 (495) 988-8992 | E-MAIL: [INFO@ABVEXPO.RU](mailto:INFO@ABVEXPO.RU)

# Пероральная химиотерапия НМРЛ и РМЖ: от теории к практике

15 ноября 2017 года в рамках XXI Российского онкологического конгресса в Москве состоялся симпозиум от компании Pierre Fabre, посвященный возможностям пероральной химиотерапии и ее применению в реальной клинической практике. Химиотерапевты д.м.н. Д. Д. Сакаева, д.м.н. Л. В. Болотина, д-р Е. В. Карабина, д.м.н. И. А. Королёва, к.м.н. В. Е. Шикина и д.м.н. Е. В. Артамонова рассказали об аспектах применения препарата винорелбин, насчет которых, по мнению докладчиков, сегодня практикующие врачи недостаточно информированы.

## ХИМИОТЕРАПИЯ НМРЛ

«Чуть более 20 лет назад на онкологических конгрессах можно было слышать дискуссии: «Что лучше назначать пациентам с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ): поддерживающую терапию или химиотерапию?» — вспоминает д.м.н. Д. Д. Сакаева, открывая симпозиум. — Пройдя долгий путь, подходы к лечению заболевания с тех пор далеко ушли вперед». Тем не менее, в современной схеме лечения пациентов с немелкоклеточной карциномой легкого по-прежнему остается место для классической химиотерапии. В 1-й линии химиопрепараты применяются при отсутствии активирующих мутаций или слабой экспрессии PD-L1. К этой группе относятся порядка 70% всех пациентов, у которых диагностирован НМРЛ (Steffen Filskov Sorensen et al., *Transl Oncol*, 2016 Feb).

Химиопрепарат винорелбин уже более 10 лет привлекает особое внимание врачей-онкологов, занимающихся терапией НМРЛ. На сегодняшний день, согласно международным руководствам, винорелбин при распространенном НМРЛ в 1-й линии может применяться как в комбинации с препаратами платины, так и с гемцитабином или таксанами.

## ПЕРОРАЛЬНАЯ ХТ — РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД ПРИ ЛЕЧЕНИИ НМРЛ

Интерес к винорелбину в кругу онкологов объясняется в том числе тем, что препарат доступен в пероральной форме (Навельбин, капсулы 20 мг и 30 мг). Навельбин по эффективности и биодоступности не уступает форме для внутривенного введения. (M. E. O'Brien et al., *Ann Oncol*, 2004; E. H. Tan et al., *Ann Oncol*, 2009). Так, при применении навельбина совместно с цисплатином при распространенном НМРЛ удается достичь ЧОО 27,4%, медианы ОВ 9,9 мес и ВБП 4,9 мес (E. H. Tan et al., *Ann Oncol*, 2009).

Простая схема приема, контролируемый профиль безопасности, возможность избежать нежелательных явлений, связанных с внутривенным введением препарата (флебиты), — неполный список преимуществ пероральной химиотерапии перед парентеральной.

Дополнительным плюсом является тот факт, что навельбин — оригинальное средство, прошедшее все этапы клинических испытаний. «Мы живем в эпоху дженериков, и возможность работать с оригинальным препаратом всегда с радостью воспринимается практикующими клиницистами», — отмечает Д. Д. Сакаева.

## МАЛЫЕ ДОЗЫ — БОЛЬШИЕ НАДЕЖДЫ

В последнее время многие авторы посвящают свои исследования метронуемой химиотерапии.

«Метронуемый» режим — длительная непрерывная терапия низкими дозами средства, предположительно действующая на сосудистую

и иммунную системы опухоли, — сравнительно новый подход, который активно исследуется авторами в последние 5 лет. Метронуемая терапия особое значение приобретает в ситуациях, когда соматический статус пациента ухудшается.

Как отмечает Д. Д. Сакаева, подобную картину мы нередко видим по завершении курса терапии НМРЛ 1-й линии. Доктор приводит данные, полученные E. Kontopodis и J. Chemother в 2013 году. Их работа была посвящена использованию перорального винорелбина в метронуемом режиме во 2-й и 3-й линиях лечения; число испытуемых составило 46 чел. Препарат был назначен внутрь в дозировке по 50 мг/сут 3 раза в неделю. Частичный ответ отмечался у 11% больных, стабилизация состояния — у 19,6%, медиана ВБП составила 2,2 мес, медиана ОВ — 9,4 мес.

Метронуемый режим сегодня еще не зарегистрирован. Но когда регистрация произойдет, показаниями для метронуемой химиотерапии винорелбином, предположительно, будут возраст более 70–75 лет, PS≤2 и ограничения для применения препаратов платины. В ближайшие 3 года ученые, вероятно, получат ответ на вопрос, эффективно ли применение метронуемого режима в комбинации с дистанционной лучевой терапией при НМРЛ.

