



Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

МАЙ 2018 №2 (27)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

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

Дорогие читатели!

Мы рады представить вам второй
в этом году номер газеты «Онко-
логия Сегодня».

Открывает его большой матери-
ал об использовании гипертерми-
ческой внутрибрюшной химиоте-
рапии (HIPEC) при раке яичников.
Тема HIPEC долго «будоражила»
умы онкологов, однако до недав-
него времени все ограничивалось
ретроспективными сериями. На-
конец, мы получили результаты ис-
следования III фазы. Но дало ли оно
ожидаемые ответы — решать вам.

Другая область горячих споров —
целесообразность PSA-скринин-
га. Еще один «кирпичик» в по-
нимание вопроса — результаты
10-летнего наблюдения в иссле-
довании, показавшем увеличение
числа диагнозов, но не снижение
смертности.

О современных трендах в хирур-
гическом лечении ранних стадий
немелкоклеточного рака легкого
(НМРЛ) рассказывают три веду-
щих специалиста в области тора-
кальной хирургии: Андрей Рябов
из НМИЦ онкологии им. Н. Н. Бло-
хина и двое сотрудников МНИОИ
им. П. А. Герцена — Али Амирале-
ев и Олег Пикин. И эта проблема
скоро может перестать быть аб-
страктной: внедрение КТ-скрин-
инга рака легких может увели-
чить число таких больных.

Антон Снеговой, заведующий
отделением амбулаторной хи-
миотерапии НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Блохина, расскажет об
истории, современности и акту-
альных тенденциях поддержи-
вающей терапии.

Приятного и познавательного чте-
ния вам!

МЕТОД

И снова про HIPEC

Проведение однократного сеанса гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (ГИВХ, hypertermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) во время интервальной циторедукции по поводу первичного рака яичников позволяет на 3,5 месяца увеличить медиану безрецидивной выживаемости и на 12 месяцев повысить медиану общей выживаемости. Таковы результаты многоцентрового проспективного рандомизированного клинического исследования 3 фазы, опубликованного в журнале *The New England Journal of Medicine* в январе 2018 года.

ОТВЕТ НА ВОПРОС ИЛИ ЕЩЕ БОЛЬШЕ ВОПРОСОВ?

Роль гипертермической внутри-
брюшной химиотерапии (ГИВХ) при
первичном раке яичников ранее
была исследована мало и только
в рамках одноцентровых и ретро-
спективных исследований. Стан-
дартом лечения распространенного
рака яичников на сегодня является
проведение полной или оптималь-
ной циторедукции в комбинации
с 6 курсами адъювантной платино-
содержащей химиотерапии. В неко-
торых исследованиях было показа-
но, что комбинированное введение
химиопрепаратов (внутривенное
и внутрибрюшное) позволяет про-
длить общую выживаемость после
первичной циторедукции у пациен-
ток с III стадией опухолевого процес-
са. Однако длительность терапии,
катетер-ассоциированные осложне-
ния, а также токсичность не позво-
лили этой комбинации стать обще-
принятым стандартом лечения. Это
вынуждает искать более оптималь-
ные комбинации.

В исследовании Willemien van Driel et al. (*N Engl J Med*, 2018) впервые сде-
лана попытка ответить на вопрос,
следует ли интервальную циторе-
дукцию дополнять проведением ги-
пертермической внутрибрюшной хи-
миотерапии. В исследование были
включены пациентки с III стадией
первичного рака яичников, маточ-
ных труб или брюшины, которым
ввиду невозможности проведения
первичной полной или оптималь-
ной циторедукции (в связи с выра-
женностью опухолевого процесса)
или в связи с нерадикальностью пер-
вичной операции было проведено
3 курса неадъювантной химиоте-
рапии по схеме карбоплатин (AUC=5–6) + паклитаксел (175 мг/м²). Далее
пациентки, у которых отмечена как ми-
нимум стабилизация процесса, были
рандомизированы на две группы:
в первой группе проводилась только
интервальная циторедуктивная опе-
рация, во второй — в комбинации
с 90-минутным сеансом ГИВХ раство-



ром цисплатина в дозе 100 мг/м², подо-
гретым до 40°C. Инфузия проводилась
со скоростью 1 л/мин; 50 % дозы вво-
дилось в начале процедуры, 25 % — за
30 минут и оставшиеся 25 % — за 60
минут. В послеоперационном периоде
проводились дополнительные 3 курса
по схеме карбоплатин + паклитаксел.

В группе пациенток, которым был про-
веден сеанс внутрибрюшной химио-
терапии, было отмечено статистиче-
ски значимое увеличение медианы
как безрецидивной выживаемости
(14,2 месяца vs 10,7 месяцев, OR =
0,66, 95 % ДИ 0,50–0,87; P = 0,003), так
и общей (45,7 месяцев vs 33,9 месяцев,
OR = 0,67, 95 % ДИ 0,48–0,94; P = 0,02).
Несмотря на высокие дозы цисплатина,
проведение внутрибрюшной
химиотерапии не отразилось значи-
тельно на частоте побочных явлений
3 и 4 степени (27 % vs. 25 %), а проведе-
ние послеоперационной химиотера-
пии также не было скомпрометиро-
вано ни по времени начала терапии,
ни по количеству перенесенных курсов.

Представленное исследование яв-
ляется первым крупным рандомизи-
рованным исследованием 3 фазы по
оценке роли ГИВХ в комбинации с ин-
тервальной циторедукцией. Следу-
ет отметить, что мнения европейских
экспертов в отношении дальнейшего
применения полученных результатов
расходятся. К примеру, Olivier Glehen

из Франции (*Lancet Oncol*, 2018) счи-
тает, что результаты исследования
позволяют задуматься о том, чтобы
внедрить такой подход в рутинную
практику.

В противоположность этому, Annette
Hasenburg из Германии утверждает,
что настоящее исследование, ко-
нечно же, является очень важным,
но рассматривать вопрос о введении
этого подхода в рутинную практику
пока рано. С ней также согласны David
Spriggs и Oliver Zivanovic из Memorial
Sloan Kettering Cancer Center (*N Engl
J Med*, 2018), считая результаты иссле-
дования «важным первым шагом, но
пока не позволяющим менять стан-
дарты лечения» (*N Engl J Med*, 2018).

Таким образом, неотвеченных во-
просов по этой проблеме все еще
остается очень много. Какой химио-
препарат более эффективен? Мож-
но ли объяснить выявленные резуль-
таты исключительно более высокой
дозой цисплатина? Привносит ли ка-
кое-то преимущество раннее интра-
операционное использование химио-
препаратов в сравнении с курсами
послеоперационной внутрибрюш-
ной химиотерапии? Какая техника
лучше, открытая или закрытая? Есть
ли смысл в проведении повторных
сеансов? Без целого ряда крупных
исследований ответить на эти во-
просы будет сложно.

ЧЕГО ЖДАТЬ В БУДУЩЕМ

Главный автор исследования
Willemien van Driel (Институт рака
Голландии) отметила, что в настоя-
щее время проводится подготовка
к проведению многоцентрового ис-
следования по изучению эффектив-
ности ГИВХ при выполнении не ин-
тервальной, а первичной (up-front)
циторедуктивной операции у паци-
ентов с III стадией рака яичника. Это
представляется крайне важным, по-
скольку до настоящего времени не
было ни одного высококачествен-
ного исследования по этой клини-
ческой проблеме. Другое исследо-
вание (NCT03448354) по оценке роли
добавления ГИВХ к интервальной
циторедукции стартовало в Южной
Корее, однако его результаты ожида-
ются только в 2022 году. Также одно
из интересных исследований 2 фазы
(NCT02124421) проходит в Медици-
нском центре Мерси (Балтимор, США).
Специалисты этой клиники плани-
руют включить в исследование 48
пациенток с III/IV стадией рака яич-
ников, маточной трубы или первич-
ным раком брюшины и оценить ток-
сичность комбинации циторедукции
+ ГИВХ (карбоплатин) и адъювантной
химиотерапии по стандартной схеме
(карбоплатин + паклитаксел) в срав-
нении с циторедукцией и комбини-
рованной адъювантной терапией
(системное введение паклитаксела
+ внутрибрюшное введение цисплатина
и паклитаксела) у пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Решение вопроса об оптимальной
тактике лечения в случае выполне-
ния интервальной циторедукции
теперь становится еще более акту-
альным. Однако перед тем, как ги-
пертермическая внутрибрюшная
химиотерапия сможет стать обще-
принятой частью лечения больных
раком яичника, необходимо в кли-
нических исследованиях прояснить
целый ряд проблем, о которых гово-
рилось ранее. ●

Список литературы находится
в редакции

Не откладывать на завтра. Пероральный винорелбин в 1-й и последующих линиях терапии мРМЖ

Больные диссеминированным раком молочной железы (РМЖ) стали жить намного дольше. Многие практикующие врачи-онкомаммологи могут поделиться историей ведения пациенток в течение 10 и даже 15 лет, что стало возможным благодаря множеству линий терапии и возрастающей эффективности противоопухолевых средств, появляющихся на рынке. Химиотерапевтический препарат винорелбин в пероральной форме, согласно рекомендациям ESMO, может применяться как альтернатива таксанам и антрациклинам в 1-й линии при мРМЖ. О показаниях и оптимальном времени назначения средства рассуждают спикеры Большой конференции RUSSCO, проходившей 25–26 января 2018 г. в Москве.

В ЛЮБОМ СЛУЧАЕ

«Практически ежегодно мы видим обновления международных рекомендаций по лечению рака молочной железы (РМЖ), — начала свой доклад, посвященный выбору средств при лечении РМЖ, д.м.н. Л. В. Болотина. — Неизменным остается лишь положение о том, что для лечения медленно прогрессирующего HR+ HER2- метастатического РМЖ цитостатиками, когда исчерпаны возможности гормонотерапии, целесообразно применять монотерапевтические режимы. Такие схемы лечения обеспечивают лучшее качество жизни больных благодаря сравнительно низкой токсичности.

Однако если терапевтического эффекта добиться не удастся, врач и пациент сталкиваются с угрожающим жизни быстрым прогрессированием опухоли. Для быстро прогрессирующих вариантов РМЖ или при появлении симптомных висцеральных метастазов эксперты рекомендуют комбинированную терапию».

При медленно прогрессирующем HR+ HER2-мРМЖ для терапии 1-й линии препаратами выбора, согласно последней версии руководства ESO-ESMO ABC 3, традиционно остаются таксаны и антрациклины (в случае, если они не использовались в качестве адъювантной терапии). В качестве альтернативы в ABC 3 предлагаются капецитабин и винорелбин — в частности, для пациенток, которым важно избежать алопеции.

Если пациентка уже проходила лечение антрациклинами и таксанами, в том числе в адъювантном режиме, и полихимиотерапия ей не показана, монотерапию следует проводить капецитабином, винорелбином или эрибулином. Также могут применяться следующие препараты: гемцитабин, препараты платины, таксаны или липосомальный доксорубин. Выбор следует делать, учитывая профиль токсичности средств, предшествующую терапию и предпочтения пациентки.

При HER2-положительном метастатическом РМЖ в качестве терапии 1-й линии достаточно хорошо изучена и рекомендуется к применению комбинация трастузумаба с винорелбином или таксанами. Если винорелбин или таксаны не использовались в 1-й линии, они могут выступать в качестве средств 2-й линии в сочетании с трастузумабом. Другие потенциально эффективные дуплеты для 2-й линии терапии HER2+ мРМЖ — трастузумаб с капецитабином, эрибулином, липосомальными антрациклинами, препаратами платины или гемцитабином, а также с циклофосфамидом и метотрексатом в метротекстом режиме. Также при HER2+ мРМЖ рекомендована схема,

включающая 3 препарата: пертузумаб, трастузумаб и винорелбин.

Варианты терапии, включающие винорелбин и рекомендованные при основных типах мРМЖ, приведены в рис. 1.

НЕ ХУЖЕ, ЧЕМ ТАКСАНЫ

На что вправе рассчитывать врач-онкомаммолог, выбирая монотерапию винорелбином в 1-й линии HER2- мРМЖ? В первую очередь, на контроль заболевания. Согласно исследованию G.G. Steger et al. (2014), в котором приняли участие 70 пациенток, время до прогрессирования при таком режиме лечения составляет 8,2 мес. Медиана ОВ может достигать 2 лет (Freyer, JCO, 2003).

Некоторые клинические ситуации не оставляют врачу возможности ограничиться назначением одного препарата. К ним относятся агрессивные варианты РМЖ, а также трижды негативный мРМЖ. Для таких пациенток возможно лечение комбинацией винорелбина с капецитабином. Фактор, воспринимаемый многими больными как важное преимущество в лечении, — наличие для препарата пероральной формы.

Исследование II фазы N. Tubiana-Mathieu et al. (2009) (n=54) показало, что применение винорелбина и капецитабина в пероральной форме обеспечивает ЧОО 51 %, медиану ВБП 8,4 мес и ОВ — 29,2 мес. Сравнительное исследование II фазы, проведенное M. Campone et al. в 2013 году, показало схожую эффективность навельбина (винорелбина в капсулах) с таксанами в лечении пациенток с метастатическим РМЖ, получавших ранее антрациклины. Результаты лечения навельбином совместно с капецитабином (1) сравнивались с таковыми в группе получавших доцетаксел и капецитабин (2). Частота контроля заболевания в первой и второй группах оказалась примерно равной: 70,5 и 70,8 % соответственно. Сопоставимые значения были получены при анализе медианы ВБП: 7,2 мес (1) и 8,9 мес (2) и медианы ОВ: 22,2 мес (1) и 24,2 мес (2).

Три схемы лечения сравнивали S. Ciniéri et al. в исследовании 2017 года. По результатам работы также был сделан вывод о том, что терапия только пероральными препаратами может стать альтернативой комбинациям с таксанами в эффективности. Авторы изучали 3 режима: навельбин + пероральный капецитабин; паклитаксел + гемцитабин и доцетаксел + гемцитабин. Значения ЧКЗ, медианы ВБП и медианы ОВ для 3-х групп были следующими: 73,0 %, 7,6 мес и 30,2 мес в первой группе; 78,0 %, 9,0 мес 29,6 мес во второй группе и 80,0 %, 11,4 мес и 31,0 мес в третьей (N. Tubiana-Mathieu, 2009; M. Campone, 2013; S. Ciniéri, 2017).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что винорелбин при мРМЖ по эффективности почти не уступает таксанам. Среди важных преимуществ винорелбина — сохранение качества жизни, отсутствие кумулятивных токсических реакций и пероральная терапия. Как известно, пероральная терапия исключает посещение клиники в период длительного лечения, равно как и трудности, сопряженные с венозным доступом (M. Campone, 2013).

ЖИТЬ ДОЛГО ИЛИ СЧАСТЛИВО

«К сожалению, в нашей стране бытует мнение, что винорелбин в пероральной форме следует назначать по остаточному принципу — когда другие препараты не продемонстрировали должной эффективности, — выражает огорчение д.м.н. И. А. Королева, докладчик сателлитного симпозиума Пьер Фабр конференции RUSSCO. — В особенности молодые врачи склонны воспринимать его как “препарат

на потом”. Хотелось бы внести ясность в эту ситуацию — это поможет дать пациенткам возможность выбора и избежать многих нежелательных эффектов парентеральной терапии».

В своем высказывании д-р Королева не была голословна. На вопрос «в какой линии вы готовы назначить винорелбин в пероральной форме у пациенток с метастатической формой РМЖ?», адресованный аудитории, большинство голосов (44 %) набрал ответ «в III и последующих». 24 % слушателей оказались готовы назначить навельбин в I и 32 % — во II линиях терапии.

Такие результаты спикер объясняет некоторого рода недоверием к препаратам с низкой токсичностью. «В сознании врачей всегда остается дилемма: назначить пациентке препарат, позволяющий добиться максимального увеличения ОВ и ВБП, или нацеленный

Немелкоклеточный Рак Легкого – Распространенный Рак Молочной Железы

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

НАВЕЛЬБИН Капсулы
винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

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

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

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

Навельбин капсулы 20 мг и 30 мг, номер регистрационного удостоверения ЛС-000704 от 07.02.2011
За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15
Тел.: +7 495 789 9333, факс: +7 495 789 9334, www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com

Pierre Fabre
Médicament

на максимальный контроль симптомов заболевания, сохранение качества жизни и предотвращение серьезных осложнений».

ЛУЧШЕ РАНЬШЕ

Как известно, каждая последующая линия химиотерапии даже в случаях использования самых эффективных препаратов будет действовать заведомо слабее предыдущей. Вероятность ответа на 4-ю линии химиотерапии в среднем не превышает 10 %, сообщает И. А. Королева. А это значит, что, если мы назначаем винорелбин пациентке в 4-й линии терапии, с вероятностью 90 % мы назначаем его зря.

В 2005 г. были опубликованы результаты двух исследований III фазы (S.E. Jones et al. и D.J. Slamon et al.), подтверждающие эффективность применения таксанов при РМЖ на ранних стадиях заболевания как альтернативы антрациклинам. С этого момента назначение таксанов в адъювантном режиме стало массовым явлением (S.H. Giordano et al., JCO 2012). В связи с этим на момент прогрессирования опухоли 50 % пациенток оказываются предлеченными и таксанами, и антрациклинами.

Согласно исследованию II фазы P. Fumoleau (P. Fumoleau et al., JCO, 1993), медиана полного ответа на терапию винорелбином при распространенном РМЖ составляет 7,9 мес, а медиана ОВ — 18 мес. Помимо длительного ответа на лечение, исследование продемонстрировало значимую эффективность винорелбина при РМЖ с метастазами всех локализаций: ОО опухоли был равен 41 %, ОО при метастазах в коже — 70 %, в лимфоузлах — 67 %, ОО +

ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОК ДЛЯ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМ ВИНОРЕЛБИНОМ



Источник: F.Cardoso et al. ESO-ESMO 3d international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC3), 2017

стабилизация заболевания при метастазах в костях — 90 %. При висцеральных метастазах ОО был ниже: 23 % для очагов в печени и 33 % в легком.

Лечение препаратами 1-й линии рекомендовано проводить до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. В реальной клинической практике, как правило, терапия антрациклинами и таксанами

не длится дольше 8 циклов; лишь единицы получают 10–12 циклов. Применение антрациклинов ограничивает дозолимитирующая кардиотоксичность, доцетаксела — гематологическая токсичность, а паклитаксела — кардиотоксичность. Продолжительность пероральной терапии может быть выше. Но насколько целесообразно в действительности стремиться к пролонгированной 1-й линии лечения?

Ответ на этот вопрос приводят A. Gennari et al. в мета-анализе 11 исследований с суммарным числом испытуемых 2269 чел, опубликованном в Journal of Clinical Oncology в 2011 г. Ученые подтвердили: при более длительной химиотерапии 1-й линии достоверно выше оказываются ОВ (ОР 0,91 (0,84–0,99), P=0,046) и ВБП (ОР 0,64 (0,55–0,99), P<0,001).

По данным S.Schott et al., после применения винорелбина в обеих формах 89 % пациенток отдают предпочтение навельбину в капсулах. Согласно опроснику, снижение симптомов болезни отмечали 26 % пациенток, получавших винорелбин внутривенно, и 65 % пациенток, принимавших навельбин в капсулах (S.Schott et al., BMC Cancer, 2011).

Для обеспечения высокого качества жизни необходимо начинать терапию винорелбином в период, когда качество жизни достаточно высокое, поясняет И. А. Королева.

«Оставлять этот эффективный и удобный для пациенток препарат на применение в линиях после 2-й лично я считаю неоправданным. Более раннее начало и длительное применение навельбина позволяет пациенткам жить дольше, сохраняя при этом повседневную активность и возможность посвящать себя семье и работе», — резюмирует спикер.

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

На Большой конференции RUSSCO, проходившей 25–26 января 2018 г. в Москве, к.м.н. В. Е. Шикина (г. Балашиха) привела два примера использования винорелбина из своей клинической практики.

СЛУЧАЙ №1

У пациентки в возрасте 68 лет в октябре 2010 года диагностирован рак правой молочной железы. По данным гистологического исследования, опухоль представляла собой инвазивный протоковый рак GII; ER 70 %++, PR 30 %++, HER2-, Ki67-40 %, без отдаленных метастазов. В числе сопутствующих заболеваний пациентка страдала гипертонической болезнью и ХОБЛ.

На первом этапе женщина прошла 6 курсов неоадъювантной химиотерапии (3 курса по схеме EC (эпирубицин+циклофосфамид) и 3 курса доцетаксела, после чего ей была выполнена радикальная резекция правой молочной железы. Гистологический препарат представлял собой инвазивную протоковую карциному GIII размером 1,8 см с метастазами в 3 из 16 аксиллярных лимфоузлов.

После операции пациентке была назначена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на оставшуюся часть молочной железы и регионарные участки лимфооттока. Т.к. было известно, что опухоль гормонорезистивная, а пациентка находилась в менопаузе, ей рекомендовалось в адъювантном режиме принимать ингибиторы ароматазы (анастрозол 1 мг/сут). Через 1 год пациентка самостоятельно прекратила прием анастрозола из-за выраженной артралгии.

Спустя год после отмены ингибитора ароматазы заболевание рецидивировало: в январе 2014 года были обнаружены метастазы в кости с болевым синдромом. С целью максимально использовать возможности гормонотерапии в случае гормонорезистивной опухоли пациентка стала получать фулвестрант в/м в стандартной дозировке с нагрузочной дозой через 2 недели в сочетании с остеомодифицирующим агентом деносумабом. Для снижения болевого синдрома ей был проведен курс ДЛТ на область левого тазобедренного сустава. Через 9 месяцев от начала курса фулвестранта было зафиксировано прогрессирование заболевания. С октября 2015 года женщина получала 2-ю линию лечения, включавшую экземестан и эверолимус, также в сочетании с деносумабом. В течение 12 месяцев терапии появились новые очаги в костях, болевой синдром усилился.

На этом этапе специалисты приняли решение о начале химиотерапии. В качестве препарата 1-й линии был выбран навельбин в капсулах в режиме 60 мг/м² еженедельно. При хорошей переносимости 1-го курса рекомендуется увеличивать дозу навельбина до 80 мг/м², что и было сделано в данном случае. Параллельно пациентка продолжала получать деносумаб.

Результатом 3 курсов терапии навельбином стал частичный ответ; интенсивность болей значительно снизилась. Терапию пациентка переносила удовлетворительно, благодаря чему лечение могло быть продолжено.

По словам В. Е. Шикиной, «после использования возможностей гормонотерапии пациентке был предложен вариант химиотерапии, который идеально соответствовал ее предпочтениям. Терапия оказалась эффективной, хорошо переносимой и с управляемыми побочными эффектами. Важным плюсом было отсутствие неудобств, связанных с внутривенным путем введения препарата. Как следствие, качество жизни пациентки улучшилось».

СