

ФОНД ПОДДЕРЖКИ ПРОТИВОРАКОВЫХ
ОРГАНИЗАЦИЙ РОССИИ
«ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ОНКОЛОГИЯ

№ 2 (11) 2015

сегодня
www.netoncology.ru

Химиотерапия рака предстательной железы: раннее начало

До настоящего времени возможность отсрочить химиотерапию рака предстательной железы (РПЖ) многие специалисты рассматривают как «мерило успеха», однако, возможно, ее более раннее начало может продлевать жизнь больных. В ближайшие годы вряд ли удастся достигнуть полного излечения пациентов с метастатическим РПЖ (мРПЖ), поэтому основная цель — максимальное увеличение продолжительности жизни. Раннее применение таксанов — наиболее обнадеживающая стратегия, считает Маха Хуссейн — исследователь, награжденная в 2015 г. за введение в практику таксанов. Журналисты ОС беседовали с мировыми лидерами о возможностях ХТ при мРПЖ и новых данных по эффективности.



С 1970 г. проведены более десяти клинических исследований эффективности добавления различных химиотерапевтических препаратов к андроген-депривационной терапии (АДТ), которые не показали улучшения общей выживаемости (ОВ) при мРПЖ. Однако появление препарата доцетаксел сломало устоявшуюся парадигму о резистентности РПЖ к цитотоксическим агентам:

— Этот препарат мы используем как минимум 10 лет, — рассказывает ОС Маха Хуссейн. — В 2004 г., по результатам двух крупнейших исследований TAX327 и SWOG-9916, доцетаксел был одобрен FDA для применения при кастрационно-резистентном РПЖ (КРРПЖ). Практически сразу появилось предположение, что химиотерапия может быть использована на более раннем этапе — в основном, при неудовлетворительном ответе на АДТ.

Химиотерапия: раннее начало

Сейчас только треть пациентов с КРРПЖ получают доцетаксел (Zielinski R.R. et al., J Clin Oncol 2013), а возможность отсрочить химиотерапию для многих специалистов — «мерило клинического успеха».

— Согласно данным современных исследований, именно раннее на-

чало ХТ дает пациенту большее преимущество, — отмечает Маха Хуссейн. — При АДТ увеличивается популяция андроген-независимых клонов, что и обеспечивает опухолевую прогрессию. Эффективно воздействовать на эти клетки, впоследствии связанные с развитием КРРПЖ, проще, пока их мало.

Продолжение на стр. 2 ►

В номере:

Технологии в онкологии

Стереотаксис: становление и развитие

Рождение современной радиохирургии. История в деталях.

► 5

Клинический случай

Первый опыт. Микрохирургическая реконструкция верхних отделов аэродигестивного тракта

В клиническую практику успешно внедрен новый метод лечения пациентов, перенесших ларингэктомию.

► 7

Дискуссия

Гормональная терапия при кастрационной резистентности: быть или не быть?

Опухолевая гетерогенность, микроокружение и синтез андрогенов — почему не стоит отменять гормональную терапию.

► 11

Организация здравоохранения

Маршрутизация — искусство управления сроками

Нереальная реальность как показатель качества онкологической помощи. Сколько можно ждать?

► 14

Поддерживающая терапия

Кахексия. Когда тело — непосильная ноша

Злокачественные новообразования и противоопухолевая терапия зачастую сопровождаются недостаточностью питания, снижением массы тела и развитием кахексии. До 80% пациентов в конце концов приходят к синдрому анорексии-кахексии онкологических больных (САКОБ) — сложному многофакторному патологическому состоянию, которое влияет не только на общее самочувствие пациента, но также на успех проводимого лечения и продолжительность жизни. Тем не менее на сегодняшний день нет единых четких алгоритмов диагностики и лечения этого синдрома.



Исторически кахексия была описана как синдром необратимого истощения у неизлечимо больных пациентов. В переводе с древнегреческого «kakos» — плохой, «hexus» — состояние. САКОБ — сложное

состояние истощения тканей, которое у онкологических пациентов развивается как вторичная патология и приводит к прогрессирующим функциональным нарушениям. САКОБ характеризуется развитием системного воспаления,

отрицательного белкового и энергетического баланса, выраженной потерей массы тела в сочетании или без потери жировой ткани, анорексией, астенией и анемией; на ранних стадиях эти проявления имеют различную степень выра-

женности. САКОБ является наиболее частым проявлением метастатических и прогрессирующих злокачественных новообразований (ЗНО) и в 20% случаев становится непосредственной причиной летального исхода.

Немного статистики

Распространенность кахексии и ее осложнений среди онкологических пациентов очень высока. САКОБ развивается примерно у половины всех больных и в последние 1–2 недели жизни синдром регистрируется у 86% пациентов (Teunissen S.C., 2007). Было показано, что у мужчин с онкопатологией потеря мышечной массы развивается заметно чаще, чем у женщин (Harvie M.N. et al., 2003). На фоне прогрессирования заболевания у 45% пациентов отмечается уменьшение массы тела более чем на 10% от исходного показате-

ля (Argilés J.M., 2005). Смерть обычно наступает, когда потеря массы достигает 30% от обычного веса пациента (Tisdale M.J., 2002); непосредственно с САКОБ связано 20% летальных исходов (Skipworth R.J. et al., 2007). Встречаемость и степень тяжести САКОБ разнится в зависимости от вида опухоли: кахексия более выражена при раке желудка, поджелудочной железы, толстой кишки и немелкоклеточном раке легкого (Fearon K et al., 2011). Это распределение комментирует Антон Владимирович Снеговой: «К особой группе риска по развитию САКОБ относятся пациенты, у которых злокачественные новообразования локализованы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Поскольку именно в ЖКТ проходят основные пути метаболизма, то любые изменения в нем ведут к перестройке метаболических процессов».

Продолжение на стр. 4 ►

Химиотерапия рака предстательной железы: раннее начало

◀ Продолжение, начало на стр. 1



Евгений Наумович ИМЯНИТОВ
Профессор, д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург



Маха ХУССЕЙН/ Maha HUSSAIN
Профессор, онколог, уролог, онкологический центр Мичиганского университета / University of Michigan Comprehensive Cancer Center (Энн-Арбор, Мичиган, США)

Результаты рандомизированного клинического исследования CHAARTED (Chemo-Hormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer), доложенные Кристофером Суини на конгрессе ASCO в 2014 г., изменили взгляд на клиническую практику. В ходе исследования 790 мужчин с распространенным гормонально-чувствительным РПЖ получали АДТ или АДТ в комбинации с доцетакселом (6 циклов).

Почти две трети пациентов (64%) отнесли к группе высокого риска, т.е. имели 4 и более костных метастаза за пределами осевого скелета и/или висцеральные метастазы. Результаты CHAARTED оказались неожиданными: различия в медиане ОВ составили более 1 года (Табл. 1). Наибольшее преимущество было отмечено для мужчин с большим объемом метастатического поражения: при наличии висцеральных метастазов и/или ≥4 очагов костных метастазов ОВ составила 49,2 и 32,2 месяца на фоне АДТ с доцетакселом и без, соответственно. До исследования CHAARTED доцетаксел оставался в резерве для пациентов с КРРПЖ, увеличивая выживаемость всего на 2–3 месяца. Но CHAARTED оказался в эпицентре дискуссии: данные аналогичного исследования, проведенного несколькими годами ранее, были противоположными. Так, в рандомизированное исследование III фазы GETUG-AFU-15 было включено 385 пациентов с гормонально-чувствительным мРПЖ, ранее не получавших лечение. Пациентам была назначена АДТ или АДТ в комбинации с доцетакселом (9 циклов). При медиане наблюдения 50 месяцев, комбинированная терапия не показала достоверного преимущества в отношении ОВ (Табл. 1), хотя биохимическая ВБП составила 22,9 месяца в группе комбинированного лечения и 12,9 месяцев в группе АДТ (p=0,005).

— Сейчас уже проанализированы данные в подгруппах пациентов исследования GETUG-AFU-15, — говорит ОС Маха Хуссейн. — Я должна сказать, что, несмотря на первоначальные разногласия, подгрупповой анализ GETUG-AFU-15 подтвердил выводы CHAARTED. Обновленные данные GETUG-AFU-15 представлены на Genitourinary Cancer Symposium 2015 (Gravis G Boher et al., J Clin Oncol 2015). При медиане наблюдения 82,9 месяцев медиана ОВ составила 60,9 и 46,5 месяцев в группах химио-гормональной терапии и АДТ, соответственно (p=0,44). Хотя результаты GETUG-AFU-15 и не показали достоверного преимущества комбинированной терапии, следует отметить ряд ограничений этого исследования: почти вдвое меньшая, чем в CHAARTED, выборка пациентов, примерно 50% из которых имели хороший прогноз, продолжительность химиотерапии составила 9 циклов, а на момент проведения исследования еще не были доступны энзалутамид, абиратерон, кабазитаксел, Ra-223 и сипулейцел-Т,

применение которых на последующих этапах лечения могло повлиять на ОВ. Дополнительным аргументом в пользу раннего начала химиотерапии являются и результаты исследования STAMPEDE, которые на ежегодном конгрессе ASCO-2015 представил Николас Д. Джеймс, врач, к.м.н. (Уорикский университет, Великобритания). В исследование включено почти 3000 мужчин с местнораспространенным неоперабельным и метастатическим РПЖ, рандомизированных в соотношении 2:1:1:1. Первая группа получала стандартную терапию (СТ) — АДТ и лучевую терапию (ЛТ) при необходимости. Остальные группы получали — СТ и 6 циклов доцетаксела, СТ и золедроновую кислоту, СТ в комбинации с золедроновой кислотой и доцетакселом (6 циклов). Более 60% пациентов имели мРПЖ; медиана наблюдения составила 42 месяца. В группе, получавшей комбинацию СТ и доцетаксела, отмечено 165 летальных исходов, в то время как в группе СТ — 405. Медиана ОВ достоверно выше в группе СТ и доцетаксела (Табл. 1). Выживаемость без прогрессирования и биохимического рецидива (failure-free survival) практически удвоилась у больных, получавших комбинированную терапию, составив 37 vs 21 месяцев в группе СТ (p<0,0000000001). Как и в CHAARTED, выигрыш от комбинации СТ с доцетакселом имел прямую корреляцию с распространенностью болезни. У пациентов мРПЖ добавление доцетаксела привело к увеличению ОВ на 22 месяца по сравнению с теми, кто получал только СТ (p=0,002). Комбинация СТ с доцетакселом и золедроновой кислотой также оказалась эффективнее СТ, но не эффективнее, чем дополнение СТ только доцетакселом. В то же время, «ценой» увеличения ОВ оказалась большая токсичность комбинированной терапии. В двух группах, получавших комбинацию с доцетакселом, частота НЯ 3–5 степени тяжести составила около 50%, тогда как в группах, получавших СТ и СТ в комбинации с золедроновой кислотой, они были отмечены в трети случаев (Abstract 5001).

— Мужчинам с мРПЖ, в особенности тем, у кого на момент постановки диагноза РПЖ или вскоре после этого обнаружены метастазы, должно быть предложено 6 циклов химиотерапии доцетакселом в дополнение к стандартной АДТ, — отметил Ян Таннок, врач, к.м.н. (Университет Торонто, Канада), обсуждая результаты исследования.

— Данные STAMPEDE и GETUG-AFU-15 подтверждают результаты исследования CHAARTED, — подводит итог

Маха Хуссейн. — Однако химиотерапия — это не то лечение, которое может быть назначено любому пациенту. Мужчина должен иметь удовлетворительный соматический статус и минимум сопутствующих заболеваний. Я не рассматриваю возраст как фактор риска, но пациенты с сопутствующими заболеваниями просто могут не прожить достаточно долго, чтобы ощутить преимущества комбинированного лечения.

Маркеры ответа

Но даже при раннем начале ХТ у пациента рано или поздно заболевание начнет прогрессировать.

— Мы должны понимать, что нет «магического» препарата, который может привести к полному излечению мРПЖ. Единственное онкоурологическое заболевание, которое мы можем лечить на метастатической стадии — это рак яичка, — говорит Маха Хуссейн. — Сейчас проходит много доклинических исследований — изучаются как принципиально новые мишени, так и комплексное воздействие на них. Например, комбинация АДТ с энзалутамидом и/или абиратероном. Но мы пошли по другому пути — мы знаем, что даже кастрация не дает стойкого ответа у большинства пациентов, через 1,5 – 2 года заболевание прогрессирует. Поэтому оптимальной лечебной стратегией должно быть воздействие на несколько мишеней, связанных и нет с андрогенными рецепторами.

В интервью ОС Маха Хуссейн отметила, что данные STAMPEDE, CHAARTED и GETUG-AFU-15 не означают, что в лечении РПЖ не осталось места для гормональной терапии второй линии.

— Сегодня у нас есть довольно надежные маркеры, которые могут предсказать, когда гормональная терапия не имеет смысла, — говорит профессор, д.м.н. Евгений Наумович Имянитов, руководитель лаборатории молекулярной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург. — Например, открыта изоформа андрогенного рецептора, при наличии которой совершенно точно можно сказать, что эффективна будет только ХТ. По моему мнению, это колоссальный прорыв.

Андрогенный рецептор (АР) — ключевой фактор в развитии кастрационной резистентности, он же — мишень для абиратерона и энзалутамида. Та изоформа АР, которую кодирует сплайс-вариант 7 (ARv7), теряет свой лиганд-связывающий домен. Из-за мутации гена ARv7 рецептор способен оставаться активным

От редактора



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

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках очередной номер «Онкологии Сегодня», в котором, как и прежде, мы постарались собрать наиболее интересные и актуальные новости современной онкологии. Конечно же, речь пойдет не только о развитии медицины в целом, но и об организации здравоохранения в нашей стране, что напрямую влияет на качество, а зачастую, и продолжительность жизни наших пациентов. На этот раз среди социально значимых тем на страницах нашей газеты вы сможете прочесть материал о порядке маршрутизации онкологических пациентов. Точнее — об отсутствии, как отмечает автор, какого-либо порядка в этом вопросе. Реальность такова, что несмотря на наличие регламентирующих документов, минимальное время ожидания онкологической помощи в России в 2–3 раза превышает законодательно установленные сроки. Есть ли у нас ресурсы для решения этой проблемы? Теоретически — да, но на практике изменения пока наметились только в отдельных регионах, опыт которых заслуживает внимания и экспертной оценки.

В этом номере вы также сможете познакомиться с данными, представленными на конгрессе ASCO в этом году. Особого внимания заслуживает материал «Раннее начало химиотерапии при метастатическом раке предстательной железы». В интервью ведущие эксперты обсуждают результаты последнего исследования, которое подтверждает результаты более ранних исследований: чем раньше пациенту назначена химиотерапия, тем выше показатели выживаемости. Безусловно, тема самых горячих дискуссий — целесообразность продолжения андроген-депривационной терапии у пациентов с кастрационно-резистентной формой рака предстательной железы. Мнение ведущих экспертов и результаты последних клинических исследований, а также более глубокое понимание биологических особенностей опухоли подтверждают, что гормональную терапию надо продолжать.

Многим наверняка будет интересно прочесть статью о стереотаксической радиохирургии. Это целая история развития медицинской технологии, которая началась больше столетия назад и привела к тому, что сегодня мы имеем два новейших неинвазивных радиохирургических метода, каждый из которых имеет свои клинические преимущества.

Редакция

«ОНКОЛОГИЯ сегодня»
№ 2 (11) 2015

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Русаков И.Г.
Зам. главного редактора: Каприн А.Д.
Шеф-редактор: Жуков Н.В.
Редактор: Камолов Б.Ш.
Руководитель контент-группы: Оробец Л.Ю.
Ответственный секретарь: Сухачева Е.Л.
Корректор: Зимилова Л.С.

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА
Решетник Д.А. daria.reshetnik@abvpress.ru

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА
Дизайнер-верстальщик: Степанова Е.В.

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

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Тверская фабрика печати»
Заказ № 4069. Тираж 10 000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны 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.

Табл. 1. Показатели медианы ОВ в клинических исследованиях III фазы: CHAARTED, GETUG-AFU-15 и STAMPEDE.

	CHAARTED (n = 790)		GETUG-AFU-15 (n = 385)		STAMPEDE (n = 2962)	
	АДТ + 6 циклов доцетаксела	АДТ	АДТ + 9 циклов доцетаксела	АДТ	АДТ +/- ЛТ +доцетаксел +/- золедроновая к-та	АДТ +/- ЛТ
Медиана ОВ	57,6 мес.	44,0 мес.	58,9 мес.	46,5 мес.	77 мес.	67 мес.
	p = 0,0003		ОР 1,01 (95% ДИ: 0,7–1,36)		p = 0,003	

даже в отсутствие лиганда. Считается, что вероятность ее появления выше у пациентов с распространенными формами РПЖ, а также у тех, кто получал абиратерон или энзалутамид. Antonarakis et al. (N Engl J Med. 2014) нашли мутацию гена ARV7 в циркулирующих опухолевых клетках пациентов с мКРРПЖ, у которых не было ответа на терапию абиратероном или энзалутамидом. Безрецидивная выживаемость и общая выживаемость у таких пациентов на фоне стандартного лечения была ниже. И хотя эти данные требуют более тщательной проверки, оценка экспрессии ARv7 в циркулирующих опухолевых клетках может стать первым шагом к настоящей индивидуализации терапии КРРПЖ.

– Невозможно объяснить происхождение этой сплайсинговой изоформы AP. Пока неизвестно, присутствует ли она изначально и затем в результате селекции клеток начинает преобладать в ткани простаты, или это мутация, связанная с регуляцией гена AP, — говорит профессор Имянитов.

Другие маркеры отобраны на основании ретроспективных анализов, поэтому к ним следует относиться с осторожностью. Прогностическим фактором для начала гормонотерапии 2-й линии может служить длительность ответа на АДТ. У пациентов с непродолжительным (менее 16 месяцев) ответом отмечались низкий биохимический ответ (ПСА) и безрецидивная выживаемость на фоне терапии абиратероном (Loriot Y et al., 2012). И напротив, анализ двух больших рандомизированных исследований III фазы показал, что у пациентов с КРРПЖ выраженность ответа на терапию доцетакселом не зависела от успешности гормонального лечения (van Soest RJ et al., 2014). Ретро-

спективный анализ исследования TROPIC (кабазитаксел vs. митоксантрона) также продемонстрировал, что кабазитаксел увеличивает ОВ независимо от длительности предшествующей АДТ (Oudard S et al., 2012). Другой возможный фактор прогноза — значение индекса Глисона на момент верификации диагноза. Ретроспективный анализ исследования TAx327 показал, что доцетаксел увеличивает ОВ примерно на 4,4 месяца у пациентов с более высокими значениями по шкале Глисона (van Soest RJ et al., 2014). В то же самое время сумма баллов по Глисону 8–10 не влияет на ответ на терапию абиратероном (Azria D et al., 2012). Вторичный анализ исследования TROPIC показал, что степень дифференцировки опухоли также не влияет на ОВ (Oudard S et al., 2012).

– Индекс Глисона — это фактически отражение того, насколько быстро делятся клетки, — поясняет в беседе с ОС Евгений Имянитов. — Когда клетки по тем или иным причинам быстро делятся, они по определению имеют большую чувствительность к цитостатикам. Шкала по Глисону также отражает степень отличия клеток рака простаты от нормальных клеток предстательной железы — чем она больше, тем менее вероятна зависимость от физиологических гормональных стимулов. Конечно, если мы говорим о том, как определить, каким пациентам в первую очередь следует назначать ХТ, а каким нет, то в этом отношении одним из самых эффективных маркеров будет являться сумма баллов по шкале Глисона — степень злокачественности опухоли. В какие-то «революции», когда молекулярный тест заменит традиционный морфологический диагноз или клинический здравый смысл, я пока не верю.

Химия после химии

Существуют данные, согласно которым модели ответа на ХТ и гормональную терапию 2-й линии могут зависеть от последовательности лечения — возможно наличие перекрестной резистентности.

– Доцетаксел ингибирует транслокацию андрогенного рецептора из цитоплазмы в ядро — есть предположения, что этот эффект может снизить эффективность абиратерона или энзалутамида при последующих попытках контроля заболевания (Darshan MS et al., 2011; Kuroda K, Liu H, Kim S et al., 2009), — говорит профессор Имянитов. — Однако однозначных доказательств в пользу таких соображений пока нет — непонятно, насколько упомянутая транслокация важна для формирования лекарственной чувствительности или резистентности РПЖ. Да и информативных исследований фактически нет — все работы небольшие, они включали пациентов, которые уже пережили много разнообразных лечебных воздействий, и ожидать у них заметного результата от назначения очередного препарата не приходится. Не менее сложно говорить и о механизмах формирования резистентности к доцетакселу — этот феномен изучался в основном в лаборатории, а не на реальных пациентах. Наиболее известный механизм развития резистентности — активация Р-гликопротеина, белка множественной лекарственной устойчивости. Известно, что Р-гликопротеин в большом количестве экспрессируется на поверхности опухолевых клеток простаты и отвечает за аденозин-5-трифосфат-зависимую экструзию химиотерапевтических агентов биологического происхождения — доксорубина, винкаалкалоидов, доцетаксела

Табл. 2. Результаты клинического исследования TROPIC.

TROPIC		
	Кабазитаксел (n = 378)	Митоксантрон (n = 377)
Медиана ОВ (n = 755)	15,1 мес.	12,7 мес.
Медиана ВБП (n = 755)	2,8 мес.	1,4 мес.
p < 0,0001		
ОР 0,70 (95% ДИ: 0,59 – 0,83; p < 0,0001) ↓ ОР смерти на 30%		
Пациенты, получившие суммарную дозу доцетаксела < 225 мг/м ² (n = 59)	ОР 0,96 (95% ДИ: 0,49 – 1,86)	
Пациенты, получившие суммарную дозу доцетаксела как минимум 900 мг/м ² (n = 134)	ОР 0,51 (95% ДИ: 0,33 – 0,79) ↓ ОР смерти на ~50%	

и паклитаксела (Bhangal et al., 2000), препятствуя их антимитотической активности. Экспрессия Р-гликопротеина наблюдалась в 35% образцов опухолевой ткани после первичной простатэктомии (Homma et al., 2007; Sullivan et al., 1998), в то время как в нормальных клетках простаты его довольно мало (Fojo et al. 1987; Kawai et al. 2000). Считается, что наследственная изменчивость гена, кодирующего Р-гликопротеин, — mdr1/ABCB1 у больных РПЖ связана с исходом заболевания и развитием токсичности на фоне терапии доцетакселом (Sissung et al. 2008). Помимо этого, согласно данным доклинических исследований, внутриклеточному накоплению доцетаксела препятствуют и другие белки ABCB4 (кодируется геном MDR2) и ABCC1 (ген MRP1) (Gottesman MM et al., 2002).

Однако Р-гликопротеин все же не является «универсальным» — ряд цитостатиков менее уязвимы для этого механизма развития лекарственной устойчивости. Например, в молекуле кабазитаксела гидроксигруппы замещены на метильные, и это обуславливает его низкое сродство к Р-гликопротеину (Bissery MC et al., 2000).

– Низкое сродство кабазитаксела к Р-гликопротеину приводит к тому, что помпа менее эффективно выбрасывает данное лекарственное вещество из клетки. Считается, что эти и некоторые другие свойства кабазитаксела позволяют ему воздействовать на опухоли, резистентные к доцетакселу, — говорит Е.Н. Имянитов. — Кабазитаксел относят к таксанам «второго поколения», он активен в отношении доцетаксел-резистентных клеточных линий (Vrignaud P et al., 2013).

На основании результатов рандомизированного исследования III фазы TROPIC (de Bono et al., 2010), кабазитаксел был рекомендован для лечения пациентов с мКРРПЖ, которые ранее получали доцетаксел. В этом исследовании 755 мужчинам с мКРРПЖ, ранее получавшим доцетаксел, были назначены преднизолон 10 мг/день с митоксантроном (12 мг/м² каждые 3 недели) или кабазитаксел (25 мг/м² каждые 3 недели). В группе кабазитаксела наблюдалось достоверное увеличение ОВ и ВБП (Табл. 2). Относительный риск (ОР) смерти в группе кабазитаксела снизился на 30% по сравнению с группой митоксантрона. Несмотря на то что тенденция к увеличению ОВ наблюдалась во всех терапевтических группах, подгрупповой анализ показал, что эф-

фективность кабазитаксела была выше у пациентов, ранее получивших большую кумулятивную дозу доцетаксела (Табл. 2), и сопровождалась снижением ОР смерти почти на 50%. Тогда как в группе пациентов, получивших малую кумулятивную дозу доцетаксела, различий по снижению ОР смерти не было (Clara Hwang, Ther Adv Med Oncol. 2012 Nov; 4(6): 329–340). Наиболее вероятно, что больные, получившие малую кумулятивную дозу доцетаксела на предшествующих этапах, просто имели абсолютно химио-резистентное заболевание и/или худший соматический статус, что и привело к более ранней остановке предшествующего лечения и не могло быть «исправлено» последующим назначением химиотерапии 2-й линии.

– Я должна обратить внимание, что в отличие от других исследований, в том числе гормональной терапии второй линии, исследования кабазитаксела и доцетаксела проведены с активным контролем, — обращает внимание Маха Хуссейн. — Мои рекомендации на текущий момент — начинать терапию кабазитакселом, если пациент уже получал гормональную терапию и ответ был неудовлетворительным. Надо воздействовать на опухолевые клетки чем-то новым. Также, говоря о выборе пациентов, нужно отметить, что кабазитаксел в первую очередь необходим тем, у кого заболевание протекает в агрессивной форме — есть симптомы, либо метастатическая болезнь не ограничивается только поражением костей — в этом случае лучше выбирать препарат, который наиболее вероятно подействует на все очаги. Также нужно помнить, что при мКРРПЖ прогрессирование может приводить к быстрому ухудшению соматического статуса больного, и, если долго тянуть с назначением химиотерапии, появляется риск лишить больного этой опции — он может просто не успеть ее получить. Завершая беседу, Маха Хуссейн отметила, что к кабазитакселу надо «привыкнуть».

– Мы широко его применяем, и, в общем, нет сложностей с выбором пациентов и управлением нежелательными явлениями, — сказала она. — В общем, в отношении химиотерапии на данный момент совершенно четко показаны преимущества одновременного назначения АДТ и доцетаксела.

Подготовили
София Меньшикова
и **Алла Солодова**

НЕ ДАЙ ОКНУ ЗАКРЫТЬСЯ

Не упустите время для назначения Джевтаны®

Последовательное применение **Джевтаны®** после доцетаксела при мГРРПЖ* достоверно увеличивает общую выживаемость больных по сравнению с митоксантроном¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЖЕВТАНА®

Регистрационный номер: ЛП-001500. Торговое название: **Джевтана®**. МНН препарата: кабазитаксел. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Показания к применению: гормонорезистентный метастатический рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном или преднизолоном). Противопоказания: указание анамнеза на тяжелые реакции гиперчувствительности на кабазитаксел или другие таксаны либо вспомогательные вещества препарата (полисорбат-80); количество нейтрофилов в периферической крови менее 1500/мм³. Печеночная недостаточность (билирубин сыворотки крови ≥ 1 x ВГН [верхняя граница нормы] или аспартатаминотрансфераза сыворотки крови [АСТ] и/или аланинаминотрансфераза сыворотки крови [АЛТ] ≥ 1,5 x ВГН); одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки, а также другими живыми ослабленными вакцинами; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Производитель / выпускающий контроль качества: Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия. Претензии потребителей направлять по адресу в России: 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.sanofioncology.ru
SARU.CAB.15.05.0036

ДЖЕВТАНА®

(кабазитаксел)

SANOI

ONCOLOGY

* мГРРПЖ - метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы

¹ Heidenreich A., Pfister D. Eur. Urol. 2012, 62; 1201–1204.

Кахексия. Когда тело – непосильная ноша

◀ Продолжение, начало на стр. 1



Антон Владимирович СНЕГОВОЙ
К.м.н., старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии, ФГБУРОНЦ им. Н.Н. Блохина, член рабочей группы по паллиативной и поддерживающей терапии ESMO

Причины и последствия

Потеря массы тела может стать проявлением побочных эффектов как самого заболевания, так и противоопухолевого лечения, и обусловлена: потерей аппетита, искажением вкусовых предпочтений, тошнотой/рвотой, уменьшением объема потребляемой пищи вследствие стоматита, затруднения глотания, болевого синдрома и депрессии (Fearon K. et al., 2011). Кроме того, повышенный обмен веществ и хроническое воспаление усиливают катаболизм и расщепление клеток и тканей организма. Как следствие, обычный режим питания является недостаточным для поддержки анаболического потенциала и гомеостаза. Для компенсации продолжающегося отрицательного энергетического баланса, мышцы скелета подвергаются разрушению с целью получения дополнительной энергии и питательных веществ, необходимых растущей опухоли. Хотя потеря жировой ткани часто происходит до истощения мышечной массы, в отличие от анорексии, где жировая клетчатка будет уменьшаться в ответ на дефицит питания, при кахексии истощается как жировая, так и мышечная ткань, что в свою очередь затрагивает многие органы и системы организма, преимущественно влияя на состояние желудочно-кишечного тракта, миокарда и системы дыхания.

Традиционно принято считать кахексию нарушением, связанным с изменением метаболического баланса, приводящим к снижению массы мышечной и жировой тканей, сопровождаемых системным воспалением. Однако кроме метаболических нарушений, широко освещаемых во многих научных исследованиях, стоит остановиться и на связи САКОБ с депрессией. Например, у пациентов с метастатическим раком легкого была показана достоверная корреляция трех состояний: системного воспаления, кахексии и депрессии и их прямая связь с прогнозом заболевания (Giannousi Z. et al., 2012).

На оценке фона настроения строятся выводы и о качестве лечения. «Прежде всего при оценке эффективности терапии мы руководствуемся субъективной оценкой пациента, его самочувствием, интересом общения с другими людьми. Очень важно

оценить эти качественные показатели, а не полностью следовать за количественными – биохимическими. Качество жизни – это тот интегральный показатель, который отражает, насколько успешно проводится терапия, это связующее звено в практике любого врача. Несомненно, должны быть разработаны шкалы оценки эффективности нутритивной терапии и ее влияния на качество жизни», – комментирует Антон Владимирович. Кроме депрессии необходимо обращать внимание на так называемый синдром усталости. «Этот синдром в последнее время все чаще выявляется у больных, которые принимают таргетные препараты. Он влияет на психоэмоциональную сферу, перерастая в социальный сидром. Эффективным методом коррекции в данном случае представляется активизация больного: больше физических нагрузок, общения, прогулок, – ведь адинамия, влияя на метаболические процессы, ускоряет гибель пациента. Поэтому, несомненно, качественная всесторонняя реабилитация влияет на результат лечения больного», – продолжает эксперт.

САКОБ также негативно влияет на хирургические риски и связан с пониженной устойчивостью к противоопухолевой терапии, что приводит к повышенному риску развития токсичности на фоне химиотерапии и, следовательно, к уменьшению доз препаратов, отсрочке или прекращению лечения (Prado C.M., 2013). Было показано, что опухоль-опосредованное мышечное истощение также было связано с более коротким периодом времени до прогрессирования опухоли, более длительным пребыванием в стационаре и меньшей выживаемостью (Prado C.M. et al., 2009).

Arthur и соавт. показали, что затраты на пациента с кахексией в среднем в 2,5 раза превышают затраты на пациентов без САКОБ. Поэтому снижение встречаемости или прогрессирования кахексии может иметь некоторые последствия для экономики здравоохранения, например, снижение частоты и продолжительности госпитализаций для лечения нежелательных явлений, а также уменьшение потребности в скорой медицинской помощи, необходимой при осложнениях САКОБ.

Как распознать?

Универсальных шкал для определения САКОБ нет, однако существуют шкалы для оценки нутритивной недостаточности (SGA, NRI). Для скрининга можно использовать индекс нарушения питания по Buzby G.P., индекс массы тела (ИМТ) Кеттле. Однако ИМТ не всегда показателен в отношении оценки тяжести САКОБ. Было показано, что объем мышечной и жировой массы у пациентов с одинаковым ИМТ различен. То есть пациент с саркопенией и большой долей жировой ткани может иметь такой же ИМТ, как пациент с нормальной мышечной массой и малым объемом жировой ткани (Encina S.F., 2014).

Мониторинг недостаточности питания и развития кахексии необходимо проводить на протяжении всего периода лечения и наблюдения пациентов с ЗНО. С этой целью внима-

тельно оценивают различные физиологические факторы, лежащие в основе уменьшения объема потребляемой пищи и степень катаболиз-

мочувствия и потери массы тела, заниматься активным выявлением риска развития САКОБ, и, если больной в группе риска – немедленно на-

В 2008 г. Европейское общество химиотерапевтов (ESMO) предложило использовать бальную шкалу оценки нутритивной недостаточности, которая включает три простых вопроса:

1) Отметил ли пациент снижение массы тела за последнее время?

Нет – 0 баллов	Да – 2 балла
----------------	--------------

2) Если да, то насколько?

1–5 кг – 1 балл	Более 15 кг – 4 балла
6–10 кг – 2 балла	Неизвестно – 2 балла
11–15 кг – 3 балла	

3) Присутствует ли снижение аппетита и, как следствие, снижение объема питания?

Нет – 0 баллов	Да – 1 балл
----------------	-------------

Результат:

>2 баллов – пациенту показана нутритивная поддержка.

0–2 балла – необходим мониторинг, нутритивная поддержка не показана.

ма по уровню С-реактивного белка. Однако усиление катаболизма может происходить и без повышения С-реактивного белка, что нередко наблюдается на фоне прогрессирования заболевания или у больных, получающих химиотерапию. Степень влияния депрессии, астении, болевого синдрома и других факторов на способность пациента принимать пищу в необходимом объеме можно оценить с помощью опросников по качеству жизни (EORTC QLQ C-30); шкала ECOG и индекс Карновского традиционного применяются для оценки общего статуса пациента и его повседневной активности. При объективном осмотре следует обратить внимание на наличие отеков, признаков обезвоживания, наличие стоматита. Показатели общего анализа крови, а также уровни С-реактивного белка, глюкозы, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ и общего билирубина помогут полу-

ладить нутритивную поддержку, ведь в большинстве случаев возможно предсказать развитие этого синдрома и защитить больного. В такие группы риска входят пациенты, у которых за любой период времени от начала заболевания снижение массы тела превышает 5%. Исключение составляют больные с избыточной массой тела – у таких пациентов мышечная ткань по большей части нефункциональна. Кроме того, распределение жировой ткани у них не соответствует таковому у пациентов без излишней массы тела, поэтому у этих больных предъявляется еще больше требований и цифра в 5% для них не информативна. Адинамия и сопутствующие заболевания (такие как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания) могут приводить к гипоксическим состояниям, которые также изменяют метаболизм», – объясняет Антон Владимирович.

САКОБ может прогрессировать, проходя различные стадии (рекомендации RUSSCO, 2014 г.):

I. Прекахексия: потеря массы тела ≤ 5% за последние 6 месяцев, признаки системного воспалительного ответа, анорексия и метаболические изменения.

II. Кахексия: потеря массы тела > 5% за последние 6 месяцев (при условии, что пациент не голодал специально!); или продолжающаяся более 2% потеря массы тела, индекс массы тела менее 20 кг/м²; или потеря скелетной мускулатуры и продолжающаяся более 2% потеря массы тела. Признаки системного воспалительного ответа, анорексия, снижение потребления объема пищи.

III. Рефрактерная кахексия: критерии кахексии на фоне выраженного катаболизма, отсутствие эффекта от проводимой противоопухолевой терапии, ECOG 3-4, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев.

чить общее представление о состоянии основных метаболических путей организма.

«Золотой стандарт борьбы с САКОБ – это профилактика. Очень важно выявить процесс на стадии прекахексии, когда еще остается возможность улучшить состояние пациента. При развитии кахексии возможно только стабилизировать, а больные с рефрактерной кахексией, к сожалению, умирают в достаточно короткие сроки. Чрезвычайно важно задавать пациенту вопросы по поводу его са-

Методы коррекции

Российское общество клинических онкологов (RUSSCO) разработало рекомендации по ведению пациентов с САКОБ. Эти рекомендации включают в себя список препаратов, доказавших свою эффективность, а также алгоритм принятия решений по нутритивной поддержке таких больных. Основная рекомендация – монотерапия недопустима, подход к лечению САКОБ должен быть мультимодальным, с привлечением врачей других специ-

альностей и только с помощью комбинированной терапии.

«Поддерживающая терапия должна сопровождать пациента постоянно: могут меняться методики, схемы и препараты, однако полностью отказываться от нее не следует, поскольку многочисленные исследования показали, что поддерживающая терапия, кроме прочего, влияет на успех лучевой и химиотерапии», – говорит А.В. Снеговой.

Однако потеря веса и мышечной массы обратима только на стадии прекахексии. Поэтому крайне важно своевременно диагностировать это состояние и назначить пациенту активную нутритивную поддержку. Основа нутритивной поддержки – это энтеральное питание, которое можно обеспечить как с помощью зондового питания и питания через стому, так и путем сипинга («sip», англ. – пить маленькими глотками) – самостоятельного питания пациента маленькими глотками. Основной принцип сипинга – получение максимального количества питательных веществ в минимальном объеме. Парентеральное питание представлено жировыми эмульсиями, поливитаминными комплексами, аминокислотами и углеводами, причем вводить эти компоненты можно как по отдельности (флаконная система), так и вместе (система «все-в-одном»).

В стадии кахексии и особенно рефрактерной кахексии процессы истощения организма носят уже необратимый характер. На этой стадии основная задача лечения – замедление темпов потери массы тела. С этой целью проводят тщательную оценку и коррекцию различных факторов, ускоряющих течение САКОБ. Хотя восполнение белкового и энергетического баланса не приведет к восстановлению нарушенных метаболических процессов, тем не менее многочисленные исследования показали, что нутритивная поддержка позволяет существенно замедлить развитие саркопении, инфекционных осложнений, а также патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Нутритивная поддержка, в зависимости от индивидуальных потребностей пациента, должна быть дополнена назначением спазмолитиков, антиэметиков, ферментативных комплексов, гепатопротекторов, глюкокортикоидов, тщательной коррекцией болевого синдрома и депрессии.

«Конечно, САКОБ – мультидисциплинарная проблема, и здесь важно иметь налаженные контакты с врачами многих других специальностей. К сожалению, нет четких рекомендаций, когда именно надо отправить пациента на консультацию к другому специалисту, однако очевидно, что при наличии сопутствующих заболеваний и осложнений рекомендации профильных специалистов необходимы. На данный момент наша группа по поддерживающей терапии разрабатывает рекомендации по коррекции осложнений для того, чтобы у онколога были все алгоритмы по борьбе с такими состояниями», – заключает эксперт.

Подготовили
**Ольга Гордеева и
София Меньшикова**

Стереотаксис: становление и развитие

В последнее время все чаще можно услышать о снижении роли лучевой терапии в онкологии, поскольку она не позволяет столь же радикально элиминировать опухолевый очаг, как хирургическое вмешательство, и не обладает системным воздействием, как лекарственная терапия. В представлении многих онкологов лучевая терапия стала неким «небольшим дополнением» к двум основным методам лечения. Однако современные достижения в области радиохирургии демонстрируют, что лучевой метод может оказаться незаменимым в тех ситуациях, когда выполнение хирургического вмешательства невозможно (или слишком травматично), а лекарственная терапия недостаточно эффективна.

Термин «стереотаксическая» или «стереотаксис» (от греч. *stereos* — объемный, пространственный, *taxis* — расположение) впервые был предложен британскими учеными нейрохирургом В. Хорсли (V. Horsley) и инженером Р. Кларком (R. Clarke) в начале XX в. В целом, стереотаксис — это метод медицинской «навигации», при котором доступ хирурга (в этом случае речь идет о стереотаксической хирургии) или ионизирующей радиации (радиохирургии) к целевой точке воздействия внутри тела осуществляется с использованием пространственной схемы с учетом заранее рассчитанных координат. В ряде случаев стереотаксис используется и с диагностической целью (навигация при проведении биопсии). До недавнего времени основным показанием для применения всех видов стереотаксических методик были различные патологии центральной нервной системы (ЦНС). Стереотаксическая нейрохирургия и радиохирургия широко распространены не только в онкологии, но и в неврологии для диагностики и лечения болезни Паркинсона, хореи Гентингтона, эпилепсии, аневризмы сосудов мозга, детского церебрального паралича (ДЦП), сосудистых мальформаций и других патологий. Несмотря на то что этот метод считается одним из прогрессивных достижений современной нейро- и радиохирургии, его прообразы появились более 100 лет назад. Как видно из истории метода, изначально он развивался как инструмент хирургии. Возможность использования стереотаксиса в лучевой терапии появилась лишь после разработки современных методов облучения, позволяющих при условии точной навигации не менее точно подвести необходимую дозу ионизирующей радиации. Современные аппараты для лучевой терапии позволяют добиться концентрации наибольшей дозы излучения в очаге поражения с минимальным воздействием на прилежащие здоровые ткани. При проведении стереотаксической лучевой терапии доза облучения, как правило, в несколько раз превышает стандартную, что позволяет уменьшить количество фракций (обычно не больше пяти). Таким образом, очевидно,

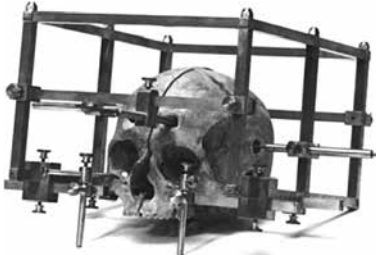


Рис. 1. Стереотаксическая рама О. Мюссена, 1918 г.

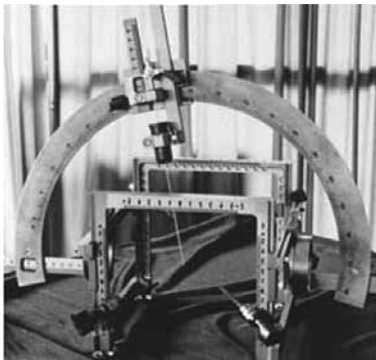


Рис. 2. Арочная рама Л. Лекселя, 1950 г.

что стереотаксические методы находились (и продолжают находиться) на стыке нескольких врачебных специальностей, совершенствование которых и обуславливает общий успех лечения. Радиохирургическое вмешательство в том виде, в котором оно известно сегодня, впервые было использовано в 1967 г. Это была первая установка Гамма-Нож® (Leksell Gamma Knife) — революционная разработка Ларса Лекселя из Каролинского университета, Швеция. Терапевтическое действие установки Гамма-Нож® основано на ионизирующем излучении ⁶⁰Со, множество пучков излучения которого сходятся в одной точке — патологическом очаге. Технически Гамма-Нож® представляет собой своеобразный шлем, в который помещается несколько десятков источников с радиоактивным кобальтом. При планировании облучения эти источники располагаются таким образом, чтобы «входя» со многих полей, пучки ионизирующей радиации «сходились» на опухоли. Таким образом, доза, получаемая здоровыми окружающими тканями, «дробится», а на опухоли «суммируется». С учетом особенностей источника ионизирующего излучения, используемого в установке Гамма-Нож®, предусматривается его фиксация специальными рамками, которые перед началом облучения закрепляются в костях черепа. Данная манипуляция проводится под местной анестезией. В 1987 г. такие аппараты начали поставлять в веду-

разработанной в 1992 г. Джоном Адлером (John Adler), Стэнфордский университет, США, — линейный ускоритель, который направляет узконаправленный пучок ионизирующего излучения непосредственно в заданную при планировании локализацию. В устройствах данного типа источник ионизирующего излучения один, расположен на значительном удалении от тела пациента, а эффект «дробления» дозы, приходящейся на здоровые ткани, с концентрацией излучения в опухоли достигается за счет перемещения аппарата вокруг тела больного. В отличие от аппаратов для «стандартной» лучевой терапии «головка» облучателя имеет большее количество степеней свободы и может перемещаться в различных направлениях, подводя требуемую дозу с максимальным учетом конфигурации тела и опухоли. Еще одно отличие установок КиберНож® от предшествующих аппаратов — это возможность использовать ее для облучения не только новообразований головы и шеи, но и опухолей других локализаций (поджелудочная железа, легкие и т.д.). Имобилизация тела пациента при проведении лечения на установке КиберНож® осуществляется с помощью фиксирующих устройств, которые изготавливаются индивидуально для каждого пациента и, в отличие от установки Гамма-Нож®, не требуют хирургической имплантации. Еще одно принципиальное отличие двух наиболее современных методов стереотаксической радиохирургии — это способы фракционирования. В случае с аппаратом Гамма-Нож® облучение можно провести за один сеанс — более того, при необходимости воздействия на несколько локализаций возможно проведение процедуры в рамках одного посещения пациента. Процесс лечения с помощью установки КиберНож® включает в себя несколько посещений пациентом клиники, то есть облучение состоит из нескольких фракций. Это можно объяснить тем, что лучевая нагрузка, получаемая при воздействии установкой КиберНож®, превосходит таковую при лечении на аппарате Гамма-Нож®, поэтому во избежание повреждений лучевое воздействие должно происходить дозированно. Как и при обычной лучевой терапии, первым этапом является планирование лучевой нагрузки и разметка об-

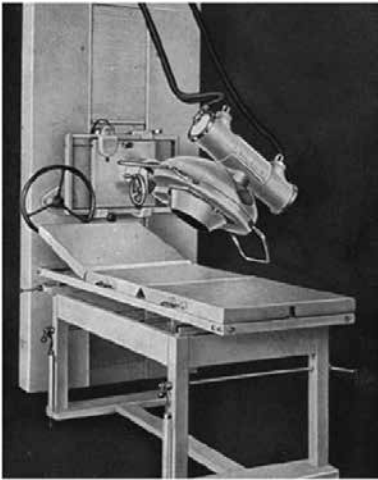


Рис. 3. Модель аппарата фокусированного ионизирующего излучения для проведения лучевой терапии, производитель компания Siemens, 1950-1952 гг.

лучно-резонансную томографию (МРТ), а также позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и комбинированный метод ПЭТ-КТ. С этой целью, например, используют программу Fusion, которая совмещает изображения МРТ и ФДГ-ПЭТ/КТ, что позволяет определить метаболическую активность в отдельных органах и тканях организма и обнаружить микроскопические опухолевые очаги. Кроме того, в рамках планирования используется так называемая «прорисовка» дозы (dose-painting). Для этого с помощью методов визуализации определяются наиболее подверженные гипоксии участки и, следовательно, наиболее резистентные для лучевой терапии, к которым впоследствии будет подведена большая доза облучения. Важнейший элемент в обеспечении точности облучения пациента — это иммобилизация. Как уже было сказано выше, для метода Гамма-Нож® она осуществляется за счет жестких рамок. При облучении новообразований головы и шеи на установке КиберНож® для каждого больного изготавливают индивидуальные маски, которые, плотно прилегая к поверхности головы, сводят на нет любые отклонения. Последние два десятилетия велась активная разработка систем, которые позволили бы не только зафиксировать пациента (где это возможно), но и еще более точно определять и воспроизводить границы облучаемой опухоли. Для этого применяются различные метки, которые вживляются в опухоль с помощью чрескожного или эндоскопического вмешательства. В дальнейшем проводится КТ, чтобы окончательно установить взаимоотношение метки и новообразования. При этом важно учесть все обстоятельства, которые могут повлиять на расположение опухоли, включая, например, объем и давность приема пищи. Пациент при этом фиксируется к аппарату с помощью специальных пластичных покрывал, плотно облегающих тело. Тем не менее дыхательные движения представляют собой значительную проблему. Для минимизации этого вклада применяется абдоминальная компрессия, которая способствует переносу основной работы по совершению дыхатель-

При проведении стереотаксической лучевой терапии доза облучения, как правило, в несколько раз превышает стандартную, что позволяет уменьшить количество фракций.

щие лечебные учреждения по всему миру. С тех пор накопился достаточный опыт работы с такими установками: в том числе в России Гамма-Нож® используется уже 10 лет и специалистам есть чем поделиться (см. материал на стр. 16–17) Основной компонент другой современной радиохирургической установки КиберНож® (CyberKnife), маг-

ласти лучевого воздействия, однако при радиохирургическом методе оно гораздо более прецизионное. Во время планирования стереотаксического облучения, для построения так называемого «биологического» изображения используют различные методы визуальной диагностики: рентгеновскую компьютерную томографию (КТ), маг-

1873

А.Б. Диттмар, немецкий физиолог
Разработано уникальное навдящее устройство для исследования продолговатого мозга

1889

Д.Н. Зернов, профессор анатомии Московского университета, Россия

Сконструирован энцефалометр — первый аппарат для анатомических исследований головного мозга человека и животных

1908

Р. Кларк и В. Хорсли, Университетский колледж Лондона, Великобритания

Создана координатная система, позволяющая проводить операции на головном мозге животных. Впервые предложен термин «стереотаксис»

1913

В. Кулидж, Массачусетский технологический институт, США

Разработана высоковакуумная рентгеновская трубка, позволившая использовать дистанционную лучевую терапию для лечения новообразований

1918

О. Мюссен, Институт нейрохирургии, Монреаль, Франция

Сконструированы стереотаксические рамы для человека; создан атлас, описывающий взаимоположение ориентиров черепа человека для прицельного воздействия на различные структуры головного мозга

1924

Г. Изинг, Стокгольмский университет, Швеция

Разработан первый линейный ускоритель

1920–30

К. Рего, Парижский институт, Франция

Разработана методика фракционирования ионизирующего излучения

1933

М. Киршнер, Университет Тюбингена, Германия

С помощью стереотаксических координат выполнена коагуляция Гассерова узла у пациента с невралгией тройничного нерва

1950

Л. Лексель, Каролинский институт, Швеция

Создана арочная рама Лекселя, позволяющая с максимальной гибкостью выбирать точку входа зонда и траекторию его движения в головном мозге

1950-1952

Компания Siemens

Создан первый аппарат фокусированного ионизирующего излучения для проведения лучевой терапии

1967

Ларс Лексель, Каролинский университет, Швеция

Разработана первая установка Гамма-Нож®

1992

Джон Адлер, Стэнфордский университет, США

Разработана установка КиберНож®

ных движений на межреберные мышцы. Самым последним достижением в планировании подвижных опухолей является 4D-моделирование, которое отображает контуры опухоли во время разных фаз дыхательного цикла. К сожалению, не все медицинские учреждения, которые владеют базовой стереотаксической аппаратурой, могут себе позволить использование 4D-моделирования ввиду высокой стоимости программного обеспечения. Кроме всего вышеперечисленного существуют специальные дыхательные техники, которые помогают больному синхронизировать дыхательные движения с процессом лечения.



Николай Иванович ЧЕВАРДОВ
К.м.н., генеральный директор ООО «Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний», г. Воронеж



Алексей Витальевич НАЗАРЕНКО
К.м.н., член Общества радиохирургов, главный врач Клиники лучевой хирургии «Онкостоп», г. Москва

Н.И. Чевардов в интервью корреспонденту ОС рассказал, что стереотаксическая радиохирurgia, безусловно, проводится по определенным медицинским показаниям. Основные критерии отбора пациентов для проведения стереотаксической радиохирurgerии — это общее состояние пациента, размер и количество опухолевых очагов, а также их расположение относительно жизненно важных структур организма. Эти критерии позволяют обеспечить безопасность и эффективность радиохирургического лечения. Эффект облучения заключается в нарушении процессов клеточной регуляции и ангиогенеза в ткани опухоли. В некоторых статьях стереотаксическую радиохирurgerию называют «таргетная лучевая терапия» (от англ. target — мишень), так как доза излучения попадает в точно определенную цель. «Этот вид лечения удобен еще и тем, что отсутствует необходимость госпитализации в стационар», — отмечает Н.И. Чевардов. «Для назначения стереотаксической терапии необходимо принять решение о воздействии на патологический очаг, его необходимо визуализировать, так как важно



Рис. 4. Современная лучевая установка КиберНож® (CyberKnife)

отсутствие субклинического распространения опухоли», — поясняет корреспонденту ОС А.В. Назаренко. «Чаще всего стереотаксис применяется при метастазах в головной мозг, раке носоглотки, предстательной железы, легкого, метастазах в печень. Стереотаксическая радиохирurgia представляет собой чрезвычайно точный метод: несмотря на то, что общий стандарт отклонений для лучевого воздействия составляет 5%, в нашей клинике мы придерживаемся цифры в 1%», — продолжает радиолог. «Стереотаксическая радиохирurgia в некоторых случаях является полноценной альтернативой хирургическому вмешательству и равноценна ей по эффективности при гораздо меньшей травматичности. На ранних стадиях некоторых онкологических заболеваний стереотаксическую лучевую терапию можно применять как самостоятельный альтернативный метод, а у пациентов при определенных локализациях опухолей, как единственно возможный», — дополняет Н.И. Чевардов. Специалисты поведали о трудностях, которые встречаются в повседневной работе. Н.И. Чевардов отметил следующее: «Сложные моменты представляет не столько локализация опухоли, сколько ее пространственное соотношение с окружающими здоровыми тканями, важными структурами периферической нервной системы, магистральными кровеносными сосудами, а также такими органами, как сердце и спинной мозг». В этом отношении стереотаксическая радиохирurgia имеет определенные преимущества перед другими малоинвазивными методами локального контроля опухоли. «Так, например, радиочастотная абляция, которую используют при метастазах в печень, не может быть выполнена, если патологические очаги находятся в непосредственной близости к диафрагме или важным анатомическим образованиям, например желчным протокам. Стереотаксическая терапия позволяет осуществлять наиболее контролируемое воздействие по сравнению с прочими методами. В то же время существует ряд локализаций (легкое, поджелудочная железа), для которых проведение радиохирургических вмешательств связано с анатомическими и техническими сложностями. Стереотаксис невозможно применять к полым органам (преимущественно речь идет о желудочно-кишечном тракте), поскольку возникает угроза некроза и перфорации органа», — говорит А.В. Назаренко.

«Для стереотаксиса, как и для любого другого метода лучевой терапии, возможны общие и местные лучевые реакции. Основные неблагоприятные последствия — общее недомогание, тошнота, лучевые эпителииты», — рассказывает Н.И. Чевардов.

С одной стороны, если сравнить коммерческие предложения, несмотря на всеобщее представление о стереотаксисе как о дорогом методе, он не дороже традиционной лучевой терапии. Оценка соотношения стоимость/эффективность показала, что результат стереотаксического лечения сравним с результатами других видов лечения, и при этом его стоимость либо идентична остальным видам терапии (например, дистанционной лучевой терапии [ДЛТ]), либо даже ниже (например, по сравнению с методом IMRT [лучевая терапия с модулированной интенсивностью]). С другой — все упирается в источники финансирования. «ДЛТ оплачивается государством, тогда как стереотаксис оплачивается в очень малом количестве и в единичных центрах по всей стране. Именно поэтому пока этот метод не получил широкого распространения.

и правильного применения не только в части медицинских знаний, но и знаний в области радиобиологии человека, ядерной и медицинской физики. В процессе подготовки и проведения лечения радиолог выполняет ключевую координирующую роль в объединении усилий всей команды, начиная с дозиметрического планирования, точного фиксирования пациента и, в конечном счете, адекватного подбора дозы излучения. Все специалисты нашего центра имеют большой стаж работы, прошли стажировку в ведущих клиниках Италии, Германии, Америки, постоянно участвуют в различных конгрессах и конференциях, непрерывно повышают свой профессиональный уровень», — замечает Н.И. Чевардов. Стереотаксическая радиохирurgia — высокотехнологичный, мощный, технически сложный метод лечения, требующий командного подхода

СТОИМОСТЬ КУРСА СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОХИРУРГИИ НА УСТАНОВКЕ КИБЕРНОЖ®

198 000–322 000 Р Клиника лучевой хирургии «Онкостоп», Москва	1 100 000–1 375 000 Р (€20 000–€25 000)** Медицинские центры Европы
около 220 000 Р Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний, Воронеж	1 494 000–2 490 000 Р (\$30 000–\$50 000)* Медицинские центры США

* — информация с сайта University Radiation Oncology Associates; ** — информация с сайта dailymail.co.uk

«Следует сделать акцент на поздних лучевых реакциях, таких как фиброз. Однако бывает, что необходимо идти на риски, поскольку этот метод может быть единственным способом помочь пациенту. Например, рецидивы при злокачественных новообразованиях головы и шеи ранее представляли собой неразрешимую проблему, однако в группе из 46 пациентов нам удалось достичь двухлетнего актуального локального контроля над заболеванием в 87% случаев», — дополняет А.В. Назаренко. Другая и немаловажная проблема, ассоциированная с радиохирurgerией, — стоимость подобного лече-

И, конечно, тут свою роль играет малое количество стереотаксического оборудования», — высказывает свою точку зрения А.В. Назаренко. «Стереотаксическая радиохирurgia до 2013 г. была практически недоступна для онкологических пациентов Воронежской области. Сегодня метод внедрен в систему здравоохранения области в формате частно-государственного партнерства. Все онкологические пациенты, нуждающиеся в стереотаксической радиохирurgerии, направляются в наш центр из диспансера и получают помощь абсолютно бесплатно. Метод стереотаксической радиохирurgerии требует понимания

и использования совокупности знаний нескольких специалистов. Только совместными усилиями, в том числе и среднего медицинского персонала, как основного гаранта радиационной безопасности, возможно достижение успеха при минимальном повреждающем воздействии. В России нет специального обучения именно методике стереотаксической радиохирurgerии. Специалистами становятся либо лучевые терапевты, либо нейрохирурги после прохождения переподготовки по лучевой терапии.

Подготовила
Ольга Гордеева



Рис. 5. Пациент во время сеанса стереотаксической радиохирurgerии на установке КиберНож®

Первый опыт

Микрохирургическая реконструкция верхних отделов аэродигестивного тракта толстокишечно-подвздошным аутотрансплантатом



Андрей Павлович ПОЛЯКОВ
К.м.н., руководитель отделения микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена



Михаил Владимирович РАТУШНЫЙ
К.м.н., старший научный сотрудник отделения микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена

Пациенту с местно-распространенным раком гортаноглотки успешно проведена микрохирургическая реконструкция верхних отделов аэродигестивного тракта свободным толстокишечно-подвздошным аутотрансплантатом. Одномоментно восстановлены пищеводная и голосовая функции.

В отделении микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена впервые в России в 2014 г. внедрен в клиническую практику новый способ микрохирургической реконструкции верхних отделов аэродигестивного тракта после ларингэктомии: циркулярная резекция гортаноглотки с использованием толстокишечно-подвздошного аутотрансплантата. Преимущества способа:

- возможность выкраивания комбинированного аутотрансплантата из дистального отдела подвздошной и правой половины толстой кишки;
- одномоментное полноценное восстановление пищеводной и голосовой функций при циркулярных дефектах верхних отделов аэродигестивного тракта;
- предотвращение аспирации слюны и пищи в трахею через трахеоглоточный шунт за счет илеоцекального клапана в комбинированном ауто-трансплантате;
- отсутствие агрессивного действия слизистого секрета аутотрансплантата на слизистую оболочку трахеи;
- отсутствие функционального и эстетического ущерба в донорской зоне после формирования лоскута.

Проблемы лечения опухолей гортаноглотки связаны с преобладанием больных III–IV стадией опухолевого процесса. При местно-распространенном раке гортаноглотки операцией выбора остается циркулярная резекция гортаноглотки и ларингэктомия, когда нередко осложнения в виде зияющих дефектов гортаноглотки и шейного отдела пищевода. Иногда операции завершаются формированием фарингоэзофагостомы без последующей реконструкции. При зондовом питании на фоне нарушенных пищеварительных рефлексов больные истощаются. Постоянное слюнотечение, необходимость зондового питания и перспективы инвалидизации заставляют больных отказываться от «калечащей» операции.

Клиническое наблюдение

У **больного Х.**, 43 лет, в феврале 2014 г. появились боли в горле при глотании. По поводу ларингита безрезультатно лечился у терапевта. Летом 2014 г. осмотрен ЛОР-врачом по месту жительства, который выявил опухолевое образование гортаноглотки, по поводу чего больной обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена.



Рис. 1. Опухоль гортаноглотки

При поступлении состояние больного удовлетворительное. Рост 178 см, вес 66 кг. Дыхание свободное, глотание не нарушено, рот открывается полностью. Питание через рот полужидкой и жидкой пищей, прохождение твердой пищи затруднено. Визуально область шеи не изменена, гортань подвижна, симптом крепитации сохранен. Пальпаторно увеличенных лимфатических узлов не обнаружено.

При фиброскопии в гортаноглотке обнаружена крупнобугристая опухолевая инфильтрация с поверхностным некрозом и частичным распадом тканей, распространяющаяся на устье пищевода: рак гортаноглотки с переходом на устье пищевода. При гистологическом исследовании биоптата определен плоскоклеточный ороговевающий рак.

При компьютерной томографии (КТ) шеи в просвете гортаноглотки с пере-

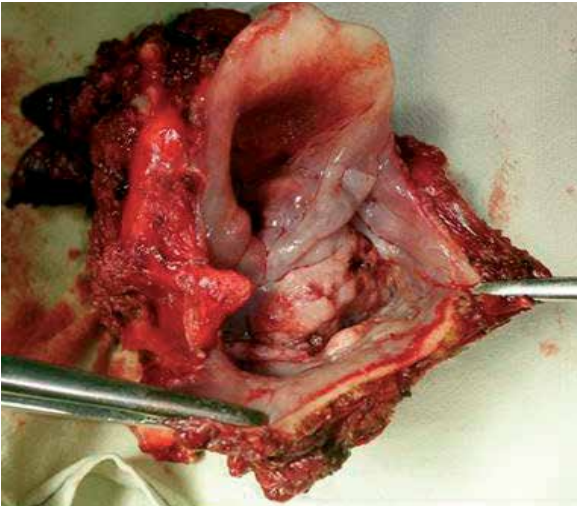


Рис. 2. Удаленный препарат

ходом на гортань преимущественно по задней полуокружности на расстоянии 25 мм от верхнего контура надгортанника выявлена опухолевая инфильтрация без четких контуров размерами 36х20 мм, протяженностью до 31 мм. Просвет гортани сужен до 20х8 мм. Заключение: КТ-картина рака гортаноглотки с переходом на гортань.

При УЗИ шеи в проекции гортаноглотки справа выявлено опухолевое образование 29х18х50 мм, деформирующее правую долю щитовидной железы, без признаков инвазии в нее. Железа не увеличена, подвижна при глотании, с четкими ровными контурами, неоднородной структуры, васкуляризация не усилена, узловых образований нет. В верхней трети шеи определен гиперплазированный лимфатический узел 21х7 мм. Заключение: эхографическая картина опухолевого образования в проекции гортаноглотки справа, гиперплазированного лимфатического узла шеи справа.

По результатам обследования выставлен предварительный диагноз: рак гортаноглотки III ст. Т3N0M0. Тактика лечения обсуждена на консилиуме с участием хирургов, радиологов и химиотерапевтов. Согласно плану, 11.08.14 г. больному выполнена операция: ларингэктомия с циркулярной резекцией гортаноглотки и шейного отдела пищевода, гемитиреоидэктомия справа, лимфаденэктомия на шее справа, микрохирургическая реконструкция верхних отделов аэродигестивного тракта толстокишечно-подвздошным аутотрансплантатом.

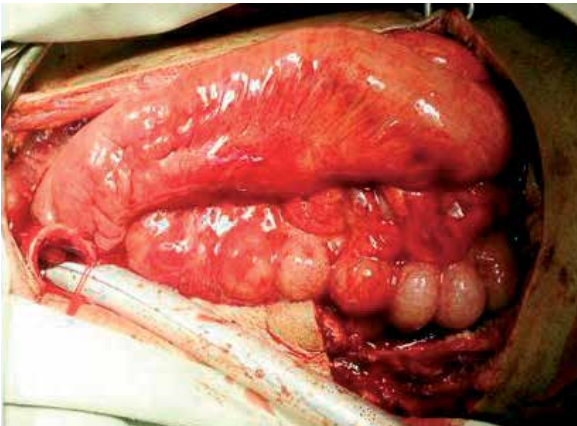


Рис. 4. Формирование трахеоглоточного шунта с наложением подвздошно-трахеального анастомоза по типу «конец-блок»

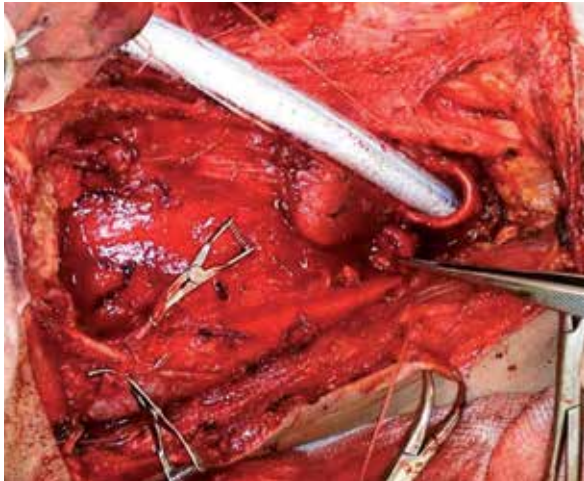


Рис. 3. Вид раны шеи после удаления опухоли. Сосуды шеи подготовлены к анастомозированию

Ход операции

Через Т-образный разрез кожи на передней поверхности шеи поэтапно выделена и отсечена от первого кольца трахеи гортань. После переинтубации проведена надподъязычная фаринготомия. Обнаружена опухоль смешанной формы роста, циркулярно поражающая гортаноглотку и распространяющаяся на устье пищевода. Гортань отсечена с циркулярной резекцией глотки, препарат с правой долей щитовидной железы удален единым блоком.

Второй бригадой хирургов лапаротомно сформирован толстокишечно-подвздошный аутотрансплантат из слепой, восходящей ободочной и дистального отдела подвздошной кишок на единой сосудистой ножке. Культи подвздошной и толстой кишок ушиты наглухо, сформирован илео-трансервоанастомоз. Наложена сосудистая клипса на сосудистую ножку аутотрансплантата, аутотрансплантат отсечен и перемещен на шею. Под оптическим увеличением сформированы микрососудистые анастомозы на шее между правой верхней щитовидной и толстокишечно-подвздошной артериями, между правой лицевой и толстокишечно-подвздошной венами, восстановлена жизнеспособность аутотрансплантата. Толстокишечный фрагмент аутотрансплантата размещен в позиции глотки. Резецирован купол слепой кишки с аппендиксом, сформированы оро-цекальный и асцендо-эзофагеальный анастомозы, установлен назогастральный

зонд. Произведена окончательная резекция трахеи на уровне 3–4 полуколец по правой боковой стенке, сформирован трахео-глоточный шунт — анастомоз между подвздошной кишкой аутотрансплантата и боковым отверстием трахеи, оформлена концевая трахеостома. Раны ушиты.

Плановое морфологическое исследование удаленного препарата определило высокодифференцированный плоскоклеточный рак гортаноглотки, метастазы в лимфоузлах без инвазии за пределы капсулы.

Заключение

Послеоперационное течение гладкое, раны зажили первичным натяжением. При рентгенологическом исследовании через две недели после операции — свободное прохождение контраста по глотке в пищевод, заброса контраста в трахею нет. Назогастральный зонд удален, восстановлено питание через рот, начата тренировка голосообразования путем перекрывания просвета трахеостомы на выдохе пальцем для направления воздуха в полость рта. Больной начал произносить внятные слова. В удовлетворительном состоянии выписан из стационара. При осмотре пациента через 3 месяца после операции диспептического синдрома и функциональных нарушений нет. Питание адекватное, есть прибавка в весе, голосовая функция восстановлена.

Подготовила
Арменуи Гаспарян



Рис. 5. Окончательный вид раны

Лечение метастатического почечно-клеточного рака: еще один шаг вперед

Появление эффективной таргетной терапии 2-й линии привело к существенным изменениям подходов к лечению метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) и позволило улучшить исходы заболевания. Несмотря на широкий спектр таргетных препаратов 1-й и 2-й линий терапии, остаются открытыми вопросы выбора оптимальной лечебной стратегии, определения чувствительности опухоли и поиска биомаркеров эффективности.

Ведущие специалисты в области онкоурологии рассказали корреспондентам ОС о причинах распространенности мПКР, выборе оптимальной таргетной терапии и преодолении проблем, связанных с молекулярными особенностями опухоли.



Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ

Д.м.н., проф., заместитель директора по науке ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена», заведующий кафедрой онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», заведующий курсом онкоурологии на кафедре урологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», ученый секретарь РООУ

– Согласно данным статистики, заболеваемость ПКР неуклонно растёт. Чем, по Вашему мнению, обусловлена эта тенденция?

– Отмеченная тенденция указывает на совершенствование методов диагностики и увеличение их доступности. Возрастает число случаев рака почки, выявленных на ранних стадиях, в основном по данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии, проведенных в рамках скрининга или по другому поводу. Частота запущенных стадий ПКР не увеличивается, однако число больных с мПКР остается высоким, что также обусловлено прогрессированием заболевания у некоторых пациентов после радикального хирургического лечения. В целом основной прирост заболеваемости идет за счет первично локализованных форм и не обусловлен ростом числа больных с мПКР.

– Каково место хирургического лечения при мПКР в эпоху таргетной терапии? И кому оно показано?

– Паллиативная нефрэктомия по-прежнему остается стандартным

компонентом лечения многих больных мПКР, предшествующим назначению лекарственной противоопухолевой терапии. Однако существуют и ситуации, в которых она не показана. Например, при небольших бессимптомных первичных опухолях с массивным метастатическим процессом выполнение нефрэктомии лишь увеличивает время до назначения таргетной терапии и, таким образом, снижает эффективность лечения. Нефрэктомия может быть не оправдана и у больных мПКР с местно-распространенной первичной опухолью, требующей высокотравматичного хирургического вмешательства для ее удаления. У пациентов с плохим прогнозом, установленным по известным критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) или Heng D. et al., 2009, чем раньше начато эффективное лекарственное лечение, тем лучше; у таких пациентов оперативное вмешательство может негативно влиять на результат за счет отсрочки начала системной терапии. Другими словами, в каждом конкретном случае необходимо тщательно оценивать необходимость выполнения нефрэктомии. Важно также помнить, что абсолютное показание к нефрэктомии — осложнения первичной опухоли: гематурия, болевой синдром, наличие тромба в нижней полой вене; в этих случаях нефрэктомия должна быть выполнена до начала таргетной терапии.

– Существуют ли маркеры, которые могут предсказать чувствительность опухоли к определенным таргетным препаратам?

– Как было показано на различных прогностических моделях мПКР, показатели общего и биохимического анализов крови — общее количество нейтрофилов, уровни гемоглобина, щелочной фосфатазы (ЩФ), кальция и т.д., в сочетаниях выступают в роли предикторов продолжительности жизни или ответа на лечение. Кроме того, развитие артериальной гипертензии (АГ) на фоне терапии сунитинибом (Сутент®) или акситинибом (Инлита®) можно считать фармакодинамическим маркером эффективности лечения, так как она коррелирует с более высокими показателями частоты объективного ответа (ЧОО), выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). При этом назначение антигипертензивных препаратов и коррекция артериального давления (АД) не влияют на эффективность таргетной терапии. Еще одним потенциальным фактором прогноза, в частности при терапии ИЛ-2, может служить уровень карбоксиангидразы-9 (клеточного биомаркера гипоксии, CAIX), однако имеющиеся данные в отношении предсказательной роли этого маркера носят предварительный характер и требуется проведение тщательно спланированных исследований. В целом, ни один маркер не может служить абсолютным предиктором ответа.

– Что может способствовать достижению полной ремиссии у больных с распространенным ПКР?

– Полная ремиссия встречается крайне редко. Во-первых, необходимо удаление первичного очага — без нефрэктомии ожидать полную ремиссию практически невозможно. Во-вторых, важны размеры метастазов: при небольших размерах у 2–3% больных можно ожидать регрессию легочных метастазов, если гистологически определяется светлоклеточный мПКР.



Дмитрий Александрович НОСОВ

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»

– Как происходит стратификация больных мПКР для выбора оптимальной таргетной терапии 1-й и 2-й линии?

– Главные ориентиры: прогностические характеристики больного в соответствии с одной из существующих моделей (MSKCC или IMDC), общесоматическое состояние, возраст, клиническая картина, степень распространенности процесса, сопутствующая патология, вероятность достижения объективного ответа и ожидаемые отдаленные результаты терапии, возможная токсичность и удобство назначения. При назначении 2-й линии таргетной терапии остается очень много вопросов в отношении того, какой из таргетных подходов наиболее оптимален, а именно: продолжить ингибирование VEGFR-опосредованного сигнального пути или воздействовать на новую мишень — сигнальный белок mTOR. Здесь главными ориентирами служат токсический профиль препарата, определяющий риск развития тех или иных осложнений, переносимость предшествующей терапии, необходимость достижения максимального сокращения размеров опухолевых очагов.

– Имеет ли прогностическое значение достижение объективного ответа по критериям RECIST?

– Безусловно, у пациентов, у которых удается добиться объективного ответа, продолжительность жизни выше, чем у больных, резистентных к таргетной терапии. Отсутствие объективного ответа на предшествующее лечение не исключает успех терапии другим таргетным препаратом, который более селективен и в большей степени подавляет те же мишени, чем предыдущий. В исследовании 2-й фа-

зы у пациентов с прогрессирующим заболеванием после терапии сорафенибом назначение акситиниба позволило добиться объективного ответа у 20% больных. Весьма сложная группа — больные с исходной рефрактерностью к ингибиторам VEGFR или mTOR, таких больных приблизительно 30%. В этой группе прогрессирование наблюдается практически сразу после начала терапии. Пациенты остаются рефрактерными к существующим методам лечения. В отношении таких больных поиск новых мишеней и новых препаратов приобретает особую актуальность.

– Ведутся ли сейчас клинические исследования препаратов для лечения рака почки, которые могут быть перспективными?

– Как ни парадоксально, но мы опять возвращаемся к иммуноте-

рапии, только уже более осмысленной и более эффективной. Сейчас проводится большое число клинических исследований, в которых изучаются ингибиторы регуляторов иммунного ответа — препараты, блокирующие рецептор PD-1 (рецептор программируемой смерти 1) цитотоксических Т-лимфоцитов, а также моноклональные антитела к лиганду этого же рецептора или рецептору CTLA-4. В отличие от предшествующих иммунотерапевтических подходов мы уже понимаем, на какую мишень воздействовать, каким препаратом и у какого больного.

– Проведены ли клинические исследования, позволяющие выбрать оптимальную последовательность назначения таргетных препаратов, уже вошедших в клиническую практику?

Препарат ИНЛИТА® (INLYTA) применяется для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) при неэффективности одной предшествующей линии системной терапии¹.

6,7 МЕСЯЦА

медиана ВБП* по сравнению с 4,7 мес. на сорафенибе². Благодаря превосходству в эффективности ИНЛИТА® – НОВЫЙ СТАНДАРТ 2-й линии терапии распространенного ПКР²-⁴.

- Преимущество по ВБП в сравнении с сорафенибом продемонстрировано в исследовании AXIS²:
- 43% увеличения медианы ВБП (6,7 мес по сравнению с 4,7 мес; ОР=0,67; 95% ДИ: 0,54, 0,81; P<0,0001)
- Превосходство медианы ВБП при анализе в подгруппах (после прогрессирования на цитокинах или сунитинибе):
- 12,1 мес по сравнению с 6,5 мес на сорафенибе — после цитокин-ов (ОР=0,46; 95% ДИ: 0,32, 0,68; P<0,0001)
- 4,8 мес по сравнению с 3,4 мес на сорафенибе — после сунитини-ба (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,57, 0,96; P<0,0107)

- Более чем двукратное увеличение частоты объективного ответа (19,4% по сравнению с 9,4%; P=0,0001)
- Увеличение времени до ухудшения состояния:
- 3,1 мес на Инлите по сравнению с 2,8 мес на сорафенибе (ОР = 0,83; 95% ДИ: 0,70, 0,98; P=0,014)
- Побочные эффекты были в большинстве случаев управляемы:
- Наиболее часто (≥20%) наблюдались диарея, артериальная гипертензия (АГ), утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, ладонно-подошвенный синдром, потеря веса, рвота, астенция и запор
- Наиболее частыми (≥10%) выраженными (3–4 степень) были АГ, диарея и утомляемость

* ВБП — выживаемость без прогрессирования

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНЛИТА®

Регистрационный номер: ЛП 002115
Международное непатентованное название: акситиниб
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав
1 таблетка содержит:
Активное вещество: акситиниб 1 мг или 5 мг.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат (32,00/56,00 мг), гидроксимеллокс натрия, ингибитор пленочной оболочки — ципрадин красный, Фармакологическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор тирозинкиназы.
Код АТХ: L01XE17

Показания к применению
Распространенный почечно-клеточный рак (в качестве терапии второй линии).

Противопоказания
• Повышенная чувствительность к акситинибу и другим компонентам препарата.
• Тяжелое нарушение функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью).
• Артериальная гипертензия в течение предшествующих 12 месяцев.
• Венозные тромбозы/тромбозы в течение предшествующих 6 месяцев.
• Метастатическое поражение головного мозга, по поводу которого не проводилось соответствующее лечение.
• Наличие перенесенных или имеющихся в настоящее время желудочно-кишечных кровотечений.
• Беременность и период грудного вскармливания.
• Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

Способ применения и дозы
Акситиниб должен применяться с осторожностью у пациентов с факторами риска артериальных тромбозов, венозных тромбозов или имеющих их в анамнезе; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией; у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Способ применения и дозы
Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи.
Рекомендуемая начальная доза — 5 мг 2 раза в сутки с интервалом приблизительно 12 часов. При развитии рвоты или пропуске дозы

не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Повышение и снижение дозы препарата рекомендуется проводить в зависимости от индивидуальной оценки безопасности и переносимости. Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется. Применение у больных с нарушением функции печени: коррекция дозы при нарушении функции печени легкой степени тяжести не требуется. При нарушении функции печени средней степени тяжести рекомендуется снижение дозы акситиниба примерно вдвое. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени применение препарата не изучалось. Применение у больных с нарушением функции почек: при нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. При тяжелом нарушении функции почек препарат Инлита® следует применять с осторожностью.

Побочное действие
Наиболее частыми (≥ 20%) нежелательными реакциями на фоне терапии акситинибом являлись диарея, повышение артериального давления, утомляемость, снижение аппетита, тошнота, дисфония, синдром ладонно-подошвенной эритеры/эритемы, снижение массы тела, рвота, астенция и запор.

Передозировка
Специфическое лечение передозировки акситиниба не разработано. При подозрении на передозировку следует приостановить терапию акситинибом и провести необходимую поддерживающую терапию.

Ознакомьтесь с полной информацией в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита®

Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инлита® (Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛП-002115 от 01.07.2013 г.) 2. Rini B, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9870):1129-1139. 3. Escudier B, Eisen T, Porta C et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): i165-i171. 2012. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, Version 1.2013, NCCN.org

ООО «Прайзер»
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Баши на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00
Факс: +7 (495) 287 53 00

Инлита®
акситиниб 1 мг и 5 мг в таблетках

– В рандомизированном клиническом исследовании III фазы AXIS проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности лечения ингибитором тирозинкиназы (ИТК) нового поколения — акситинибом и сорафенибом у 723 больных мПКР, получавших ранее не более одной линии терапии, в том числе с включением других таргетных препаратов. Результаты исследования выявили определенные преимущества акситиниба: медиана ВБП у пациентов в группе акситиниба была достоверно выше (p<0,001), чем у пациентов в группе сорафениба (6,7 vs 4,7 мес).

– Почему акситиниб относят к ингибиторам тирозинкиназ нового поколения?

– С одной стороны, акситиниб обладает большей, по сравнению с другими ингибиторами тирозинкиназ, селективностью и блокирующей способностью в отношении ключевой мишени для противоопухолевого воздействия – семейства рецепторов VEGFR 1–3. Противоопухолевый эффект наблюдается чаще, а токсичность реже. В исследовании AXIS проводилось прямое сравнение между акситинибом и сорафенибом у пациентов с прогрессированием после 1-й линии терапии: таргетный препарат нового поколения показал выраженное статистически значимое преимущество.

– Каким больным Вы бы рекомендовали новый препарат акситиниб? Можно ли предсказать эффективность препарата у конкретного пациента?

– Акситиниб применяется во 2-й линии, после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы (сунитиниб, пазопаниб, сорафениб) или цитокинами. В рандомизированных исследованиях акситиниб показал наибольшую продолжительность ВБП (более 6 мес и 400 по сравнению со всеми другими препаратами 2-й линии). В регистрационном исследовании AXIS было показано, что акситиниб проявляет максимальную эффективность у пациентов, ранее получавших терапию цитокинами. Также эффективность акситиниба более выражена у пациентов с наибольшей продолжительностью ответа на предшествующую терапию ингибиторами тирозинкиназы.



Брайн РИНИ/
Brain J. RINI
Доцент Клиники медицинской колледжа Западного резервного университета Кейза/Case Western Reserve (Кливленд, США)

– Что необходимо учитывать при планировании таргетной терапии у конкретного пациента?

– Особая роль отводится последовательности назначения препара-

тов, оптимизации доз и режимов лечения, способствующих повышению эффективности, снижению токсичности и увеличению продолжительности терапии. В первую очередь мы обращаем внимание на профиль побочных эффектов, который необязательно напрямую связан с эффективностью лечения в целом. Целесообразнее опираться на успешный практический опыт, основанный на общих выводах научных исследований.

– Когда нужно переходить к терапии 2-й линии и какие лекарственные агенты при этом могут быть назначены?

– Согласно стандартам лечения мПКР в США, при развитии прогрессирования заболевания на фоне терапии 1-й линии переходят к терапии 2-й линии. Если в качестве 1-й линии терапии пациент получал монотерапию интерфероном альфа (ИНФ-α) или его комбинацию с бевацизумабом, то при прогрессировании заболевания будут назначены таргетные препараты из группы ИТК (пазопаниб, сорафениб, сунитиниб), ингибитор VEGFR акситиниб или ингибитор m-TOR темсиролимус (у пациентов группы плохого прогноза). Если в качестве 1-й линии пациент получал сорафениб, сунитиниб или темсиролимус, то для терапии 2-й линии могут быть выбраны ингибитор m-TOR эверолимус или более селективный ингибитор VEGFR — акситиниб, последний показал достоверное увеличение медианы ВБП по сравнению с сорафенибом.

– Какие подходы используются для оптимизации лекарственной терапии у больного мПКР?

– Возможно повышение дозы пероральных таргетных препаратов. Так, для препарата акситиниб предусмотрено постепенное увеличение стартовой дозы в зависимости от индивидуальной переносимости каждого пациента.

Отсутствие ответа на предшествующее лечение не исключает успех таргетного препарата нового поколения, который более селективен и в большей степени подавляет ключевые мишени.

Но, к сожалению, в силу потенциальной токсичности терапия высокими дозами не всегда способствует улучшению качества жизни пациентов и приверженности проводимому лечению. Другими словами, высокие дозы приемлемы не для всех пациентов. Модификация режима терапии, с учетом оптимального уровня концентрации препарата в организме, позволяет найти баланс между эффективностью и переносимостью лечения без редукции курсовой дозы.

– Каков Ваш опыт применения ингибитора VEGFR нового поколения — акситиниба — в лечении мПКР? Каковы особенности ведения пациентов, получающих терапию этим препаратом?

– Самое важное заключается в выборе правильного режима назначения данного препарата. Невозможен единый вариант подбора дозы для всех пациентов, каждый раз требует-

ся индивидуальный подход с учетом особенностей переносимости лечения и выраженности побочных эффектов. По инструкции, чтобы перейти от 5 мг и выше, нужно учитывать общие критерии оценки тяжести нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) в определенной последовательности.

Стартовая доза препарата — 5 мг х 2 р/д. Затем, при отсутствии нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести и АГ с показателями АД выше 150/90 мм рт. ст., доза может быть последовательно (не ранее чем через 2 недели) увеличена до 7 мг и 10 мг х 2 р/д. Максимально переносимая доза определяется уже в первые 4 недели терапии. Как показывают исследования и клиническая практика, эскалация дозы возможна у 30% больных.

В нашей практике по крайней мере половина больных с мПКР получает максимальную дозу акситиниба. Пациенты, у которых на фоне лечения ингибиторами VEGFR развивается АГ или гипотиреоз, имеют преимущество по ОВ.

Подготовили
Андрей Киричек,
София Миншикова

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

Выход есть

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

Эверолимус входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов²

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. АФИНИТОР®/АФИНИТОР®. Лекарственная форма. Эверолимус. Таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. **Показания.** Распространенный или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии, Распространенные или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, Гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе, в комбинации с ингибитором ароматазы, после предшествующей эндокринной терапии, Субклинические гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с tuberous sclerosis, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли, Ангиомиолипама почки, ассоциированная с tuberous sclerosis, не требующая немедленного хирургического вмешательства, **Способ применения и дозы.** Препарат Афинитор® следует принимать внутрь один раз в день ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) натощак или после приема небольшого количества пищи. Распространенный или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии, распространенные или метастатические нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы, гормонозависимый распространенный рак молочной железы (РМЖ), ангиомиолипама (АМИ) почки, не требующая немедленного хирургического вмешательства, у пациенток с tuberous sclerosis (ТС). Препарат принимают по 10 мг один раз в сутки ежедневно. Субклинические гигантоклеточные астроцитомы (СГА), ассоциированные с tuberous sclerosis, у пациентов в возрасте старше 3-х лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли. Рекомендуемая начальная доза зависит от площади поверхности тела пациента (ППТ). ППТ от 0,5 м² до 1,2 м²: рекомендуемая доза – 2,5 мг; ППТ от 1,3 м² до 2,1 м² – 5 мг; ППТ ≥ 2,2 м² – 7,5 мг. Концентрацию эверолимуса в крови следует оценить приблизительно через 2 недели после начала лечения или в случае сомнительного назначения ингибиторами изофермента СYP3A4 и ингибиторами Р-гликопротеина (Р-ТП-ингибиторы), так же в случае изменений функции печени. Минимальная терапевтическая концентрация препарата в крови должна находиться в диапазоне 3–15 нг/мл. Необходимы перерывы в приеме препарата с целью коррекции дозы эверолимуса при одновременном приеме с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 и Р-гликопротеина (Р-ТП-ингибиторы), а также мощными индукторами СYP3A4, вследствие возможности развития побочных эффектов (нейнефакционного пневмонита, стоматита, гематологической токсичности). Печеночная недостаточность. При равной почке, НЭО, РМЖ, АМИ почки, ассоциированной с ТС, рекомендуемая доза составляет 7,5 мг в день у больных с нарушениями функции печени класса А по классификации Чайлд-Пью; 2,5 мг в день – нарушения функции печени класса В, прием не рекомендован у больных с нарушением функции печени класса С, в случаях когда возможная польза превышает риск, возможен прием эверолимуса в максимальной дозе 2,5 мг в день. При СГА: пациенты в возрасте <18 лет: не рекомендовано, пациенты в возрасте ≥18 лет: нарушение функции печени класса А: рекомендуемая доза 75% от дозы рассчитанной по площади поверхности тела. При нарушении функции печени класса В: рекомендуемая доза 25% от дозы рассчитанной по площади поверхности тела. У больных с СГА с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) препарат не рекомендован. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эверолимусу, другим производным дамолицина или любому из вспомогательных компонентов препарата. Нарушение функции печени класса А, В, С по классификации Чайлд-Пью у больных с СГА в возрасте от 3-х до 18 лет и класса С при той же патологии у пациентов старше 18 лет. Беременность и период кормления грудью. Возраст до 3-х лет (субклинические гигантоклеточные астроцитомы) до 18 лет (по остальным показаниям). Следует избегать одновременного применения эверолимуса с мощными индукторами изофермента СYP3A4 или ингибиторами Р-гликопротеина (Р-ТП-ингибиторы). **Предостережения.** При применении препарата Афинитор® отмечались случаи развития неинфекционного пневмонита (включая интерстициальную болезнь легких) иногда тяжелого течения, редко со смертельными исходами. Неинфекционный пневмонит следует заподозрить при развитии неспецифических проявлений (лихорадка, обильный выдох, кашель или одышка) и при исключении с помощью соответствующих диагностических исследований инфекционной, опухолевой и других причин таких проявлений. При проведении дифференциальной диагностики неинфекционного пневмонита следует исключить пневмоцистоз пневмонит. В зависимости от выраженности симптомов пневмонита может потребоваться временная приостановка или прекращение терапии препаратом Афинитор®. Для купирования симптомов возможного применения глюкокортикостероидов. У пациентов, получающих с целью лечения неинфекционного пневмонита глюкокортикостероидные препараты, следует рассмотреть возможность проведения профилактической пневмоцистной пневмонит. Лечение препаратом может быть возобновлено в дозе на 50 % ниже исходной. Так как Афинитор® обладает иммуносупрессивной активностью на фоне приема возможно возникновение местных или системных бактериальных, грибковых, вирусных инфекций (в т.ч., пневмония, аспергиллез или кандидоз, реактивации гепатита В, пневмоцистной пневмонии) в некоторых случаях тяжелого течения, иногда со смертельным исходом. Пациентам с инфекцией перед назначением препарата Афинитор® следует провести надлежащее лечение. Следует проявлять осторожность в отношении симптомов инфекции на фоне приема препарата Афинитор®, При установлении диагноза глубокого микоза необходимо прервать лечение препаратом Афинитор® и назначить соответствующее лечение. При одновременном применении глюкокортикостероидных препаратов и других иммуносупрессантов следует рассмотреть возможность проведения профилактики пневмоцистной пневмонии. Возможно развитие реакций гиперчувствительности к эверолимусу. Ангионевротический отек у пациентов, получающих однократную терапию ингибиторами АПФ может возрасти, риск развития ангионевротического отека (отека слизистой верхних дыхательных путей или языка с/без нарушения проводимости дыхательных путей). При появлении воспаления и/или отека слизистой оболочки ротовой полости, стоматита рекомендуется местную терапию, однако следует избегать применения средств для полоскания полости рта, содержащих спирт, перекись водорода, йод и производные чаберца, также может потребоваться изменение дозы препарата Афинитор®, временная приостановка или прекращение терапии. Возобновление терапии препаратом Афинитор® возможно в прежней или сниженной дозе. Отмечались случаи развития почечной недостаточности (некоторые с фатальными исходами) на фоне лечения препаратом Афинитор®, До начала и в процессе терапии необходимо периодический контроль показателей функции почек, концентрации глюкозы, концентрации холецистерина и триглицеридов, содержание форменных элементов крови. Следует избегать применения живых вакцин и тесного контакта с лицами, вакцинированными живыми вакцинами. Женщины детородного возраста необходимо применять высокоэффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Афинитор® и как минимум в течение 2-х месяцев после завершения терапии. Мужчинам не следует прекращать попытки зачать ребенка в связи с приемом препарата Афинитор®, Перед применением Афинитор® следует тщательно ознакомиться с факторами риска и факторами беременности. У женщин на фоне применения препарата Афинитор® отмечались случаи нарушения менструального цикла, вторичной amenore и дисбаланса лютеинизирующего гормона (ЛГ) /фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови. **Взаимодействие.** Не применять с сильными ингибиторами изофермента СYP3A4 или ингибиторами Р-ТП (в т.ч., ketoconazole, itraconazole, ritonavir, telaprevir). С осторожностью назначать одновременно с ингибиторами изофермента СYP3A4 или Р-ТП средней активности (в т.ч., zidovudine, didanosine, diltiazem, fluconazole, imidazole, amphotericin, zalcitabine, fosamprenavir, aprepitant), при одновременном применении с данными препаратами требуется снижение дозы препарата Афинитор®, Не назначать одновременно с

сильными индукторами изофермента СYP3A4 или Р-ТП (в т.ч., rifampicin, rifabutin); carbamazepine, fenobarbital, phenytoin, efavirenz, nevirapine, dexamethasone, prednisone, prednisolone, со звероимом продролитическим. При необходимости применения препарата Афинитор® совместно с мощными индукторами изофермента СYP3A4 или индукторами Р-ТП дозу препарата следует увеличить. Следует избегать одновременного применения эверолимуса с грейпфрутом, грейпфрутовым соком, плодами карамбо (тропической звезды), горьким апельсином и другими продуктами, влияющими на активность цитохрома Р450 и Р-ТП. Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Афинитор® и субстрата СYP3A4 для перорального применения с умеренными терапевтическими индексами. **Побочное действие.** При равной почке, НЭО, РМЖ, АМИ, ассоциированной с ТС. Самые частые (>10%) инфекции, анемия, снижение аппетита, повышение концентрации глюкозы, гиперхолестеринемия, изменение вкусовых ощущений, головная боль, пневмонит, носовые кровотечения, стоматит, диарея, тошнота, кожная сыпь, сухость кожи, зуд, повышенная утомляемость, периферические отеки, астения, снижение массы тела. **Часто (>1 до <10%):** тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, лимфопения, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гипогликемия, сахарный диабет, гипонатриемия, депрессия, бессонница, повышение АД, геморрагия, кашель, одышка, усталость, сухость во рту, боль в животе, боль во рту, диспепсия, дисфагия, сухость кожи, поражение ногтей, артрит, утрата веса, ладонно-подошвенный синдром, эритема, почечная недостаточность, протинурия, нерегулярный менструальный цикл, повышение температуры тела, воспаление слизистой оболочки, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение концентрации креатинина. **Нечасто (<1%):** панцитопения, реакции гиперчувствительности, утрата вкусовой чувствительности, застойная сердечная недостаточность, тромбоз глубоких вен, кровоизлияние, легочная эмболия, учащенное мочеиспускание и замедленное мочеиспускание, анорексия, боль в груди. **Редко:** истинная эритроцитарная атаксия, острый респираторный дистресс-синдром, ангионевротический отек, медленное заживление ран. При СГА, АМИ почки, ассоциированными с ТС. Самые частые (>10%): инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, пневмония, гиперхолестеринемия, стоматит, анемия, анорексия, нерегулярный менструальный цикл. **Часто (>1 до <10%):** отит среднего уха, инфекции мочевыводящих путей, фарингит, воспаление подкожной клетчатки, вирусный гастроэнтерит, стрептококковый фарингит, гингивит, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения, снижение аппетита, гиперлипидемия, гипогликемия, гипонатриемия, гипонатриемия, бессонница, головная боль, изменение восприятия вкуса, повышение АД, лимфаденопатия, сухость во рту, тошнота, диарея, тошнота, усталость, боль в животе, боль в ротовой полости, метеоризм, запор, гастрит, кожная сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, протинурия, маточные кровотечения, влагалищные кровотечения, оплодотворения, киста яичника, утомляемость, повышение температуры тела, раздражительность, повышение активности лактатдегидрогеназы, повышение концентрации ЛГ в плазме крови. **Нечасто (<1%):** опоясывающий лишай, вирусный бронхит, реакции гиперчувствительности, агрессивность, пневмонит, ангионевротический отек, повышение концентрации ФСГ в плазме крови. Отмечались изменения гематологических показателей и показатели биохимического анализа крови. В клинических исследованиях и постмаркетинговом периоде при применении препарата отмечались случаи обострения вирусного гепатита В, включая случаи с летальным исходом. Обострение инфекций является ожидаемым явлением в периоды иммуносупрессии. **Формы выпуска.** Таблетки по 2,5 мг; По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Таблетки по 5 мг и 10 мг. По 10 таблеток в блистере. По 3 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врачей.** Перед назначением препарата, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению, **НОВАТИС ФАРМА ИГ**, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАТИС ФАРМА ШТИВ АГ ШВЕЙЦАРИЯ

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

Рак предстательной железы: снижение кардиологических рисков



Сергей Владимирович МИШУГИН
К.м.н., врач высшей категории, заведующий 2-м онкологическим (урологическим) отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №57 Департамента здравоохранения города Москвы»



Патрик ДЭВИ/ Patrick DAVEY
Врач-кардиолог Нортгемптонской больницы Англии/ Northampton General Hospital (Нортгемптон, Великобритания) и больницы Джона Рэдклифа/ John Radcliffe Hospital (Оксфорд, Великобритания)



Эдуард Александрович АНТУХ
К.м.н., врач-кардиолог высшей категории, заслуженный врач России, зав. отделением терапии и функциональной диагностики ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»

Более 70% больных раком предстательной железы имеют клинически выраженные сердечно-сосудистые заболевания, однако немногие онкологи замечают кардиологические осложнения андроген-депривационной терапии (АДТ) и задумываются о них. «Если пациент погибает, он просто не приходит на следующий прием, и мы не знаем, что произошло с человеком», — говорят российские онкологи и онкологи. Перед началом гормональной терапии кардиолог должен разработать оптимальный алгоритм обследования, онколог — предложить максимально безопасный препарат. О назначении и выборе АДТ журналистам ОС рассказали онкоуролог Сергей Владимирович Мишугин и кардиологи — Патрик Дэви и Эдуард Александрович Антух.

Кардиологические осложнения АДТ

По данным международных источников, средний возраст пациента на момент выявления рака предстательной железы (РПЖ) составляет 66 лет. В этом возрасте большинство людей имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистой смерти. Общепопуляционные факторы риска развития и осложнений существующих ССЗ — это артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД), повышенная масса тела, табакокурение, чрезмерное употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни, сердечная недостаточность (СН) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе и др. Таким образом, среднестатистический мужчина в возрасте старше 65 лет уже имеет высокий или очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как острый инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, тяжелые формы СН и т.д. Среди мужчин с метастатическим РПЖ (мРПЖ) ССЗ — вторая по распространенности причина смерти после основного заболевания. Так как АДТ связана с повышенным риском инсульта, инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти, то в 2010 г. FDA обязало производителей агонистов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона гипофиза (ЛГРГ) дополнить инструкцию информацией об увеличении риска нарушения толерантности к глюкозе и ССО.

— Чем ниже уровень тестостерона, тем выше степень окклюзии коронарных артерий, — рассказывает Э.А. Антух. — На фоне АДТ развиваются метаболические нарушения — атерогенная дислипидемия, гипергликемия, увеличение массы тела. Они повышают риск ИБС, атеросклероза сосудов мозга.

Усилению ишемии миокарда также способствует анемия, опосредованная снижением выработки тестостерона. Редко учитывается и тот факт, что на фоне АДТ отмечается удлинение интервала QT — фактора риска желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая опасна для жизни.

В группе риска пациенты с отягощенным анамнезом: предшествующие ССЗ увеличивают риск смерти (C.G. Jespersen et al., BMC Cancer, 2012); при наличии симптомов ССЗ на момент начала лечения врач должен быть особенно насторожен.

— В том случае, если присутствует стенокардия, СН или клаудикация (перемежающаяся хромота), посещение кардиолога обязательно, — говорит П. Дэви. — Если ССЗ не установлено или протекает бессимптомно, то пациенту необходимо придерживаться здорового питания и поддерживать физическую активность. Пациенты с АГ, гиперхолестеринемией, атеросклерозом, СД и нарушениями ритма сердца находятся в группе высокого риска развития атеротромботических и кардиоэмболических осложнений и обязательно должны получать соответствующую терапию (статины, анти-

гипертензивные препараты, сахароснижающие средства, антиагреганты и/или антикоагулянты).

Взаимодействие врачей

— Клинически выраженные ССЗ имеются более чем у 70% больных РПЖ, — отмечает Э.А. Антух. — Оптимальный алгоритм обследования для выявления ССЗ и рисков должен разрабатывать кардиолог до начала противоопухолевой терапии.

Мужчинам с риском ССО могут быть предложены антагонисты ЛГРГ, которые имеют более благоприятный профиль токсичности в отношении ССО. Дегареликс — единственный антагонист ЛГРГ, одобренный для АДТ, он немедленно блокирует рецепторы гипофиза, мгновенно останавливая высвобождение ЛГ и ФСГ, предупреждает развитие синдрома «вспышки». На протяжении 1-го года терапии риск серьезного осложнения достоверно ниже, чем при использовании агонистов ЛГРГ (Tombal B. et al., EAU 2013, Poster 677; Miller K. et al. EAU 2013, Poster 678). Преимущества от применения дегареликса могут получить пациенты с ССЗ в анамнезе (Albertsen PC et al., Eur Urol. 2014). В этом году на конгрессе AUA было показано, что риск ССЗ связан с анамнезом и клиническими характеристиками пациента, но значимо ниже в группе дегареликса по сравнению с аналогами ЛГРГ (Abstract MP73-03).

— Поскольку еще недавно в качестве АДТ использовали более опасные в отношении ССО эстрогены, то появление антагонистов ЛГРГ несколько снизило кардиологическую настороженность, — считает С.В. Мишугин. И, как отметил П. Дэви, многие врачи не знают об осложнениях АДТ и альтернативе аналогам ЛГРГ, поэтому в Великобритании проводятся образовательные программы для онкологов и кардиологов. В Великобритании основную роль играет врач общей практики (primary care physician) — в его компетенцию входит привлечение внимания кардиолога к «подозрительному» пациенту.

— В России в онкодиспансерах зачастую нет штатных кардиологов и даже терапевтов, — комментирует Э.А. Антух. — Больные обращаются к участковым терапевтам, которые не знают об агонистах и антагонистах ЛГРГ: даже в крупных руководствах по кардиологии в разделе о кардиотоксичности препаратов обычно упоминаются только антрациклины.

Необходимо активно обсуждать достижения фармакологии и доводить эти знания в том числе до пациентов, предоставляя им возможность выбора терапии. Так, ранее в интервью ОС проф. Б. Томбаль отметил, что осведомленность пациента заставляет задуматься и врача, которому могут быть заданы вопросы о неверно подобранном препарате.

Факторы риска

Курение, прием алкоголя, гиподинамия — известные факторы рис-

ка ССЗ. Поэтому при АДТ необходимо изменить образ жизни. Но важно учитывать все аспекты.

— Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) повышают риск ИМ, — говорит П. Дэви. — Возможно, в механизм вовлечены цитокины. Очевидно, что онкологические пациенты испытывают боли и поэтому принимают НПВП, но, когда это возможно, лучше отказаться от НПВП, особенно у больных с кардиологическими рисками.

Необходимо учитывать и побочные эффекты кардиотропных средств, в том числе их влияние на возможные метаболические расстройства, связанные с антиандрогенной терапией.

— Полагаю, что оптимальное решение возможно только при активной совместной работе урологов, онкологов, кардиологов, врачей общей практики и организаторов здравоохранения, — говорит Э.А. Антух.

Р.С. Albertsen и соавт. (2014) провели мета-анализ шести рандомизированных контролируемых исследований III фазы, в который вошли 2328 пациентов. Было показано, что в подгруппе пациентов с ССЗ в анамнезе терапия антагонистами ЛГРГ сопровождалась меньшей, чем при использовании агонистов, частотой ССО в течение 1-го года терапии; снижение относительного и абсолютного рисков ССО составило 56% и 8,2%, соответственно.

Российские эксперты, С.В. Мишугин и коллеги (2015), на основании собственного исследования сделали вывод, что ССО встречаются реже на фоне терапии дегареликсом.

Порочные механизмы АДТ

Очевидно, что низкий уровень тестостерона связан с повышенным кардиологическим риском. Однако этим невозможно объяснить меньшую токсичность антагонистов ЛГРГ по сравнению с агонистами — оба класса препаратов одинаково эффективно снижают уровень тестостерона. Эксперты считают, что агонисты ЛГРГ дестабилизируют атеротромботические бляшки, чем и обусловлен более высокий риск ССЗ при использовании этих препаратов.

— Это возможное объяснение большей частоты ИМ и обострений ИБС при назначении агонистов ЛГРГ, — отмечает Э.А. Антух. — Важную роль могут играть и Т-клетки, которые экспрессируют рецептор ЛГРГ и могут отвечать на стимуляцию его агонистами.

Антагонисты ЛГРГ не оказывают дестабилизирующего действия — это достоверно показано в эксперименте с АроЕ-/- мышами, склонными к атеросклерозу (EAU, Abstract 558). Ученые подтвердили, что агонист ЛГРГ леупролид увеличивает воспаление и некроз атеросклеротических бляшек, чего не наблюдается при применении антагониста ЛГРГ дегареликса. Помимо этого, считает П. Дэви, крайне правдоподобно звучит теория, связывающая агонисты ЛГРГ, вызываемую ими гиперсекрецию ФСГ и ССО: ФСГ при взаимодействии

с моноклеарными воспалительными клетками может вызывать выброс цитокинов, приводящий к дестабилизации атеросклеротических бляшек. Согласно данным Р.С. Albertsen и соавт., рецепторы ФСГ участвуют в жизнедеятельности эндотелиальных клеток, метаболизме липидов и накоплении жиров, что может влиять на развитие ССО на фоне терапии агонистами ЛГРГ.

АДТ без правил

S.D. Ellis и соавт. в этом году поднимают важный вопрос о «злоупотреблении» агонистами ЛГРГ. «Врачи массово назначали агонисты ЛГРГ пациентам с локализованным РПЖ, но, после публичного обсуждения проблемы, использование агонистов несколько снизилось в той группе больных, где они не были рекомендованы», — пишут авторы.

— В нашей стране тоже есть проблема «залечивания» агонистами ЛГРГ, повсеместного назначения максимальной андрогенной блокады и лечения нестероидными антиандрогенами в монорежиме. Часто наблюдается назначение неоадьювантной терапии перед хирургическим лечением, несмотря на отсутствие увеличения безрецидивной выживаемости. С другой стороны, проведение лучевой терапии без сопровождающей гормональной терапии — еще более частое явление.

Распространена и такая ошибка, как отмена АДТ при кастрационно-резистентном РПЖ — это происходит примерно в трети случаев. Поэтому, отмечают эксперты, отсутствие кардиологической настороженности — не единственная проблема корректного применения АДТ.

— Тем не менее в России наметилась тенденция грамотного подхода к назначению гормональной терапии. Это связано, прежде всего, с активной работой Российского общества онкоурологов (РООУ), постоянным обсуждением этой темы в рамках научно-практических семинаров и конференций, — отметил Э.А. Антух.

И, единогласно отмечают все участники обсуждения, как и другие вопросы грамотного применения АДТ, «воспитание кардионастороженности» требует общего внимания и широкого обсуждения. И в этом контексте кардиологическая безопасность АДТ становится проблемой совместного выбора — онколог должен тесно взаимодействовать с кардиологом и рассказывать пациенту о потенциальных рисках и возможности выбора, который предстоит сделать самому пациенту.

Подготовили
Анна Петренко, Алла Солодова

Материал подготовлен при поддержке компании Ferring



Гормональная терапия при кастрационной резистентности: быть или не быть?



Борис Яковлевич АЛЕКСЕЕВ

Д.м.н., проф., заместитель директора по науке ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена», заведующий кафедрой онкологии Московского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», заведующий курсом онкоурологии на кафедре урологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», ученый секретарь РООУ



Маха ХУССЕЙН/ Maha HUSSAIN

Профессор, онколог, уролог, онкологический центр Мичиганского университета / University of Michigan Comprehensive Cancer Center (Энн-Арбор, Мичиган, США)

Если препарат более не работает, то лечение им необходимо прекратить. Это утверждение справедливо, если только речь не идет об андрогенной депривационной терапии (АДТ) при раке предстательной железы (РПЖ). О роли АДТ при кастрационной резистентности журналист ОС беседовала с мировыми лидерами.

При развитии кастрационной резистентности у пациентов, не прошедших орхидэктомии, должна быть продолжена АДТ. Таковы рекомендации Европейской Ассоциации Урологов (European Association of Urology, EAU), Американской Урологической Ассоциации (American Urological Association, AUA) и National Comprehensive Cancer Network (NCCN). «При отсутствии проспективных данных умеренное преимущество от продолжения андрогенной депривации перевешивает минимальный риск прекращения этого лечения, поэтому андрогенная депривация должна проводиться на протяжении всей жизни пациента», — отмечают эксперты EAU. Однако нередко в случае развития кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ) врачи отменяют дальнейшую АДТ. По словам экспертов, такие случаи отмечаются и в Европе, и в США. — Конкретных данных нет, но по личному опыту могу сказать, что в Рос-

сии АДТ отменяется достаточно часто — примерно в 20–30% случаев, — рассказывает ОС Борис Яковлевич Алексеев. — Чаще всего это делают химиотерапевты; онкологи знают, что даже при развитии кастрационной резистентности необходимо продолжать АДТ. — Отмена АДТ при химиотерапии — это, скорее всего, не ошибка, а привычка. Мы так работали около 20 лет назад, — говорит Маха Хуссейн. — Мы считали, что если препарат больше не действует, значит, лечение им необходимо прекратить. Однако объединив биологические данные по РПЖ, мы поняли, что даже на фоне продолжающейся АДТ тестостерон может восстанавливаться до уровней, достаточных для стимуляции опухоли. Поэтому у пациента, который прогрессирует на АДТ, необходимо определять уровень тестостерона. Однако даже если опухоль прогрессирует несмотря на кастрационный уровень гормона, то и это не означает, что она вовсе нечувствительна к андрогенной депривации. Согласно современным представлениям, клетки РПЖ могут быть андроген-зависимыми и независимыми. При развитии кастрационной резистентности преобладают последние, а снятие андрогенной блокады может привести к прогрессированию за счет клона клеток, сохранивших гормональную чувствительность.

Без проспективных данных

АДТ должна быть продолжена во время химиотерапии при метастатическом КРРПЖ (мКРРПЖ), так как пауза может привести к увеличению уровня тестостерона и последующей стимуляции андроген-чувствительной популяции клеток. Это неизменно приведет к резкой прогрессии заболевания. С другой стороны, как отметил Axel Merseburger на XXX конгрессе EAU, до 50% мужчин, длительно получавших АДТ, остаются в состоянии кастрации более 2,5 лет после прекращения АДТ, а пауза может привести к восстановлению чувствительности к гормональной терапии. Означает ли это, что для некоторых пациентов АДТ может быть прервана безопасно? — Действительно, у многих пациентов кастрационный уровень андрогенов сохраняется даже после завершения АДТ, — говорит Маха Хуссейн, отвечая на вопрос ОС. — Мы изучали зависимость между продолжительностью терапии и восстановлением уровня тестостерона: чем дольше продолжается АДТ, тем более длительный период требуется для восстановления, и есть пациенты, у которых тестостерон вообще не восстанавливается. — Даже если выявить пациента, которому можно безопасно отменить АДТ, мне непонятно, какое в этом преимущество, — говорит Борис Яковлевич Алексеев. — Если мы говорим, что после отмены терапии тестостерон длительное время остается на кастрационном уровне, то даже без АДТ качество жизни

не изменится — улучшение начнется, когда уровень тестостерона начнет нарастать. Относительно «безболезненно», вероятно, может быть прервана АДТ для мужчин с атипичными гистологическими вариантами РПЖ или с нейроэндокринной дифференцировкой опухоли. Но таких пациентов мало, более того, даже при нейроэндокринной дифференцировке опухоль может отвечать на АДТ. Не имея данных проспективных исследований, нельзя делать окончательные выводы о роли АДТ при мКРРПЖ, резюмируют эксперты. В настоящее время в клиническом исследовании PON-PC-02 оценивается эффективность и безопасность различных режимов доцетаксела в комбинации и без АДТ. До тех пор, пока не получены данные проспективных исследований, необходимость продолжения АДТ во время химиотерапии не должна подвергаться сомнениям.

Опухолевый синтез

Сейчас понятно, что несмотря на депривацию, андрогены могут синтезироваться в самой простате и микроокружении опухоли, причем этот путь независим от воздействия ЛГРГ. Интракринного и паракринного синтеза андрогенов может быть достаточно для активации генов-мишеней андрогенного рецептора (АР). Для опухоли характерны и адаптивные изменения, которые помогают «выживать» в условиях андрогенной депривации — появление альтернативных путей синтеза, гиперэкспрессия АР и появление его изоформ. Поэтому при КРРПЖ необходима комбинация АДТ и препаратов, которые воздействуют на патофизиологические механизмы прогрессирования опухоли. — Гормональные препараты второй линии — абиратерон и энзалутамид — это нечто большее, чем просто андрогенная депривация; абиратерон подавляет внутриопухолевый синтез тестостерона, а энзалутамид воздействует на АР и блокирует передачу сигнала на всех этапах. — говорит Маха Хуссейн. — Важно, что механизм действия доцетаксела частично связан с влиянием на андроген-сигнальную ось регуляции, с чем может быть связана большая эффективность комбинации АДТ и доцетаксела в сравнении с монотерапией этими препаратами. Эксперты обращают внимание, что регистрационные исследования абиратерона и энзалутамида проведены при кастрационном уровне тестостерона и на фоне АДТ. Поэтому, чтобы оценить роль андрогенной депривации при КРРПЖ, необходимо изучить эти препараты в режимах без сопутствующей АДТ. — Чего мы хотим добиться, отменяя кастрационную терапию? При применении энзалутамида, допустим, мы добьемся улучшения качества жизни, так как препарат подавляет не синтез тестостерона, а передачу сигнала с АР, — говорит Борис Яковлевич Алексеев. — Но отмена АДТ на фоне терапии абиратероном вряд ли приведет к изменению качества жизни, однако эффективность лече-

ния может снизиться. Честно говоря, я не вижу смысла в таких исследованиях, их не было и вряд ли они будут. Напротив, сейчас изучается возможность комбинации новых препаратов и АДТ; возможность назначения андрогенной депривации на более ранних этапах. Так, в текущем году появились новые данные по сочетанию АДТ с абиратероном в качестве неоадьювантной терапии у пациентов с локализованным РПЖ высокого риска (NCT01088529).

Если опухоль прогрессирует несмотря на кастрационный уровень тестостерона, это не означает, что она вовсе нечувствительна к гормональному воздействию.

Комбинированная терапия аналогами ЛГРГ и абиратероном приводила к уменьшению объема опухоли (pTNM) более чем в половине случаев, тогда как монотерапия аналогами ЛГРГ — только у трети пациентов. В группе комбинированной терапии надир ПСА 0,2 нг/мл после лечения достигнут более чем в 90% случаев, в группе монотерапии — в 15% (Eleni Efsthathiou et al., ASCO, Abstract 5005). В другом исследовании показана большая эффективность комбинации лейпрорелина с абиратероном и энзалутамидом в качестве предоперационной терапии у больных РПЖ с высоким риском рецидива (Eleni Efsthathiou et al., ASCO, Abstract 5061). В настоящий момент авторы изучают патоморфологические характеристики, определяющие ответ опухоли на комбинированное лечение, а также молекулярно-клеточные изменения, связанные с применением такой терапии.

— Сейчас проводится достаточно исследований с участием пациентов с гормонально-чувствительным РПЖ, — отметила Маха Хуссейн, отвечая на вопросы ОС. — Учитывая современные знания о биологии опухоли, комбинация разных препаратов выглядит целесообразной как при лечении пациентов с гормонально-чувствительными, так и с кастрационно-резистентными формами РПЖ. Развитие кастрационной резистентности подразумевает низкий уровень тестостерона, но есть ли данные о взаимосвязи уровня тестостерона и продолжительности жизни? — Если говорить о кастрационном пороге 20 или 50 нг/дл, то, действительно, убедительных данных по этому поводу нет, — отвечает Борис Яковлевич Алексеев. — Мы не можем сказать, что снижение тестостерона до уровня менее 20 нг/дл лучше, чем концентрация тестостерона в пределах 50 нг/дл. Однако в 2014 году L. Klotz на конгрессе EAU сообщил, что пациенты, у которых уровень тестостерона снижается до 20 нг/дл и ниже, могут иметь преимущества по общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). В связи с этим EAU обновила рекомендации, отметив пороговую границу кастрации — 20 нг/дл. — В США кастрационным уровнем считается 50 нг/дл. Однако слож-

ность заключается в том, что мы не знаем, что значит действительно низкий уровень тестостерона, — отмечает Маха Хуссейн, отвечая на вопрос ОС. — Пациенты по-разному реагируют на одинаковые изменения. И есть мужчины, которые не хотят продолжать АДТ — в таком случае мы проводим тщательный мониторинг уровня тестостерона, и если он поднимается выше 50 нг/дл, то рекомендуем пациенту возобновить АДТ.

В этом году по этому спорному вопросу появились новые данные. Опубликован вторичный анализ проспективного рандомизированного клинического исследования PR-7 (Klotz L. et al., J Clin Oncol), который показал, что чем ниже уровень тестостерона, достигнутый в первый год терапии аналогами ЛГРГ, тем длительнее продолжительность ответа на АДТ и выше опухоль-специфическая выживаемость. Обращаясь к этим данным, участники конгрессов AUA и ASCO (2015 г.) немало внимания уделили именно снижению уровня тестостерона при АДТ. По мнению экспертов, хорошие результаты достигаются при назначении лейпрорелина, а благодаря новой депо-системе Atrigel technology (препарат Элигард) становится возможным более быстрое и эффективное достижение уровня тестостерона ≤ 20 нг/дл (AUA Abstract MP73-16; ASCO Abstract e16062, e16098).

Завершая обсуждение, эксперты отмечают, что в 2015 году появились новые данные — результаты исследований STAMPEDE и GETUG-AFU-15 (подробнее читайте на стр. 1 – 3), которые четко показывают преимущество одновременного применения АДТ и доцетаксела у пациентов, ранее не получавших гормональную терапию.

— Биологическая основа этого — гетерогенность опухоли, присутствие гормонально зависимых и независимых клонов, — еще раз обращает внимание Маха Хуссейн. — Вне зависимости от механизма приобретения кастрационной резистентности (адаптация или селекция) и те, и другие клетки продолжают существовать. Поэтому даже с биологической точки зрения для большего клинического эффекта необходима комбинация препаратов, действующих на различные мишени. Положительные результаты недавно завершившихся клинических исследований поддерживают стратегию одновременного назначения химио- и гормональной терапии у пациентов с мРПЖ.

Подготовила
Алла Солодова

Материал подготовлен при поддержке компании Астеллас



Три звезды. Новейшие подходы к лечению рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2

В 2014 году в России зарегистрировано 61376 новых случаев заболевания раком молочной железы (РМЖ). Согласно статистике примерно у 15–20% пациентов в ткани опухоли отмечается гиперэкспрессия HER2, что связано с более агрессивным течением заболевания, повышенным риском рецидива и плохим прогнозом. Препараты компании «Рош» — Герцептин® (трастузумаб), Бейодайм® (комбинация пертузумаба и трастузумаба) и Кадсила® (трастузумаб эмтанзин) — изменили взгляд на лечение HER2-положительного РМЖ.

Первым звездным препаратом, 15 лет назад вошедшим в клиническую практику, стал Герцептин® (трастузумаб) – рекомбинантное моноклональное антитело, которое связывается с белком-рецептором HER2, расположенным на поверхности опухолевых клеток, приводя к ингибированию пролиферации, а также активируя иммунный ответ – антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦТ). Препарат позволил значительно увеличить частоту ответов и продолжительность жизни больных с HER2-положительным местно-распространенным или метастатическим РМЖ (мРМЖ), но наиболее значимо применение трастузумаба в лечении раннего РМЖ. Режимы (нео)адьювантной химиотерапии с включением трастузумаба привели к существенному снижению риска рецидива заболевания, увеличению показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и продолжительности жизни больных. В настоящий момент ожидается новая форма препарата Герцептин® для подкожного введения: данная форма имеет фиксированную дозу 600 мг, не требует расчета дозы в зависимости от веса пациента и вводится в течение 3-х минут. Удобство применения новой формы препарата позволяет улучшить качество жизни пациентов и оптимизировать работу медицинского персонала.

В этом году в арсенале российских онкологов появились два новых препарата Бейодайм® (комбинация пертузумаба и трастузумаба) и Кадсила® (трастузумаб эмтанзин), которые открывают новые горизонты в лечении HER2-положительного РМЖ.

Первый ингибитор димеризации HER2-рецепторов

Пертузумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, селективно связывается с внеклеточным субдоменом II рецептора HER2, блокирует гетеродимеризацию HER2 с другими рецепторами этого семейства (HER1, HER3, HER4), ингибирует HER2-опосредованные сигнальные пути и приводит к прекращению роста клеток и апоптозу (Рис. 1). Как и трастузумаб, препарат может активировать АЗКЦТ. Связываясь с разными доменами рецептора HER2, препараты пертузумаб и трастузумаб позволяют достичь более полной блокады HER2-опосредован-

ных сигнальных путей. Эффективность и безопасность такой комбинации в 1-й линии терапии HER2-положительного мРМЖ была показана в рандомизированном клиническом исследовании III фазы CLEOPATRA. Результаты этого исследования стали, пожалуй, самой обсуждаемой темой на международных конгрессах прошлого года: в группе пертузумаба медиана ОВ составила почти 5 лет (56,5 месяцев), медиана ВБП > 1,5 лет (Рис. 2). Частота нежелательных явлений (НЯ) ≥3 степени тяжести в группе пертузумаба (нейтропения, фебрильная нейтропения и диарея) значительно снижалась после завершения курса доцетаксела. На фоне длительного периода наблюдения не отмечалась кумулятивная и отсроченная токсичность. Профиль кардиологической безопасности сохранялся в долгосрочной перспективе. Терапия комбинацией пертузумаба с трастузумабом и доцетакселом не была связана с увеличением частоты НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы. Также было показано, что комбинация двух моноклональных антител с химиопрепаратом не оказывает неблагоприятного влияния на качество жизни и увеличивает время до ухудшения симптомов заболевания (J. Cortes et al., Ann Oncol. 2013 Oct;24 (10):2630-5). Комбинация препаратов пертузумаб и трастузумаб была зарегистрирована в США и Европе. В России комбинация зарегистрирована под торговым наименованием Бейодайм®. В набор Бейодайм® входит один флакон препарата Перьета™ (пертузумаб) и один флакон препарата Герцептин® (трастузумаб) с необходимым для него растворителем. Бейодайм® назначается в комбинации с доцетак-

селом. На сегодняшний день такой режим является самым эффективным режимом терапии мРМЖ с гиперэкспрессией HER2, увеличивая продолжительность жизни пациентов практически до 5 лет. Бейодайм® доступен для клинического применения в онкологических центрах нашей страны. Российские эксперты, принимавшие участие в клиническом исследовании CLEOPATRA и лично наблюдавшие поразительную эффективность новой комбинации, все активнее выступают в пользу включения Бейодайм® в стандарты лечения больных HER2-положительным мРМЖ, что позволит продлить жизнь большому количеству пациентов.

Троянский конь: первый конъюгат антитела и цитотоксического препарата для лечения РМЖ

Кадсила® (трастузумаб эмтанзин) — хорошо знакомый онкологам трастузумаб, объединенный с ингибитором полимеризации тубулина DM1. Избирательно связываясь с рецептором HER2, препарат попадает внутрь клетки и подвергается деградации в лизосомах, что приводит к высвобождению DM1-содержащих цитотоксических катаболитов. Таким образом, трастузумаб эмтанзин обладает инновационным двойным механизмом действия. Подобно препарату Герцептин® трастузумаб эмтанзин ингибирует передачу внутриклеточного сигнала и способствует активации АЗКЦТ. При этом цитотоксический компонент трастузумаба эмтанзина (DM1), связывается с тубулином и подавляет его полимеризацию, что приводит к блокаде клеточного цикла

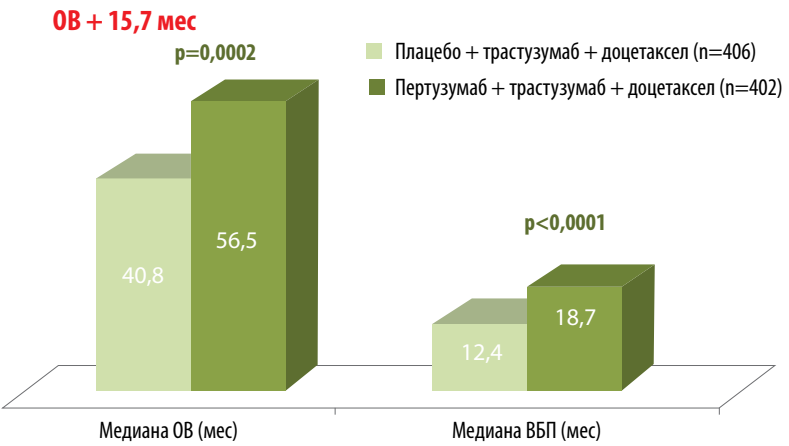


Рис. 2. Рандомизированное клиническое исследование III фазы CLEOPATRA: показатели эффективности (Swain S.M. et al., N Engl J Med. 2015 Feb 19;372 (8):724-34).

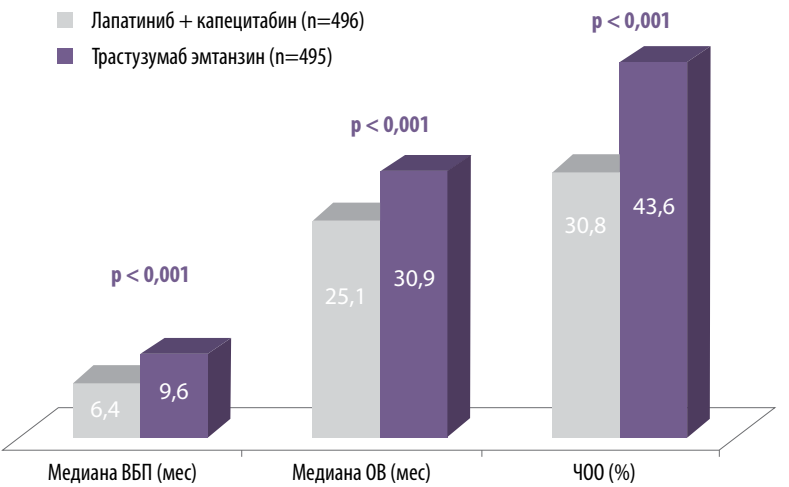


Рис. 4. Рандомизированное клиническое исследование III фазы EMILIA: показатели эффективности (S. Verma, D. Miles et al., N Engl J Med 2012;367:1783-91).

Табл. 1. Возможности лечения ранних и метастатических форм рака молочной железы с гиперэкспрессией рецептора HER2.

Линия терапии	Препарат	Рекомендации
Неoadъювантная / адъювантная терапия раннего и местнораспространенного рака молочной железы	Трастузумаб ¹ Длительность адъювантного режима 1 год (18 циклов адъювантной терапии)	ESMO, NCCN, St. Gallen, RUSSCO, POOM, AOP
1-я линия терапии метастатического рака молочной железы	Трастузумаб + пертузумаб ² в комбинации с доцетакселом	ASCO, ESMO, NCCN, AGO, POOM, AOP
2-я линия терапии метастатического рака молочной железы	Трастузумаб эмтанзин ³	ASCO, ESMO, NCCN, AGO, POOM, AOP

¹ Зарегистрированный в РФ препарат Герцептин® и Герцептин® для подкожного введения.
² Зарегистрированный в РФ препарат Бейодайм® (Перьета™ + Герцептин®).
³ Зарегистрированный в РФ препарат Кадсила®.

в фазе G2/M и последующему апоптозу. Рандомизированное клиническое исследование III фазы EMILIA показало, что терапия препаратом трастузумаб эмтанзин приводит к достоверному

снижению риска смерти на 32% и увеличению продолжительности жизни у женщин с HER2-положительным мРМЖ, ранее получавших терапию трастузумабом и таксанами (Рис. 2). Лечение новым препаратом сопровождалось



Показание: ПЕРЬЕТА™ (пертузумаб) зарегистрирована для лечения метастатического или местно-рецидивирующего, неоперабельного рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в комбинации с Герцептином (трастузумабом) и доцетакселом при отсутствии ранее проводимого лечения или при прогрессировании заболевания после проведения адьювантной терапии^{1,4}

ПЕРЬЕТА™ – это высокоэффективный ингибитор димеризации рецепторов семейства HER, обеспечивающий значимое увеличение выживаемости при назначении в 1-ой линии HER2-положительного мРМЖ в комбинации с Герцептином и доцетакселом:¹⁻³

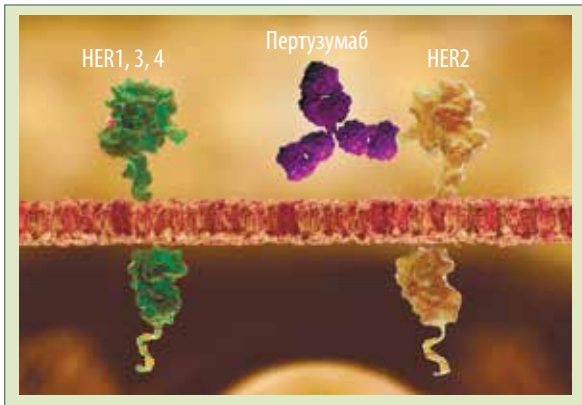
- ПЕРЬЕТА™ ингибирует процесс димеризации HER2 рецепторов с другими рецепторами семейства HER, в том числе, образование димера HER2:HER3, обладающего наибольшим онкогенным потенциалом¹
- ПЕРЬЕТА™ в комбинации с Герцептином и доцетакселом значительно превосходит по эффективности режим Герцептин® + доцетаксел, **увеличивая медиану общей выживаемости до 5-ти лет**²
- Комбинация ПЕРЬЕТА™ + Герцептин® + доцетаксел и режим Герцептин® + доцетаксел **характеризуются сопоставимыми профилями безопасности**^{2,3}

* По данным исследования CLEOPATRA: до 56,5 месяца³
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Перьета™ РУ ЛП-002034 2. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012;366:109-119. 3. Swain S, Kim SB, Cortés J, et al. Final overall survival analysis from the CLEOPATRA study of first-line pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Oral presentation at the 39th European Society for Medical Oncology (ESMO) congress, Madrid, Spain, 2014 (Abstract 3500_PR). 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Бейодайм® РУ ЛП-002670
Противопоказания: повышенная чувствительность к пертузумабу и к другим компонентам препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст – до 18 лет; значения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) сердца до лечения <50%; стойкая сердечная недостаточность в анамнезе; неконтролируемая гипертензия; недавно перенесенный инфаркт миокарда; серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии на момент назначения препарата Перьета™, за исключением фибрилляции предсердий и пароксизмальной наджелудочковой тахикардии; лечение в анамнезе антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубина или эквивалентного препарата >360 мг/м²; нарушения функции печени. **С осторожностью:** снижение ФВЛЖ <50% на фоне адьювантной терапии трастузумабом. Наличие в анамнезе терапии антрациклинами или лучевой терапии на область грудной клетки; состояния, способные нарушать функцию левого желудочка; нарушения функции почек. **Побочное действие:** нежелательные реакции (НЯ) с частотой >50%: диарея, алоpecia и нейтропения. НЯ 3-4 степени тяжести с частотой >10%: нейтропеническая лихорадка, нейтропения и лейкопения. Наиболее тяжелая и клинически значимая нежелательная реакция (с частотой менее 10%) – нарушение функции левого желудочка, в том числе симптоматическая систолическая дисфункция левого желудочка. **Дополнительная информация:** следует избегать назначения Перьеты во время беременности, кроме ситуаций, когда потенциальная польза от терапии для матери превышает потенциальный риск для плода. Клинические исследования по применению Перьеты у беременных женщин не проводились, данные по безопасности терапии Перьетой во время беременности или в период грудного вскармливания отсутствуют. До начала терапии препаратом Перьета™ необходимо подтвердить отсутствие беременности у пациентки. Во время лечения и в течение 6 месяцев после введения последней дозы Перьеты необходимо использовать эффективные методы контрацепции. При наступлении беременности на фоне терапии Перьетой или в течение 6 месяцев после введения последней дозы необходимо пристальное наблюдение за пациенткой для выявления возможного олигогидрамниона. Также необходимо сообщить об этом сотрудникам группы безопасности представительства компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария) по электронному адресу Moscow.ds@roche.com или по тел. +7 (495) 229-29-99. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению РУ ЛП-002670.

пертузумаб + трастузумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неггинная Палла»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

ПЕРТУЗУМАБ – первый препарат из класса ингибиторов димеризации HER2-рецепторов

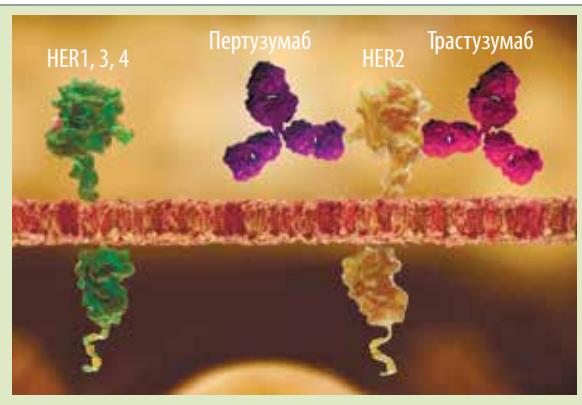


Пертузумаб ингибирует процесс димеризации HER2-рецепторов с другими рецепторами семейства HER

Рис. 1. Механизм действия препарата пертузумаб и двойной механизм ингибирования HER2-опосредованных сигнальных путей.

ПЕРТУЗУМАБ	Связывается с субдоменом II	Блокирует лиганд-индивидуальные сигнальные пути, активированные как через HER2, так и через рецепторы HER1,2,3
ТРАСТУЗУМАБ	Связывается с субдоменом IV	Блокирует HER2-опосредованные сигнальные пути, активирует АЗКЦТ и превращает протеолитическое отщепление кнеклеточного домена HER2

Пертузумаб и трастузумаб связываются с разными доменами HER2 и имеют взаимодополняющие механизмы действия



лучшей переносимостью: частота НЯ ≥ 3 степени тяжести составила 41% и 57% в группах монотерапии трастузумабом эмтанзином и комбинацией капецитабина и лапатиниба соответственно. В сравнении с препаратом трастузумаб эмтанзин проведение терапии комбинацией капецитабина и лапатиниба гораздо чаще требовало снижения дозы препаратов (доза трастузумаб эмтанзина была редуцирована в 16,3% слу-

чаев, лапатиниба — в 27,3%, капецитабина месяцев в 53,4% случаев) и прекращения лечения (трастузумаб эмтанзин был отменен в 5,9%, лапатиниб месяцев в 7,6%, капецитабин месяцев в 9,4%). У пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин, ухудшение симптомов заболевания наступало позднее, чем у пациентов, получавших комбинацию лапатиниба и капецитабина (7,1 мес. и 4,6 мес. соответственно).

В 2013 г. препарат **Кадсила®** получил одобрение для клинического применения в США и странах Евросоюза. В России препарат был зарегистрирован в октябре 2014 г., и уже сегодня в онкологических клиниках нашей страны трастузумаб эмтанзин доступен для лечения HER2-положительного мРМЖ у пациентов, получавших ранее трастузумаб и таксаны. Российские эксперты, принимавшие участие в ис-

следованиями EMILIA, делятся с коллегами опытом применения препарата **Кадсила®**, единогласно отмечая высокие показатели выживаемости, выраженные и продолжительные ответы на лечение и благоприятный профиль безопасности, что, безусловно, ведет к улучшению качества жизни пациентов. Следует отметить, что новые препараты трастузумаб эмтанзин и комбинация пертузумаба и трастузумаба вклю-

чены в клинические рекомендации международных онкологических сообществ American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO), а также в рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР) и Российского общества онкомаммологов (РООМ) (Таб. 1).

Подготовила
Дарья Решетник



Рис. 3. Механизм действия препарата трастузумаб эмтанзин.

Препарат одобрен к применению

Кадсила®

Опережает эволюцию
Меняет существующие стандарты

Для лечения пациенток с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, ранее получавших трастузумаб и таксаны



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

Кадсила® – первый конъюгат моноклонального антитела и цитотоксического препарата для лечения HER2-положительного рака молочной железы

Инновационный анти-HER2 препарат сочетает

- Противоопухолевую активность Герцептина
- Цитотоксическое действие DM1, направленное на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2

Увеличивает эффективность терапии

- Достоверно увеличивает медиану общей выживаемости до 30,9 месяца
- Увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 50% в сравнении с международным стандартом второй линии терапии
 - медиана ВБП в группе терапии Кадисилой составила 9,6 месяца в сравнении с 6,4 месяца в группе лапатиниба и капецитабина

Хорошо переносится

- **Монотерапия препаратом Кадсила®**
характеризуется меньшим количеством

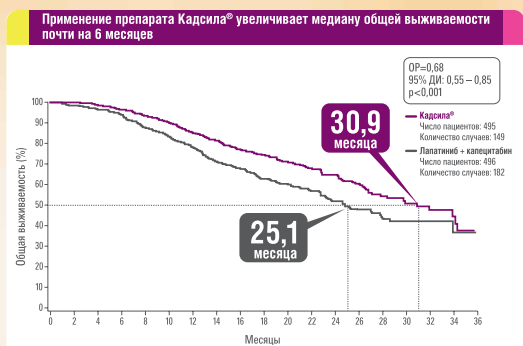
характеризуется меньшим количеством
нежелательных явлений 3 – 4 степени

в сравнении с комбинацией лапатиниба и метастатическим (40,8% в сравнении с 57,1% в комбинации с метастатическим).

Показания к применению:

В виде монотерапии при метастатическом или местно-распространённом неоперабельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после предшествующей терапии трастузумабом и препаратом из группы таксанов (последовательно или в комбинации):

- у пациентов, получавших лечение по поводу местно-распространённого или метастатического заболевания или после прогрессирования заболевания в ходе адъювантной терапии или в течение 6 месяцев с момента её завершения



Результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования III фазы EMILIA по изучению эффективности и безопасности применения препарата Кадоцита® у больных метастазировавшими или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, которые ранее получали trastuzumab и taxanes. Кадоцита® в дозировке 3,6 мг/кг каждые 3 недели в препарате гирексонин + латемидин (L250) (мг перорально ежедневно) + капецитабин (1000 мг/м² перорально с 1 по 14 день 21-го дневного цикла) значительно по прогрессированию заболевания или непрямой токсичности. Первичные цели исследования EMILIA: выживаемость без прогрессирования заболевания, общая выживаемость, безопасность.

[illegible]

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению ЛП-02692.

В случае наступления беременности во время лечения препаратом Карсил® или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств РФ по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.ruche.ru или на электронной почте moscow.ds@ruche.com.

Verma S, Miles D, Gianni L, et al; EML14 Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2013;368:2442]. N Engl J Med. 2012;367:1783-1791 and Supplementary Appendix.

Verma S, Miles D, Gianni L, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [published correction appears in *N Engl J Med*. 2013;368:2442]. *N Engl J Med*. 2012;367:1783-1791 and Supplementary Appendix.



Маршрутизация – искусство управления сроками



Руслан Тагирович АБДУЛЛАЕВ
К.м.н., доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Сегодня, впрочем, как и вчера, российские онкологи находятся в парадоксальной ситуации – работая, они не знают результатов своей деятельности. В не менее парадоксальной ситуации оказались онкологические пациенты, ибо они не ведают, в какие сроки и как хорошо будет оказана им помощь. Контроль за сроками оказания онкологической помощи требует улучшения маршрутизации пациентов и предполагает наличие развитой системы канцер-регистрации. Таким образом, онкологи и их пациенты смогут выйти из парадоксального состояния, только благодаря контролю за временем.

В Великобритании всех пациентов с подозрением на злокачественное новообразование (ЗНО) врачи общей практики делят на две группы. Первая группа – «ургентная» должна быть проконсультирована онкологами в течение двух недель. В случае подтверждения ЗНО противоопухолевая терапия должна быть назначена в срок до 62 дней от момента направления пациента к онкологу. Вторую группу составляют пациенты, не нуждающиеся в срочном направлении. Критерии «ургентности» отражены в руководствах по общей практике. В любом случае, если диагноз ЗНО установлен, противоопухолевое лечение должно начаться в течение 31 дня от момента получения согласия пациента. 20 мая 2015 года на сайте Национальной службы здравоохранения Уэльса был размещен отчет о сроках ожидания начала противоопухолевого лечения пациентов с впервые выявленными ЗНО. С точки зрения повседневной российской практики результаты выглядели вполне приемлемо: при «ургентном» направлении у 83,9% пациентов противоопухолевая терапия была начата в течение 62 дней от момента постановки диагноза. Однако в конституции Национальной службы здравоохранения Великобритании указано, что помощь в установленные сроки должны получать не менее 95% пациентов. Таким образом, каждый шестой пациент Уэльса при «ургентном» направлении начинал первичное лечение ЗНО с опозданием. Нарушение этих сроков расценивается конституцией как нарушение гражданских прав пациента. Задержка начала противоопухолевого лечения больше всего сказывается на пациентах с высокозлока-

чественными опухолями. К примеру, недавнее исследование, опубликованное в журнале Oral oncology, показало, что пациенты с опухолями головы и шеи, ожидавшие начала лечения свыше 37 дней, имели худшую выживаемость. При этом шансы неблагоприятного исхода заболевания увеличивались пропорционально времени задержки лечения, достигая максимума при отсрочке начала лечения на 2 месяца и более. Также большинство исследователей считают, что позднее начало лечения рака молочной железы приводит не только к прогрессии заболевания, но и к ухудшению выживаемости. Еще со времен И. Сусанина известно, насколько сложен выбор правильного пути и к каким непоправимым результатам может привести непра-

вого термина «маршрутизация», который хоть и кажется интуитивно понятным, однако законодательно не определен. На сайте МЗ РФ можно найти единственное определение термина «маршрутизация», данное директором Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Екатериной Какориной: «Маршрутизация – организационная технология, инструмент внедрения порядков оказания медицинской помощи больным по профилям». Чтобы это определение не означало, на примере оказания скорой медицинской помощи был указан основной индикатор качества – время ожидания. Для оценки качества маршрутизации в онкологии к времени ожидания необходимо добавить такие индикаторы, как показатели

Время ожидания – основной индикатор качества маршрутизации, но в онкологии необходимо добавить и такие индикаторы, как показатели смертности, одногодичной летальности, выживаемости.

вильный маршрут как для ведомых, так и для ведущего. Такой выбор актуален и в онкологии. Уменьшение сроков начала противоопухолевого лечения возможно только при наличии эффективных путей маршрутизации пациентов. В Российской Федерации (РФ) порядок маршрутизации пациентов с ЗНО унаследован от Советского Союза и закреплён приказом №915н. В современных условиях вопрос о маршрутизации пациентов с ЗНО вновь приобрел актуальность, так как советская модель не может обеспечить своевременную диагностику и лечение онкологической патологии. В 2014 году Минздрав РФ поручил Центральному научно-исследовательскому институту организации и информатизации здравоохранения (ЦНИИОИЗ) разработать программы маршрутизации пациентов со «сложными» нозологиями, прежде всего онкологическими заболеваниями. Поставленная задача оказалась не столь простой, даже в отношении

смертности, одногодичной летальности, выживаемости. В декабре 2014 года прошел экспертный совет «Маршрутизация онкологических пациентов», на котором сотрудники ЦНИИОИЗ представили схему оптимизации маршрутизации пациентов с ЗНО, включающую два основных компонента: 1) внедрение современных информационных технологий и 2) оптимизацию структуры онкологической службы. Первый компонент связан с развитием системы канцер-регистрации и повсеместным внедрением электронных систем учета и ведения пациентов. Второй компонент включает оптимизацию использования материально-технической базы, укрупнение коечного фонда, создание сети структур, обеспечивающих реабилитацию пациентов и паллиативную помощь. На экспертном совете, проблеме таких индикаторов, как выживаемость и сроки ожидания онкологической помощи, было уделено недостаточное внимание. В РФ до сих пор нет пол-

В РФ до сих пор нет полного представления о состоянии онкологической помощи. Мы не знаем, какая в действительности заболеваемость и выживаемость наших пациентов, как долго они ждут медицинской помощи.

ного представления о состоянии онкологической помощи. Мы не знаем, какая в действительности заболеваемость и выживаемость наших пациентов, как долго они ждут медицинской помощи, а значит – нет «точки отсчета», с которой можно сравнивать достигнутые результаты «улучшения маршрутизации». Поэтому трудно говорить как об успехах, так и недостатках отечественной онкологической помощи в целом. Стоит отметить, что движение в правильном направлении стало заметно в отдельных регионах. На экспертном совете были представлены объективные данные по срокам диагностики и начала лечения пациентов с ЗНО в Московской области. Согласно докладу, постановка уточненного диагноза занимает в среднем 2–3,5 месяца, а ожидание высокотехнологичных методов лечения составляет от 1,5 до 6 месяцев. По сравнению с вышеупомянутым Уэльсом, эти цифры выглядят не столь радужно. Однако это уже шаг в правильном направлении – понимание текущей ситуации позволяет разработать способы ее улучшения. К сожалению, подобного рода открытых данных по остальным регионам РФ нет. Чем больше этапов на пути пациента к оказанию необходимой помощи,

тому необходимо минимизировать потери времени на каждом из этапов «эвакуации» пациента. Потеря времени на диагностическом этапе может быть существенна. Если пациент из сельской местности первично обращается за помощью в фельдшерско-акушерский пункт (ФАП), то в порядке оказания первичной медицинской помощи он может быть направлен в более крупный центр на прием к врачу терапевту. Законодательно стандартами определен срок оказания медицинской помощи – 10 дней. При подозрении ЗНО терапевтом, пациент записывается на прием к специалисту первичного онкологического кабинета. Здесь мы прибавляем 10-дневный срок ожидания такой консультации. Дополнительно 10 дней отводится на диагностику и, по возможности, лечение ЗНО. Если от дома пациента до ФАПа расстояние может быть незначительным, то для консультации терапевта пациент должен преодолеть в зависимости от региона уже большее расстояние, например 20–40 км. Расстояние же до места первой консультации онколога может составить более 100 км. Известно, что самая высокая заболеваемость ЗНО наблюдается среди людей пенсионного возраста. Пре-

В Московской области постановка уточненного диагноза занимает в среднем 2–3,5 месяца, ожидание высокотехнологичных методов лечения – от 1,5 до 6 месяцев.

тем больше времени он теряет на ожидание начала противоопухолевого лечения. Потери времени на каждом этапе суммируются, и общее время ожидания начала противоопухолевой терапии может составлять в некоторых случаях 8–9 месяцев и более. По-

одоление пенсионерами даже небольших расстояний может ограничиваться общим состоянием здоровья и значительными финансовыми издержками. Их транспортировка силами социальных служб на разные уровни оказания медицинской по-

	ЧТО?	ГДЕ?	КОГДА?	ЧЕМ РЕГУЛИРУЕТСЯ?	РЕАЛЬНЫЕ СРОКИ?
1 ЭТАП	Первичная медико-санитарная врачебная и доврачебная помощь	Фельдшер ФАП, фельдшер или м/с смотрового кабинета, врач терапевт, врач-специалист	10 дней ожидание консультации специалистов	Стандарт медицинской помощи в зависимости от нозологической группы. Постановление Правительства РФ №1273	Открытых данных нет
2 ЭТАП	Первичная специализированная медико-санитарная помощь	Врач первичного онкокабинета или онкологического отделения непрофильного ЛПУ Поликлиника онкологического диспансера	10 дней весь диагностический этап при этом ожидание КТ или МРТ до 30 дней: Москва – 20 дней, Санкт-Петербург – 10 дней	Стандарт медицинской помощи в зависимости от нозологической группы. Постановление Правительства РФ №1273	Средний срок установления диагноза по Московской области 2,5 – 3 мес. По остальным регионам открытых данных нет
3 ЭТАП	Специализированная медицинская помощь	Отделение онкологического диспансера или его филиалов или онкологические отделения непрофильных ЛПУ	не более 30 дней с момента выдачи лечащим врачом направления на госпитализацию	Постановление Правительства РФ №1273	Открытых данных нет
4 ЭТАП	Высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП)	Онкологический диспансер республиканские, краевые и федеральные онкологические центры	10 дней ожидание ответа при запросе, установленных сроков госпитализации НЕТ	Постановление Правительства РФ №1273	Сроки ожидания ВМП по Московской области 1,5 – 6 мес. По остальным регионам открытых данных нет

Рис. 1. Этапы и сроки оказания онкологической помощи в Российской Федерации.

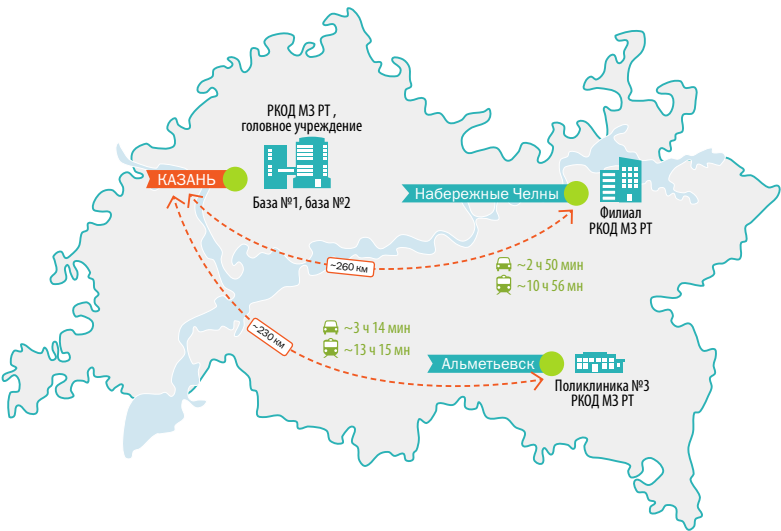


Рис. 2. Порядок оказания медицинской помощи онкологическим пациентам в Республике Татарстан. В рамках реализации Национальной онкологической программы созданы три зоны ответственности за качество онкологической помощи: головное учреждение – Республиканский клинический онкологический диспансер (РКОД) Министерства здравоохранения Республики Татарстан в г. Казань, филиал РКОД в г. Набережные Челны и специализированная онкологическая поликлиника №3 в г. Альметьевск.

мощи требует существенных материальных затрат и без того дефицитных муниципальных бюджетов. Поэтому сроки оказания первой специализированной помощи, как правило, нарушаются уже на додиагностическом этапе. Для пациентов с ЗНО, установленные стандартом сроки диагностики входят в противоречие с Постановлением Правительства РФ от 28.11.2014 №1273 (Рис. 1). Согласно стандартам, такие исследования, как компьютерная (КТ) и магнитно-резонанс-

нием на ЗНО, проживающий в Ленинградской области, будет ожидать КТ/МРТ диагностики 10 дней, не может быть и речи о соблюдении срока, отведенного для всего диагностического этапа – те же 10 дней, которые включают ожидание консультации профильных специалистов, ожидание инструментальных методов обследования (бронхоскопия, гастроскопия, колоноскопия) и т.д. Каковы же тогда реальные сроки диагностики в регионах РФ, где пациента и врача разделяют сотни километров?

Чем больше этапов на пути пациента к оказанию необходимой помощи, тем больше времени он теряет на ожидание начала противоопухолевого лечения.

ная томография (МРТ), должны быть выполнены в 10-дневный срок, тогда как постановление удлинит эти сроки до 30 дней. В РФ это несоответствие преодолевается городскими законодательными актами, например Москвы и Санкт-Петербурга, где предельные сроки ожидания КТ и МРТ установлены на значениях 20 и 10 дней, соответственно. Но даже если учесть, что пациент с подозре-

На диагностическом этапе оказания онкологической помощи основным является морфологическое подтверждение диагноза ЗНО. Сроки морфологической верификации диагноза в многочисленных ЛПУ могут существенно различаться и составляют от 5 до 14 и более рабочих дней. Такое различие объясняется отсутствием единой законодательной базы для РФ в целом. Вот уже несколько

лет Минздрав РФ не может подписать закон о «Порядке оказания медицинской помощи по профилю «патологическая анатомия». В проекте этого закона установлены предельные сроки ожидания результатов биопсии в зависимости от сложности морфологического исследования и составляют 4–15 рабочих дней. Вернемся к нашему абстрактному пациенту, который 10 дней ожидал первичной консультации онколога, 10 дней ждал результатов КТ/МРТ и инструментальных методов обследования, ему наконец-то выполнили биопсию опухоли, и теперь он будет еще 15 дней ждать патоморфологическое заключение. Простая мате-

Сроки оказания ВМП регулируются Постановлением №1273, особенностью которого является вообще отсутствие каких-либо установленных сроков.

матика: диагностика ЗНО занимает минимум 1 месяц. Сроки ожидания начала оказания специализированной помощи, в том числе и онкологической, дополнительно регулируются постановлением №1273 и составляют 30 дней от момента направления на госпитализацию. В целом, эти сроки выполняются. Однако часть пациентов могут получать специализированную помощь с задержкой из-за очередей на госпитализацию. При этом направление на госпитализацию не выдается, в результате чего формально постановление не нарушается, хотя по сути больной ждет начала лечения многие месяцы. Сроки оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) регулируются тем же постановлением, особенностью которого является вообще отсутствие каких-либо установленных сроков.

Четко скоординированная маршрутизация пациентов необходима не только для проведения противоопухолевого лечения, но и для борьбы с его осложнениями. Не решен вопрос, нужна ли для проведения сопроводительной терапии госпитализация в онкологический стационар или же пациент может быть успешно пролечен в обычном терапевтическом или хирургическом отделении, где пропускная способность гораздо выше. Но для этого требуется высокая профессиональная подготовка врачей неонкологических специальностей, что в свою очередь связано с разработкой эффективных программ непрерывного медицинского обучения – другой нерешенной проблемой отечественного здравоохранения. Опыт региональных онкологических служб показывает, что грамотная оптимизация онкологической помощи действительно приводит к приемлемым результатам. Одна из наиболее эффективных схем маршрутизации онкопациентов действует в Республике Татарстан (РТ). Здесь функционирует диспетчерский центр, собирающий данные с различных «уголков» РТ, объединенных единой информационной системой. Создано три зоны ответственности за качество онкологической помощи (Рис. 2).

Зональный принцип построения позволил на отдаленных территориях создать новые отделения и сократить расстояния, преодолеваемые пациентом для оказания медицинской помощи. За счет внедрения системы удаленных патоморфологических

консультаций уменьшилось время постановки диагноза. В рамках реализации Национальной онкологической программы созданы три зоны ответственности за качество онкологической помощи: головное учреждение – Республиканский клинический онкологический диспансер (РКОД) Министерства здравоохранения Республики Татарстан в г. Казань, филиал РКОД в г. Набережные Челны и специализированная онкологическая поликлиника №3 в г. Альметьевск. Благодаря грамотному подходу к организации онкологической службы РТ и распределению средств, поступивших посредством государственных

онкологической помощи на диагностическом этапе. Успешный опыт представила и Омская область, где вся онкологическая служба работает в едином информационном пространстве. В Омском областном клиническом онкологическом диспансере внедрен популяционный «Канцер-регистр» как составная часть общероссийского регистра. За основу была взята базовая система «Канцер-регистр», которую разработал Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. Все первичные онкологические кабинеты обеспечены модульной системой «Автоматизированное рабочее место онколога», которая связана с «Канцер-регистром» в режиме реального времени. Доступ к базе имеют не только онкологи, но и другие специалисты – врачи эндоскопических и маммографических кабинетов, сотрудники ФАПов, клинических лабораторий и др. В Постановлении Правительства РФ от 15.04.2014 №294 указаны основные целевые показатели онкологической помощи, которые должны быть достигнуты к 2020 г. (Рис. 4).

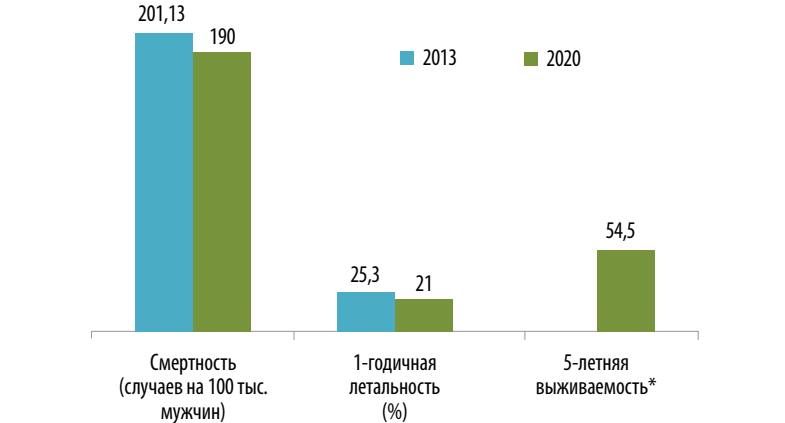
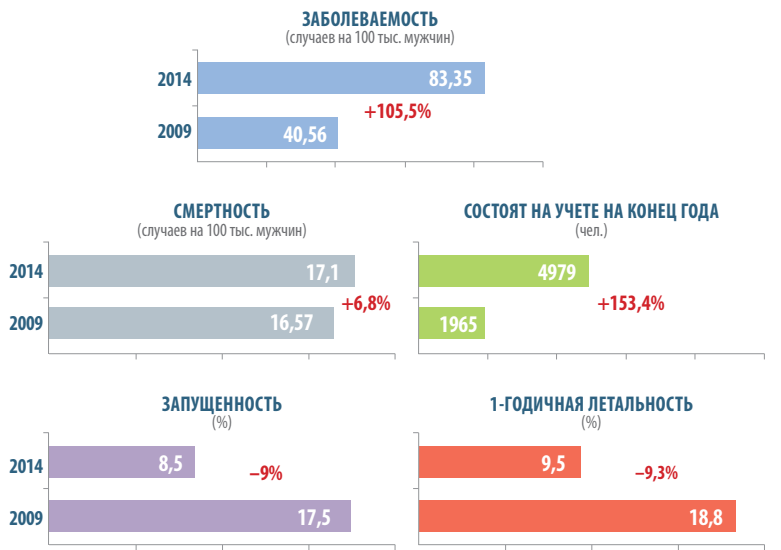


Рис. 4. Целевые показатели «Совершенствования системы оказания медицинской помощи больным онкологическими заболеваниями» на период с 2013 по 2020 гг. (Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 №294). *За 2013–2015 гг. данный показатель неизвестен. Оценка 5-летней выживаемости в настоящее время невозможна и требует развитой канцер-регистрации.

В Свердловской области на каждого пациента с подозрением ЗНО заполняется «Маршрутный лист», в котором отслеживаются даты, объем медицинской помощи и название учреждения на каждом этапе оказания онкологической помощи пациенту. Данные о сроках каждого этапа обрабатываются, что позволяет выявить «слабые» места организации

Однако время ожидания начала противоопухолевой терапии в них не прописано, и вряд ли стоит ожидать улучшения этого «скрытого от глаз» показателя качества онкологической помощи. Собственно говоря, ответственности за позднее начало противоопухолевой терапии никто не несет, и в ближайшие пять лет нести не будет.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПРИ ВСЕХ ЗНО

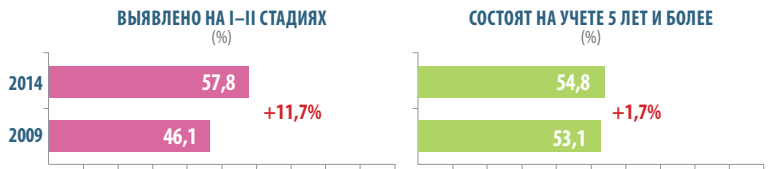


Рис. 3. Динамика показателей заболеваемости и смертности в Республике Татарстан за 5 лет работы Национальной онкологической программы с 2009 по 2014 гг.

Маршрутизация – это в первую очередь сроки оказания медицинской помощи.

Сроки оказания онкологической помощи в РФ:

- регулируются стандартами медицинской помощи и Постановлением Правительства от 28.11.2014 №1273;
- в реальности значительно превышают регламентируемый период;
- требуют грамотной оптимизации всех этапов диагностики и лечения ЗНО.

Учет и анализ сроков оказания онкологической помощи в РФ:

- на сегодняшний день не проводится (искл. отдельные регионы);
- требует наличия развитой канцер-регистрации;
- необходимы эффективные механизмы последующего регулирования и устранения «слабых мест».

Канцер-регистрация в РФ:

- не унифицирована;
- действующие регистры есть только в отдельных регионах;
- на сегодняшний день не играет существенной роли в оценке и контроле качества оказания онкопомощи.



Центр «Гамма-Нож»: итоги десятилетней работы

Стереотаксическая радиохирургия в целом и Гамма-Нож® в частности — это оптимальный способ лечения целого ряда первичных и вторичных новообразований головного мозга, а также артериовенозных мальформаций.

В течение 15 лет специалисты искали возможность приобрести уникальную для России установку, позволяющую точно и безопасно воздействовать на пораженную область, пока 26 апреля 2005 г. на базе НИИ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко не был открыт центр «Гамма-Нож», который в этом году отмечает свой юбилей.

О пути становления, преимуществах и достижениях современного стереотаксического метода за десять лет корреспонденту ОС рассказал доктор медицинских наук Андрей Владимирович Голанов.



Андрей Владимирович ГОЛАНОВ

Д.м.н., проф., заведующий отделением радиологии и радиохирургии ФГБНУ «НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко»

Возможности стереотаксической радиохирургии

— Существует несколько методов стереотаксической радиохирургии. Почему было принято решение приобрести именно Гамма-Нож®?

— Установка Гамма-Нож® — это максимально точный инструмент для прецизионного облучения, созданный нейрохирургом для нейрохирургов. Она была разработана основоположником радиохирургии — шведским нейрохирургом, профессором Ларсом Лекселлем (Lars Leksell) в 1968 г. За почти полувековую историю пролечено более 700 тыс. пациентов во всем мире. Накоплен огромный клинический опыт, который мы сегодня можем перенимать, использовать и, в свою очередь, делиться знаниями с другими врачами. В отличие от микронеурхирургии, где успех проведенного вмешательства во многом определяется мастерством и опытом оперирующего врача, процесс работы на установке Гамма-Нож® максимально технологичен и автоматизирован.

— В чем особенности применения и работы установки?

— Прибегнуть к радиохирургическому лечению с минимальными осложнениями можно в тех случаях, когда объем новообразования не превышает 20 см³. При образованиях большего размера, в зависимости от состояния пациента, больному

требуется операция или другой вид лучевого лечения. Технологически процесс лечения заключается в фокусировке множества источников гамма-излучения в точке патологического очага, минимально воздействуя на окружающие ткани. Благодаря качественному трехмерному изображению новообразования, получаемому с помощью различных методов нейровизуализации, у специалиста есть возможность видеть положение опухоли и структур, которые ее окружают. Погрешность при облучении минимальна и составляет доли миллиметра.

— Как изменилась оснащенность в центре «Гамма-Нож» за прошедшие десять лет?

— Аппаратура постоянно совершенствуется, и мы следим за этими изменениями. Сейчас в центре установлена последняя на сегодняшний день модель Leksell Gamma Knife® Perfexion, позволяющая быстро и эффективно облучать множественные опухоли различной локализации, которые раньше считались неоперабельными. Мы стремимся к тому, чтобы у нас было самое современное оборудование, поэтому в скором времени рассмотрим вопрос о замене нашего аппарата на только что появившуюся модель Leksell Gamma Knife® Perfexion plus.

На страже качества жизни пациентов

— Каким больным требуется высокоточное облучение? Какое количество пациентов уже получило необходимую помощь?

— Лечение на установке Гамма-Нож® показано больным с доброкачественными образованиями в головном мозге, при невралгии тройничного нерва. Метод также применяется для помощи пациентам с артериовенозными мальформациями, кавернозными ангиомами, первичными опухолями головного мозга, особенно в случае рецидивов. Значительную часть составляют пациенты с метастазами различных злокачественных новообразований в головной мозг и основание черепа. В настоящее время центр принимает более 750 больных в год. За прошедшие 10 лет в учреждении получили помощь порядка 5 тыс. пациентов.

— В чем преимущество лечения на установке Гамма-Нож® в сравнении с другими методами?

— Высокоточное облучение проводится под местной анестезией за один сеанс, длительность которого варьируется в зависимости от размера и количества очагов. Проводимое облучение никак не изменяет привычную жизнь пациента: лечение проходит амбулаторно, и после завершения сеанса больной может идти домой. При лечении на установке Гамма-Нож® не снижается качество жизни — это важнейший показатель, который характеризует радиохирургическое лечение и которого не всегда удается достигнуть при использовании альтернативных методов. Пациентам с доброкачественными опухолями нет нужды брать больничный лист, а страдающие от злокачественных образований могут не прерывать системное



Рис. 1. Лечение на установке «Leksell Gamma Knife® Perfexion»

лечение. При этом риск побочных эффектов минимален — не более 5%, и в подавляющем большинстве случаев они не влекут за собой тяжелых последствий.

Гамма-Нож® позволяет избежать ряда инвазивных процедур, дополняет методы лечения, существовавшие ранее. Стереотаксическая радиохирургия нередко используется в комбинации с «обычной». Если опухоль сдавливает какие-либо структуры, приводит к развитию выраженной неврологической очаговой и/или общемозговой симптоматики, необходимо удалить большую часть образования. Сегодня врачи стараются избегать излишней радикальности, если попытка полностью убрать опухоль сопряжена с риском повреждения соседних жизненно или функционально важных структур. В этом случае после операции проводится облучение остатков образования. Таким образом, больной получает максимально эффективное и безопасное лечение.

В некоторых случаях стереотаксическая радиохирургия может заменить традиционную операцию. К примеру, при выполнении оперативного вмешательства больному с небольшой невриномой слухового нерва велика вероятность потери слуха и повреждения лицевого нерва. Конечно, это не может не сказаться на качестве жизни пациента. Возможность подведения высокой дозы ионизирующего излучения в выбранный участок за одну фракцию изменила представление об эффективности облучения: опухоли, которые раньше считались радиорезистентными (меланома, светлоклеточный рак почки), оказались чувствительными при радиохирургическом подходе. В настоящее время облучение всей головы в качестве первой линии лечения, на наш взгляд, играет важную роль при терапии пациентов с мелкоклеточным раком легкого и лептоменингеальном распространении метастатического процесса.

— Появившись в России, центр «Гамма-Нож» дал надежду на prolongation жизни у больных с метастатическим поражением головного мозга, которые до этого, в основном, получали лишь паллиативную терапию. Как вы оказываете помощь этим пациентам?

— Метастазы в мозг могут возникнуть при опухолях любой локализации. Согласно статистике, патология встречается примерно у 40% онкологических больных. Больные с множественными метастазами в мозг составляют около трети наших пациентов. Хирургическое лечение показано лишь больным с большими единичными очагами, расположенными, в основном, конвексимально (в поверхностных структурах), и связано с серьезными рисками ухудшения состояния, так как приводит к длительной нетрудоспособности пациента. До недавнего времени облучение всего мозга было единственным способом, позволявшим бороться с множественным метастатическим поражением, однако метод обладает рядом побочных эффектов, как острых, так и отсроченных (выпадение волос, тошнота, рвота, деменция, нарушение памяти, нарастание другой неврологической симптоматики). Лечение на установке Гамма-Нож® позволяет на протяжении года и более контролировать опухоль более чем у 90% пациентов, улучшая не только качество их жизни, но и показатели выживаемости. В частности, более 40% пациенток с метастазами рака молочной железы в головной мозг живут более двух лет. В нашей практике были случаи, когда мы оказывали помощь больным с наличием

ЦЕНТР «ГАММА-НОЖ»

Центр Гамма-Нож

ПРИГЛАШАЕТ К СОТРУДНИЧЕСТВУ ДОКТОРОВ :

- диагностических центров
- лечебно-профилактических учреждений
- частных медицинских центров

Закключаем договоры на оказание консультативной помощи и приём пациентов на лечение по направлению медицинских учреждений и компаний

По вопросам сотрудничества просьба обращаться:
Центр «Гамма-нож» (ОАО «Деловой центр нейрохирургии») на базе НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН
Директор Центра: Найшева Инна Николаевна

125047, Москва,
1-й Тверской-Ямской пер., 13/5
Тел./факс: 8 (495) 609-25-41, 609-27-12
E-mail: naj@nsi.ru

www.lgk-russia.ru

до 40 метастатических очагов в головном мозге. Конечно, для успеха проводимого лечения также необходимо контролировать первичную опухоль и метастазы другой локализации.

– Существуют ли какие-либо ограничения для лечения на установке Гамма-Нож®?

– Особенности развития костного скелета не позволяют нам фиксировать стереотаксическую раму у новорожденных и младенцев, однако нет никаких препятствий для использования установки у детей, начиная с двухлетнего возраста. Если фиксацию рамы и облучение у взрослых мы делаем в основном под местной анестезией, то у детей используется комбинация с внутривенной анестезией. То же касается пожилых людей, ослабленных или пациентов с психической патологией. Для престарелых больных Гамма-Нож® часто становится единственным шансом на излечение, так как оперативные методы лечения

им не показаны, в том числе из-за сопутствующих заболеваний.

Обучение — важный аспект работы центра

– 10 лет назад вы стали первопроходцами стереотаксической радиохирургии в России. Какие врачи работают в центре «Гамма-Нож»? Где они проходили обучение?

– Сейчас у нас в центре работает пять специалистов, включая меня. Трое из них до прихода в центр специализировались в нейрохирургии, двое — в онкологии и химиотерапии. Такие направления оптимальны в комплексном лечении и оценке состояния пациента. Наши врачи проходили курсы повышения квалификации в центрах Швеции, Германии, Франции, США. На сегодняшний день личный высокий уровень знаний и опыта позво-



Рис. 1. Планирование процедуры лечения

ляет нам самим оказывать методическую помощь коллегам различных специальностей: онкологам, нейрохирургам, радиологам, рентгенологам. Уже четыре года существует наша школа, мы проводим семинары по

стереотаксической радиохирургии, в которой прошли подготовку несколько сотен врачей из России и стран СНГ. У нас прошли первичную специализацию и стажировку врачи из Ханты-Мансийска и НИИ СП

им. Н.В. Склифосовского. Несколько лет назад был открыт наш консультативный центр в Севастополе. С прошлого года мы стали официальным центром подготовки новых специалистов на установке Гамма-Нож® для стран постсоветского пространства. В ходе семинаров врачи получают базовые и специальные знания по радиохирургии, поэтому в дальнейшем они могут самостоятельно консультировать своих пациентов, определять показания к стереотаксическому лечению и при необходимости направлять в наш центр. Мы делаем все возможное, чтобы пациенты, живущие в других городах, получали все необходимые сведения о возможностях стереотаксической радиохирургии у себя дома, либо могли проконсультироваться в ближайшем к ним городе, либо приехать к нам уже целенаправленно — на лечение.

Подготовила
Надежда Маркевич

Новости

Ранняя стадия немелкоклеточного рака легкого: операция или стереотаксическая радиохирургия?

Согласно международным и российским рекомендациям, стандартом лечения I стадии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является лобэктомия с медиастинальной лимфодиссекцией. Однако в настоящее время доступен альтернативный, менее инвазивный метод лечения – стереотаксическая радиохирургия, эффективность которой оценивалась в двух открытых рандомизированных исследованиях III фазы – STARS и ROSEL. Несмотря на то что оба исследования были завершены досрочно по причине медленного набора пациентов, сопоставимый дизайн этих исследований позволил провести объединенный анализ данных по эффективности и безопасности стереотаксической радиохирургии по сравнению с лобэктомией (Chang J.Y. et al., Lancet Oncol, 2015).

В общей сложности в исследование были включены 58 пациентов с операбельным НМРЛ в стадии T1–2a (<4 см), N0M0. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу стереотаксиса или группу лобэктомии с медиастинальной лимфодиссекцией (Таб. 1). Основной целью исследований являлись показатели общей выживаемости (ОВ).

Объединенный анализ выявил достоверные преимущества по ОВ у пациентов, получавших стереотаксис. Различия в показателях, местного, регионального и отдаленного метастазирования, а также безрецидивной выживаемости оказались статистически незначимыми. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 86% в группе стереотаксиса и 80% в группе лобэктомии (p=0,44). Следует отметить, что отсутствие статистической значимости может быть связано с недоста-

Табл. 1. Основные результаты анализа исследований STARS и ROSEL.

	Стереотаксис	Лобэктомия
Всего пациентов (чел.)	31	27
Кол-во пациентов в исследовании STARS (чел.)	20	16
Кол-во пациентов в исследовании ROSEL (чел.)	11	11
Медиана наблюдения (мес.)	40,2	35,4
Медиана 1-годичной ОВ (%)	100	88
Медиана 2-летней ОВ (%)	95	79
p = 0,0067		

точной мощностью исследования вследствие недостаточной популяционной выборки. Нежелательные явления 3 степени тяжести, связанные с проводимым лечением, были зарегистрированы у 10% пациентов, получавших

стереотаксис. В группе лобэктомии один пациент умер от хирургических осложнений и у 12 пациентов (44%) были зарегистрированы нежелательные явления 3–4 степени тяжести, связанные с проводимым лечением.

Несмотря на очевидные ограничения данного анализа и потребность в более крупных рандомизированных исследованиях многие эксперты уже сейчас говорят о том, что стереотаксическая радиохирургия, позволяет достигнуть длительного локального контроля опухоли более чем у 90% больных с ранней стадией НМРЛ и может стать методом выбора не только для операбельных больных, но в первую очередь у пожилых пациентов, а также у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, у которых выполнение инвазивного вмешательства невозможно или сопряжено с повышенными рисками для жизни (Roesch J. et al., Transl Lung Cancer Res, 2014; Bertolaccini L. et al., Ann Transl Med 2015).

Подготовила
Елена Глазкова

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в X Юбилейном Конгрессе Российского общества онкоурологов

01–03 октября 2015

Гостиничный комплекс «Космос», Проспект Мира, д. 150

ОБРАЩАЕМ ВАШЕ ВНИМАНИЕ НА ТО, ЧТО УЧАСТИЕ В КОНГРЕССЕ ПЛАТНОЕ.

Полную информацию о стоимости регистрационного взноса и процессе регистрации вы можете получить на сайте www.roou-congress.ru

Обязательно проверьте наличие вашей фамилии в списке зарегистрированных участников!

Оплатить регистрационный взнос необходимо в указанные сроки.

В случае несвоевременной оплаты или оплаты на мероприятии регистрационный взнос для членов ROOU — 2000 рублей, для специалистов, не являющихся членами ROOU — 4000 рублей.

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «Конгресс-оператор «АБВ-экспо»

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»» (Журнал «Онкоурология», специализированное издание для урологов «Урология сегодня», специализированное издание для онкологов «Онкология сегодня»)

Категория взноса	Ранняя регистрация до 16.07.2015		Поздняя регистрация с 16.07.2015 до 16.09.2015		Регистрация на Конгрессе	
	Члены ROOU	Прочие специалисты	Члены ROOU	Прочие специалисты	Члены ROOU	Прочие специалисты
Врачи-специалисты	700 Р 30 \$ 20 €	1 400 Р 60 \$ 40 €	1 200 Р 40 \$ 30 €	2 400 Р 70 \$ 50 €	2 000 Р 50 \$ 40 €	4 000 Р 80 \$ 60 €
Клинические ординаторы, аспиранты и студенты медицинских вузов	бесплатно		бесплатно		бесплатно	

По всем организационным вопросам обращайтесь к сотрудникам Конгресс-оператора «АБВ-экспо»

Тел./факс: +7 (495) 988-89-92, моб.тел. +7 (962) 954-01-19

E-mail: info@abvexpo.ru

www.abvexpo.ru

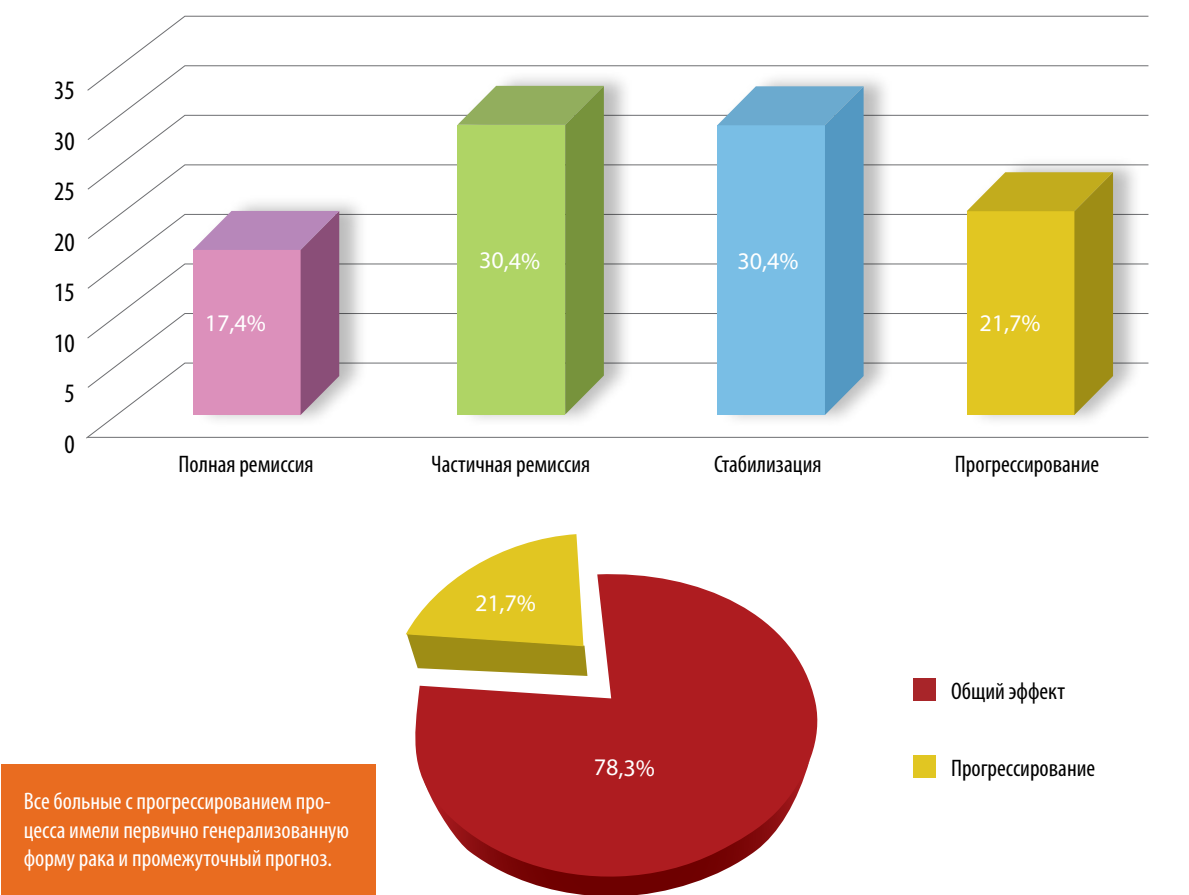
Таргетная терапия почечно-клеточного рака с метастазами в легкие

Рак почки относительно редкое заболевание и составляет всего 2–3% от всех злокачественных новообразований. Однако в абсолютных цифрах это не так мало. В России ежегодно диагностируется более 20 тыс. новых случаев заболевания, при этом порядка 40% пациентов на момент постановки диагноза имеют местно-распространенные или метастатические формы почечно-клеточного рака (мПКР) и нуждаются в лекарственной терапии. Появление таргетных препаратов позволило двукратно увеличить показатели выживаемости у больных мПКР. Препарат сорафениб стал первым ингибитором тирозинкиназы (ИТК) для лечения диссеминированного рака почки, внедренным в клиническую практику и доказал свою эффективность как при местно-распространенном, так и метастатическом раке почки у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом. Согласно международным и российским рекомендациям препарат применяется в 1-й и 2-й линиях терапии мПКР.

В прошлом году были опубликованы результаты крупного международного наблюдательного исследования PREDICT, которое проходило в 16 странах. В общей сложности в исследовании приняли участие 2599 больных мПКР, но в анализ эффективности были включены только 2311 пациентов, у 71% из которых исходно отмечалось метастатическое поражение легких (D. Jäger, J.H. Ma et al., Clinical Genitourinary Cancer, 2014 Vol. 13, No. 2, 156–64). При медиане продолжительности терапии сорафенибом 7,3 месяца частота контроля над заболеванием составила 70,4%, частота полных и частичных ответов – 23,4%.

Российский опыт

В этом году Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (г. Ростов-на-Дону) представил результаты локального наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата сорафениб в лечении мПКР с метастазами в легкие. В исследование бы-



Все больные с прогрессированием процесса имели первично генерализованную форму рака и промежуточный прогноз.

Рис. 2. Результаты наблюдательного исследования эффективности препарата сорафениб у больных мПКР с метастазами в легкие. Данные ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, 2010-2014 гг.



Рис. 1. Исходные характеристики распространения опухолевого процесса у больных, принимавших участие в наблюдательном исследовании ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, 2010-2014 гг.

ли включены 23 пациента в возрасте от 40 до 73 лет, проходившие лечение в ФГБУ «РНИОИ» МЗ России с 2010 по 2014 гг. Первично генерализованные формы заболевания отмечались у 73,9% пациентов, метастатический рак почки – 26,1%. Независимо от исходной стадии болезни, к началу лечения у всех пациентов отмечался метастатический процесс с поражением легких или сочетанным поражением легких и костей скелета (Рис. 1). Период времени от предшествующе-

го оперативного лечения до прогрессирования заболевания составил от 14 месяцев до 8 лет. Согласно критериям MSKCC благоприятный прогноз имели 11 человек (47,8%), промежуточный прогноз – 12 (52,2%). Почти половина больных (56,5%) находилась в возрастной группе 60–69 лет. Мужчины составили большинство исследуемой популяции – 69,5%. Во всех случаях диагноз был подтвержден гистологически: светлоклеточный рак – 92%, смешанно-кле-

ные с прогрессированием процесса имели первично генерализованный рак и промежуточный прогноз. Профиль нежелательных явлений был сопоставим с имеющимися данными по препарату сорафениб и не превышал 1–2 степень тяжести. Наиболее часто отмечались: астения (100%), артериальная гипертензия (43,5%), ладонно-подошвенный синдром (65,2%), лейкопения (34,8%), нейтропения (34,8%), тромбоцитопения (26%).

Нексавар – первый удар в эффективной последовательной терапии метастатического почечно-клеточного рака!*

Нексавар (Nexavar). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Показания: Метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак, местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлена). Побочное действие: Очень часто (≥1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, сухость кожи, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритродисестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия, артралгия, гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела и другие. Регистрационный номер: № ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 19.03.2014. Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Нексавар. *C. Eichelberg et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European Urology 2015 available at www.sciencedirect.com

ЗАО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.bayer.ru

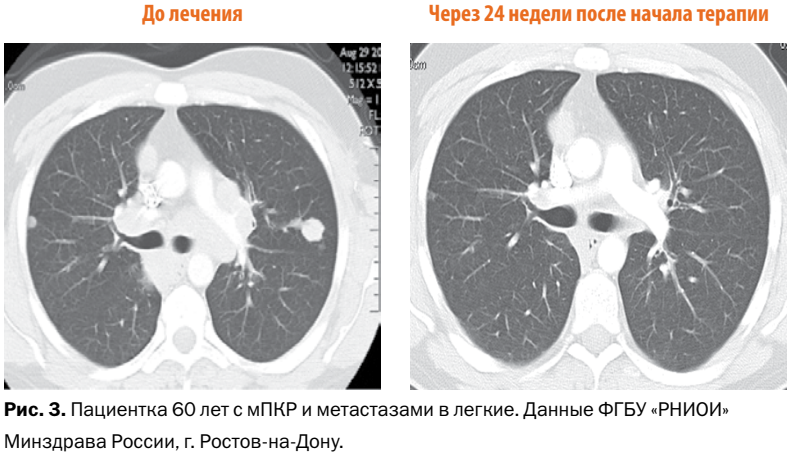


Рис. 3. Пациентка 60 лет с мПКР и метастазами в легкие. Данные ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

точный (папиллярный, хромофобный) рак – 8%. В рамках этого наблюдательного исследования препарат сорафениб назначался в стандартной дозе 800мг/день в течение 28 дней. Терапия продолжалась до достижения максимального эффекта, непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания. Для 18 больных продолжительность лечения составила 6–8 курсов терапии сорафенибом; 5 пациентов, в связи с прогрессированием, получили только 3 курса. Частота контроля над заболеванием составила 78,2%. Полная ремиссия у 4 пациентов (17,4%). Частичная ремиссия у 30,4%. Стабилизация заболевания у 30,4%. Прогрессирование заболевания – 5 пациентов (21,7%). Необходимо отметить, что все боль-

По состоянию на март 2015 г. продолжительность жизни больных, получавших сорафениб, составила 12,6 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования – 10 месяцев; 17 пациентов (73,9%) живы, судьба одного пациента не известна. Российские эксперты заключили, что показатели ВБП и общей выживаемости, полученные в реальной клинической практике, подтверждают международные данные по эффективности применения сорафениба у больных мПКР: частота контроля над заболеванием >70% при удовлетворительной переносимости и управляемом профиле нежелательных явлений. Таким образом, сорафениб – препарат выбора для лечения мПКР с поражением легких у больных с благоприятным и промежуточным прогнозом.

Запах рака



Елена
Ивановна
РОДИОНОВА

К.б.н., старший научный сотрудник ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» РАН



Мария
Валерьевна
МАРДАШОВА

Кинолог, клуб служебного собаководства «Туран»

Может ли собака «нюхать» опухоль? Очевидцы рассказывают, что именно питомец заставил обратиться к онкологу, а исследователи говорят, что нет опухолей, которую не «нюхает» пес. Эксперты уникальной в России онкокинологической команды рассказали ОС, как псы ищут рак, почему собак нельзя впускать в клинику, да и нужны ли они онкологам вообще...

«Невидимый» рак видим для собаки», — говорит в интервью Belfast telegraph Claire Guest, исполнительный директор благотворительной организации Medical Detection Dogs (www.medicaldetectiondogs.org.uk); с 2008 г. они тренируют собак распознавать запахи болезней. Сегодня в центре учатся полсотни животных, и каждая пятая собака уже обнаруживает опухоли. Сама Claire Guest не понаслышке знакома с этой проблемой. Лабрадор Дейзи обнаружила у нее рак молочной железы (РМЖ): проходя онкотренинг, собака начала прыгать на хозяйку и тыкать носом в грудь. На всякий случай Claire Guest сходила к врачу... «Недоступная прощупыванию маленькая опухоль без Дейзи еще долго оставалась бы невыявленной», — говорит Claire Guest, прошедшая успешное лечение. Британский центр — неединственный. Например, фонд InSitu Foundation (<http://www.dogsdetectcancer.org>) также продвигает раннюю диагностику рака с помощью собак. И, кстати, собачий нос интересует не только онкологов — М. Shirasu и К. Touhara пишут, что эти животные могут помочь, например, в ранней диагностике эпилепсии и диабета (J. Biochem, 2011). «Появляется все больше позитивных отзывов об этой идее, — рассказывает в интервью ОС кинолог

Мария Мардашова. — Люди начинают верить, что собака — рабочий инструмент в руках специалиста». «За рубежом интерес растет с каждым годом, — говорит Елена Родионова. — Проводятся исследования по поиску летучих маркеров с использованием газовой хроматографии, изучаются обонятельные способности собак, животных учат «вынюхивать» опухоли. Однако в перспективе инструментальные методы диагностики предпочтительнее собачьего носа. Поэтому собаки важны как ступень научного поиска на пути к инструментальному выделению летучих маркеров».

Собачье тестирование

Болезнь изменяет запах выделения, о чем еще в 400 г. до н. э. писал Гиппократ, указывая на их пользу для постановки диагноза. Однако его наблюдения относятся отнюдь не к бессимптомной болезни или ранней стадии... Если люди и распознавали запахи болезней, то когда патологический процесс значительно распространился. Так, русские доктора XIX века тоже описали запах «предвестник смерти», который не просто исходил от пациента, а наполнял все помещение. Но может ли собака выделить запах болезни до ее клинического проявления? Да! Обоняние собак удивительно: они улавливают триллионные доли пахучего вещества и чувствительны к миллионам летучих органических веществ (VOCs). По данным различных экспериментов, пес может отличить здорового человека от пациента со злокачественными новообразованиями молочной железы, легких, простаты, яичников, мочевого пузыря, кожи, толстой и прямой кишки. Интересно, что собаки выявляют различные типы рака одинаково успешно. «Мы работали с меланомой, раком шейки матки, различными типами опухолей предстательной и молочной желез, печени, прямой кишки, легкого и другими новообразованиями, — рассказывает Мария Мардашова. — Практически одинаково точно собаки определяют опухоли любой локализации и стадии. Определение ранних стадий дается с несколько большим трудом, но процент правильных ответов не снижается». Насколько же научно обосновано «собачье тестирование»? Первое сообщение появилось в 1989 г. В 2001 г. Church и Williams описали, как лабрадор обнаружил у хозяина базальноклеточную карциному. Накоплен и экспериментальный опыт. Например, в опытах McCulloch et al. собаки определяли рак легких с одинаковой чувствительностью и специфичностью — 99%. В работе Horvath et al. животные выявляли карциному яичников с чувствительностью 95% и специфичностью 100%. А в исследованиях Cornu и коллег собаки «вынюхивали» рак простаты (РПЖ) с чувствительностью и специфичностью 91%. Ehmann et al. и еще больше усложнили задачу: собаки оценивали выдыхаемый воздух



Рис. 1. Слева направо: немецкая овчарка Вольф, метис Лапа, метис Чарльз Митинг КЛИМ. Фотограф Михаил Буренков

здоровых людей с хронической obstructивной болезнью легких и раком легких, ставя диагноз с чувствительностью и специфичностью 93 и 70% соответственно. Интересны данные G. Taverna, опубликованные в 2014 г. Образцы мочи для эксперимента были получены от 902 участников: 362 мужчины больные раком предстательной железы (РПЖ) различной агрессивности и распространенности (вплоть до метастатического рака), и 540 контрольных участников — здоровых мужчин или пациентов с неопухолевыми заболеваниями. В этом исследовании две немецкие овчарки обнаружили РПЖ с чувствительностью и специфичностью 98,6 и 96,4% соответственно. Способность собак «ставить диагноз» не зависела от индекса Глисона, клинической и патологической стадии, уровня ПСА, соотношения свободного и общего ПСА, индекса здоровья простаты РН1, объема предстательной железы или опухоли, возраста пациента и топографии новообразования. Образцы мочи пациентов, получающих андрогендепривационную терапию (АДТ), овчарки в 100% случаев определяли как положительные, иные лекарства не влияли на результат. Поскольку собаки не выделяли пациентов с другими опухолями, они, видимо, ориентировались на специфичные компоненты РПЖ. Однако говорить о безопасности «точности» каждого собачьего носа ученые не могут. Так, Jean-Nicolas Cornu et al. сообщили, что бельгийская овчарка обучилась распознавать образцы мочи мужчин с РПЖ, однако дала ошибочные ответы для пациентов с повышенным ПСА (European urology, 2011). Интересно, что позже при биопсии у одного из пациентов все-таки был обнаружен рак. В 2014 г. Elliker et al. показали, что во время тренинга собаки обучились выявлять пробы от пациентов с РПЖ, однако на финальном испытании с новой линейкой образцов стати-

стически значимых результатов ученые не получили (BMC Urology, 2014). А исследователи под руководством Tore Amundsen (Acta Oncologica, 2014) выяснили, что собаки могут не только выявлять отдельную опухоль, а распознавать в целом, человек здоров или нет.

боты на зарубежных конференциях. Уже принята к печати первая статья в сборнике «Известия РАН. Серия биологическая», еще несколько материалов готовятся к печати. Российские ученые работают с шкало-псовыми гибридами, которые служат в «Аэрофлоте».

«Это замечательные собаки, они отличаются подвижностью, острой ориентировочной реакцией и независимостью, — продолжает Елена Родионова. — Последнее качество очень важно, так как собаки меньше пытаются «угадать мысли хозяина» и при выборе запаха руководствуются собственным мнением. Если собака уверена, что в какой-то пробе нет искомого запаха, ее очень трудно заставить «соврать», то есть сесть около пробы».

Исследователи признают, что отработанной методики, позволяющей включить собак в диагностическую практику, нет. «Вероятнее всего, одни дрессировщики и исследователи ставят собаке задачу грамотнее, чем другие», — считает Елена Родионова.

Российский опыт

В России пока действует одна онкокинологическая команда. Сейчас в группу входят сотрудники Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова, Кинологического отдела ДУАБ ОАО «Аэрофлот — Российские авиалинии», Института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского. «Такой состав участников сложился довольно быстро, если учесть, что мы работаем с «запахом рака» всего около трех лет, — делится с ОС Елена Родионова. — Мы уже представляли результаты нашей ра-

«Это замечательные собаки! Они отличаются подвижностью, быстрой и точной ориентировочной реакцией и независимостью, — продолжает Елена Родионова. — Последнее качество очень важно, так как собаки меньше пытаются «угадать мысли хозяина» и при выборе запаха руководствуются собственным мнением. Если собака уверена, что в какой-то пробе нет искомого запаха, ее очень трудно заставить «соврать», то есть сесть рядом именно с этой пробой». Мария Мардашова занимается дрессурой собак в клубе служебного собаководства «Туран». «Параллельно мы ведем экспериментальную работу на кафедре биотехнологии МГУ, — рассказывает Мария Мардашова. — К проекту присоединились по приглашению Елены Родионовой». Мария Мардашова рассказывает, что в лаборатории идею сразу же приняли позитивно: «Прежде мы уже обращались в различные клиники и лаборатории, но поддержки не было».

Российские исследователи считают, что работа с летучими маркерами онкологических заболеваний с участием пациентов преждевременна. «На состав VOCs влияют не только тип опухоли, но и пол, возраст, эмоциональное состояние, различные привычки людей (курение, диета), принимаемые медикаменты и многие другие факторы, — рассказывает Елена Родионова. — Кроме того, значительная часть VOCs определяется генотипом индивида. Поэтому такие молекулы могут существовать в многочисленных вариантах, что очень затрудняет их изучение».

бинации запахов: собака выбирает «букет из букета» — это фантастически сложная задача», — говорит Мария Мардашова. «Опухоль маркируется не одним веществом, а целым комплексом, — продолжает Елена Родионова. — Более того, возможно, что большинство из этих молекул присутствует и в выделениях здорового организма, но при связанных с заболеванием изменениях метаболизма клеток соотношение этих веществ изменяется. Есть ли что-то общее в комплексах пахучих веществ и чем такие «букеты» отличаются, пока непонятно».



Рис. 2. «Живой» маркер летучих запахов

Отечественные ученые предлагают на первых этапах использовать модели линейных мышей, генетические и другие различия между которыми существенно меньше. «Таким способом мы можем моделировать процессы развития опухоли и изучать «запахи рака», его изменение, и сами комплексы VOCs в выделениях, — разъясняет Елена Родионова. — Для этого нужны и животные, и современные аналитические приборы». В России всего несколько специалистов занимаются обонянием, а без этих знаний нельзя изучать летучие маркеры.

«Букет» запахов

Что же именно распознают собаки как «запах рака»? Однозначного ответа нет. «Видимо, речь идет о ком-

Успех всякого обучения обеспечивается четким пониманием цели дрессировщиком. Псы во много раз острее нас ощущают запах. Поэтому нужно очень осторожно одергивать и подкреплять подопечного. В работе онкокинолога это особенно важно, так как пока нет четкого представления о «запахе рака», а значит, только собака — главный эксперт, и мешать ей нельзя. Сделать общие выводы из всех опубликованных экспериментов трудно. Например, G. Lippi и G. Cervellin считают, что подведение какого-то итога осложняется тем, что используют разные методы обучения, типы опухолей для детекции, образцы биологического материала: мочи, дыхания, пота, крови (Clin Chem Lab Med, 2012). Допускается множество ошибок при постановке экс-

периментов, подчеркивают Elliker et al. Например, не учитывается разный возраст пациентов и отсутствует независимый наблюдатель. «Опубликованные результаты критикуются многими учеными — дизайн различен, и не всегда понятно, какими запахowymi «ключами» пользуется собака, имеют ли эти «ключи» отношение к заболеванию», — рассказывает Елена Родионова. Затрудняются и сами кинологи: «Очень легко сбить собаку, — говорит Елена Родионова, — такая работа напоминает обучение слепым человеком зрячего». И даже идеально натренированная и проверенная собака может ошибаться, если заболевает. Это еще одна причина, почему в перспективе инструментальные методы диагностики предпочтительнее собачьего носа.

«Электронный нос»

Ученые пытаются скопировать обоняние животных: «Электронный нос» (E-nose) — система из нескольких сенсоров, которые в сочетании с устройством для распознавания молекул смогут анализировать и охарактеризовать многокомпонентные образцы со сложными летучими органическими веществами VOCs. «Я думаю, что будущее в скрининге онкомаркеров принадлежит E-nose. Это очень чувствительные приборы, и их возможности велики, — считает Елена Родионова. — Однако проблема в том, что мы не знаем, что искать». Так, Silvano Dragonieri et al. описывают успешное применение «электронного носа» для распознавания злокачественной мезотелиомы плевры по выдыхаемому воздуху (Lung Cancer, 2012). Однако сейчас датчикам не хватает точности и чувствительности — а без этого в клиническую практику «носы» внедрить не удастся. Кроме этого, как пишут M. Shirasu и K. Touhara, для определения VOCs используют газовую хроматографию (ГХ), масс-спектрометрию (МС) и ольфактометрию (О).

ТРЕНИНГ СОБАК

Основы обучения схожи с дрессировкой по нахождению наркотиков или взрывчатых веществ, но намного сложнее. «С наркотиками и взрывчатыми веществами задача проще: существует чистое вещество, на которое не составляет большого труда натаскать собаку, — рассказывает Мария Мардашова. — При тренировке на «запах рака» пес вынужден искать некие молекулы и даже комплексы соединений. К тому же мы не можем быть уверены в постоянстве образцов». Подробная методика «онкологического обучения» описана в экспериментах Elliker: за правильный «диагноз» собака награждается пищей, финальное испытание всегда проводится на новых образцах. При дрессировке содержимое емкостей с пробами скрыто

от всех органов чувств животного, кроме обоняния. Сначала собака должна отличить пробирку с мочой онкобольного от пустых емкостей, затем — от контрольных образцов. Когда собака обучалась идентифицировать емкость с мочой чаще, чем при случайном выборе, ее переводили на конечную стадию тренинга. В эксперименте Elliker из десяти собак до финального этапа дошел трехлетний бордер-колли после пяти мес тренировки, и девятилетний желтый лабрадор после восьми месяцев. «Индивидуальные различия между животными более существенны, чем между породами, — рассказывает Елена Родионова. — На первый план выходят такие особенности, как исследовательская активность собаки и ее контакт с человеком».

Эти техники в перспективе могут позволить определить список летучих биомаркеров для диагностики рака, хотя это и потребует огромной предварительной работы, в том числе компьютерной обработки хроматографических данных многих образцов. С помощью ГХ-МС в моче контрольных мышей и животных с опухолью легких уже можно обнаружить и проанализировать различия состава. Интересно, что это сделают и сами животные. Matsumura et al. показали, что натренированные мыши четко различают мочу здоровых особей и животных с индуцированной опухолью. Кроме того, методами, основанными на ГХ-МС-О, удалось определить, что диметилтрисульфид (DMTS) — главный пахучий элемент запаха также и некоторых пациентов с РМЖ и ОГШ. Однако направление, изучающее VOCs, только начинает развиваться.

Перспективы и проблемы

Введение диагностики при помощи животных в клиническую практику вряд ли будет широко применяться: велики затраты на обучение тренеров и животных, необходим отбор животных с острым чутьем и поведением, адекватным поставленной задаче и так далее. Но Claire Guest из центра Medical Detection Dogs возлагает большие надежды на питомцев: на апрель 2014 г. лабрадор Дейзи уже обнаружила 7 тыс. случаев рака мочевого пузыря с точностью 93%. «Я очень надеюсь, что понять, где и как искать летучие онкомаркеры, помогут именно собаки, — завершает свой рассказ в интервью ОС Елена Родионова. — И, быть может, со временем в каждой семье будет свой мохнатый симпатичный «диагност»».

Подготовила
Анна Петренко

Новости

Собачьи ряды пополнились диагностом по злокачественным опухолям щитовидной железы

Определение болезней по запаху давно привлекает научный мир. Специалисты часто обращали внимание на важность запаха тела для постановки диагноза, но сомнений не возникало лишь на поздней стадии развития патологии. Русские доктора столкнулись с такой же проблемой пару столетий назад, о чем свидетельствуют подробные описания разновидностей запахов рака. В конце прошлого века в поле зрения ученых попали собаки, которые в отличие от людей обладают куда более острым обонянием. С тех пор по результатам различ-

ных исследований, ученые пришли к выводу, что собаки могут «уловить» такие опасные заболевания, как рак легких, простаты, яичников, мочевого пузыря, кожи, толстой и прямой кишок. В марте 2015 г. американские исследователи установили, что собаки способны обнаружить и рак щитовидной железы. На 97-м ежегодном собрании общества эндокринологов, проходившем в Сан-Диего, специалисты из Университета Арканзаса объявили, что специально обученная собака сумела отличить злокачественные новоо-

бразования щитовидной железы от доброкачественных опухолей с точностью до 88%. Фрэнк (так зовут пса) стал первым и пока единственным, кто смог это сделать. Преимущества привлечения собак В исследовании участвовали 34 пациента с узлами в щитовидной железе, которые сдали образцы мочи перед тем, как им провели тонкоигольную биопсию. По результатам анализа установлено, что у 15 больных — злокачественные новообразования щито-

видной железы на I стадии, а у 19 пациентов — доброкачественные опухоли. Все образцы мочи кинолог и врач-исследователь дали обнюхать Фрэнку. При этом они не знали, какие из них и какому больному принадлежат. После сравнения выяснилось, что в большинстве эпизодов пес оставался на образцах пациентов с раком, что совпало с заключением тонкоигольной биопсии в 30 из 34 случаев. «В настоящее время диагностические процедуры для определения рака щитовидной железы часто дают неоднозначные результаты, что

приводит к проведению повторных исследований и, как следствие, большого количества лишних инвазивных вмешательств, — говорит ведущий руководитель исследования, проф. Дональд Боденнер (Donald Bodenner), заведующий отделением эндокринной онкологии. — Обученные собаки могут быть привлечены для установления рака щитовидной железы на ранних стадиях, что также поможет избежать необоснованного проведения хирургических операций».

Подготовила
Арменуи Гаспарян