К.м.н. В. Е. Шикина приводит случай терапии Навельбином пациентов с НМРЛ из личной практики. Благодаря пероральной форме препарата у пациентки старшей возрастной группы была возможность проходить лечение амбулаторно, сохраняя привычный образ жизни, и отсрочить начало внутривенной терапии на полгода. В. Е. Шикина называет пероральную ХТ капсулами винорелбина «эффективным, нетоксичным и удобным вариантом противоопухолевого лечения больных НМРЛ, имеющих противопоказания к назначению препаратов платины».

К слову о платиносодержащих агентах, в таком режиме винорелбин может применяться не только как альтернатива препаратам платины, но и в комбинации (M.E. Cazzaniga et al. *Future Oncol*, 2016).

## БЕРЕЖНОЕ ОБРАЩЕНИЕ

Следует учитывать оценку состояния пациента по ECOG и его нацеленность на лечение при выборе схемы терапии. Хорошая переносимость винорелбина позволяет применять его как средство первой линии у пожилых или/и соматически ослабленных пациентов. Так, по данным исследования II фазы, проведенного A. Camerini et al. (2009), монотерапия навельбином у пожилых пациентов с ECOG=2 обеспечивает значительный контроль над заболеванием. В исследовании были включены 43 пациента с медианой возраста 77 лет, которым назначался винорелбин 60 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Контроль над заболеванием был достигнут в 48,8% случаев, медиана ОВ составила 8 мес (95% ДИ 3–35 мес), а годич-

ная выживаемость — 37,5% (A. Camerini et al., *Ann Oncol*, 2009).

Еще один пример лечения навельбином из собственной практики приводит Е. В. Карабина (г. Тула). Пациенту 67 лет с местно-распространенным НМРЛ при статусе ECOG 2, получавшему предшествующую терапию этопозидом с карбоплатином и эрлотинибом, был назначен винорелбин в капсулах в монорежиме, что позволило добиться стабилизации заболевания.

«При хроническом течении заболевания мы должны быть готовы к проведению длительной терапии, — комментирует Е. В. Карабина. — Зачастую варианты лечения предполагают сравнимую эффективность, безопасность и стоимость лечения, поэтому решающими становятся предпочтения пациента. Крайне важно выбрать приемлемый для пациента способ применения препарата и терапевтический режим в общем».

## ВИНОРЕЛБИН ПРИ РМЖ

Для терапии РМЖ врачу на выбор представляется обширный список лекарственных

средств: такого разнообразия химиотерапевтических опций, как в онкоматологии, нет ни в одной другой области онкологии. В настоящее время насчитывается около 15 препаратов, одобренных МЗ РФ, для проведения химиотерапии РМЖ. В пероральной форме среди химиотерапевтических средств, применяемых при РМЖ сегодня, существуют 2 препарата, это винорелбин и капецитабин. Более подробно с показаниями и режимами лечения винорелбином пациенток с опухолями молочной железы слушателей ознакомила врач-онколог, химиотерапевт из г. Самары д.м.н. И. А. Королёва.

В начале своего выступления И. А. Королёва провела интерактивный опрос: какой путь введения лекарственных препаратов предпочли бы присутствующие в аудитории слушатели? Голоса распределились следующим образом: 79,1% присутствующих выбрали пероральный путь, 18,8% ответили, что пероральный и парентеральный пути для них предпочтительны в равной степени, и лишь 2,1% отдали свой голос за внутривенное введение.

Немелкоклеточный Рак Легкого – Распространенный Рак Молочной Железы

**КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ<sup>1-5</sup>**  
**СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ<sup>6,7</sup>**



**НАВЕЛЬБИН Капсулы**  
винорелбин  
С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

**Контроль заболевания<sup>1-5</sup>**  
**Низкая кумулятивная токсичность<sup>1-2</sup>**  
**Качество жизни<sup>1-7</sup>**

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

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

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

**Pierre Fabre**  
Médicament

Наиболее эффективными препаратами для лечения РМЖ принято считать антрациклины и таксаны. Несмотря на кардиотоксичность, их, как правило, назначают пациентам в качестве средств 1-й или 2-й линии или в адъювантном режиме. После химиотерапии антрациклинами и таксанами, в том числе в адъювантном режиме, в качестве монотерапии ESMO рекомендует капецитабин, винорелбин или эрибулин (Cardoso et al., 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ESMO ESO), 2014).

«Антрациклины и таксаны — приоритетные группы химиотерапии 1-й линии у больных РМЖ, которые ранее их не получали. Однако и другие опции являются доступными и эффективными, такие как капецитабин и винорелбин. Их в первую очередь следует рассматривать в случаях, когда для пациентки важно избежать алопеции», — поясняет д.м.н. Е. В. Артамонова (г. Москва).

Д.м.н. Е. В. Артамонова говорит и о других ограничениях использования основных средств 1-й линии, кроме действия на сердечно-сосудистую систему: «Применение обычных антрациклинов ограничено предельно допустимой дозой, таксанов — развитием периферической полинейропатии».

**ХИМИОТЕРАПИЯ «СОЛО»**

Согласно рекомендациям 3-го консенсуса ESO–ESMO по распространенному раку молочной железы, монокимиотерапия показана в следующих случаях:

- после предшествующей адъювантной терапии антрациклинами и таксанами при рецидиве;
- пациенткам с медленно прогрессирующим заболеванием или пожилым в 1-й линии терапии;
- пациенткам с низким функциональным статусом;
- при первичной/вторичной резистентности к гормональной терапии.

Монотерапия у таких больных позволяет достичь облегчения симптомов и контроля над заболеванием, продления жизни и улучшения ее качества (3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)).

Клиническое исследование II фазы, посвященное оценке эффективности и безопасности терапии препаратом навельбин в капсулах в 1-й линии терапии у пациенток (n=70) с костными метастазами после предшествующей гормонотерапии, показало, что клиническая эффективность достигается в 55,7 % случаев. Понятие «клинической эффективности» включало в себя подтвержденный полный ответ, частичный ответ и стабилизацию заболевания в течение не менее 24 недель. Длительность клинической эффективности при монотерапии — 11,1 мес (95 % ДИ 8,6–14,7). Медиана ВБП превысила 8 мес (8,2 мес, 95 % ДИ 5,5–10,3), медиана ОВ составила 35,2 мес. Состояние 69 % пациенток (более 2/3) позволило провести минимум 6 четырехнедельных циклов, и для 79 % участниц оказалось возможным повышение дозы до стандартных 80 мг/м<sup>2</sup> (Steger et al., ESMO, 2014).

**КОГДА ОДНОГО СРЕДСТВА НЕДОСТАТОЧНО**

Профиль пациентки, которой, согласно рекомендациям ESMO, показана полихимиотерапия, включает:

- наличие висцеральных метастазов;
- непродолжительный безрецидивный период после терапии антрациклинами и/или таксанами;
- трижды негативный рак.

При полихимиотерапии в таких случаях можно быстро достичь контроля симптоматики и/или самого заболевания. Для комбинированной химиотерапии характерна высокая частота ответа при терапии 1-й линии, равно как и после лечения антрациклинами и/или таксанами. При этом возможно использование полностью пероральной комбинации винорелбин+капецитабин (Annals of Oncology, 2014).

Согласно руководству ESMO ABC 3 2016 года, при HER2-положительном РМЖ в терапии первой линии рекомендуется назначить анти-HER2-агент в комбинации с винорелбином или таксанами. Крупные исследования III фазы TRAVIOTA и HERNATA показали, что комбинация винорелбина с трастузумабом не уступает в эффективности аналогичной комбинации с паклитакселом или доцетакселом. Переносимость винорелбина оказалась лучшей, по сравнению с таксанами: так, больше пациентов в доцетакселе прекратили терапию из-за токсичности (P <0,001), также у них чаще отмечались III и IV степени фебрильной нейтропении (36,0% против 10,1%). (Andersson, JCO, 2011).

**СОВМЕЩАЯ НЕСОВМЕСТИМОЕ**

И. А. Королёва приводит данные собственного исследования эффективности и безопасности навельбина в капсулах. В исследование были включены 17 пациенток, которым по причине нежелания или невозможности установки венозного катетера проводилась терапия винорелбином в пероральной форме. Среднее число циклов химиотерапии составило 6, контроль болезни был достигнут у 13 больных, и он большей частью (в 8 случаях) проявлялся как стабилизация заболевания. «Что нас очень порадовало, — комментирует результаты И. А. Королёва, — в изучаемой группе пациенток не было случаев фебрильной нейтропении, и алопеция 2-й степени (неполная) отмечалась только у 28 % участниц» (М. В. Копп, И. А. Королёва, 2015).

Химиотерапия пероральным винорелбином — эффективная опция для 1-й и 2-й линии лечения метастатического РМЖ, а также распространенного и метастатического НМРЛ в 1-й, 2-й и последующих линиях как в варианте монотерапии, так и в комбинации.

Пероральная химиотерапия часто является наиболее удобным для врача и пациента способом лечения и исключает многие риски, связанные с инвазивными путями введения препаратов. Важное достоинство лечения навельбином в капсулах — приемлемый профиль токсичности, позволяющий минимально воздействовать на привычный образ жизни пациентов, при этом позволяя эффективно контролировать прогрессирование заболевания. ●

**Два лица одной болезни**

Окончание. Начало на стр. 1

роста. Взаимодействуя с ним, оно блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования данной молекулы. Тогда прекращается подача сигнала к ядру раковых клеток. Подавляется их пролиферация, ангиогенез, опухолевая инвазия и метастазирование с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к облучению и химиотерапии.

Завершенное в 2012 г. Европейское исследование III фазы EXTREME с участием более чем 400 человек показало, что при добавлении цетуксимаба к полихимиотерапии с использованием цисплатина и 5-фторурацила медиана продолжительности жизни значительно увеличивается.

**— В каком направлении эволюционирует хирургическое лечение ПРГШ?**

— Сейчас чаще стали применяться лазерные эндоскопические трансоральные операции. Хирург проводит вмешательство через рот, расширяемый с помощью специальных клинков, используется особый хирургический микроскоп, подведенный ко рту больного, вместо скальпеля применяется лазер. Так обеспечивается более

щадящее воздействие на ткани, ускоренная эпителизация и заживление рубца. При выполнении расширенно-радикальных операций в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина участвуют две операционных бригады, включающие хирурга и двух ассистентов. Специалист по реконструктивной хирургии отвечает за извлечение и пересадку блоков тканей на сосудистых ножках. Это могут быть, например, фрагменты малоберцовой кости вместе с кожей, мышечной тканью и подкожной жировой клетчаткой для остеосинтеза нижней челюсти; фрагменты лопатки, тазовых костей и другие блоки тканей. После пересадки комплекса тканей мы с ассистентами выполняем все остальные этапы операции.

С нами сотрудничает одна из московских лабораторий 3D-моделирования. Например, данные компьютерной томографии лицевого скелета со здоровой стороны позволяют сделать детальную послойную 3D-реконструкцию изображения лица со стороны, массивно разрушенной опухолью. По этому шаблону выполняют реконструктивно-восстановительную операцию. ●

Подготовил **Александр Рылов**

Санкт-Петербург  
Park Inn by Radisson Прибалтийская  
5 - 8 ИЮЛЯ 2018

**IV ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ**

**БЕЛЫЕ НОЧИ**

**4000 УЧАСТНИКОВ ИЗ РОССИИ И ЗАРУБЕЖЬЯ | 90 ИНОСТРАННЫХ ЭКСПЕРТОВ  
БОЛЕЕ 700 ДОКЛАДОВ | 55 ТЕМАТИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ | ПРЕКУРСЫ ПО УЗИ-ДИАГНОСТИКЕ  
МАСТЕР-КЛАССЫ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ СЕССИИ | ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИИ ИЗ ОПЕРАЦИОННЫХ**

- Прямые включения из операционных в рамках проекта «Живая хирургия»
- Онкомамология - д.м.н. Криворотько Петр Владимирович
- Абдоминальная онкология - д.м.н. Карачун Алексей Михайлович
- Онкогинекология - д.м.н. Берлев Игорь Викторович
- Торакальная онкология - д.м.н. Левченко Евгений Владимирович
- Опухоли головы и шеи - к.м.н. Раджабова Замира Ахмедовна

• Курс мультимодальной визуализации молочной железы 

**МЕРОПРИЯТИЕ ПЛАНИРУЕТСЯ К АККРЕДИТАЦИИ  
В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**



**WWW.FORUM-ONCO.RU**

Тел.: +7 (812) 439-95-55, доб. 4215, факс: (812) 596-89-47, E-mail: info@forum-onco.ru

**Онкология Сегодня** РЕДАКЦИЯ Ответственный секретарь: Ширабокова Ю.Ю. АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ Заказ 180832. Тираж 5000 экз. 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.

№ 1 (26) 2018  
УЧРЕДИТЕЛЬ  
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Главный редактор: Жуков Николай Владимирович  
Зам. главного редактора: Каприн А.Д.  
Шеф-редактор: Русаков И.Г.  
Редактор: Камолов Б.Ш.  
Руководитель контент-группы: Фюер Е.Е.

Корректор: Болдырева Ю.Г.  
Дизайн и верстка: Степанова Е.В.  
Директор по рекламе: Петренко К.Ю.  
petrenko@abvpress.ru

РАСПРОСТРАНЕНИЕ  
По подписке. Бесплатно.  
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением

ПЕЧАТЬ  
Типография ООО «Юнион Принт»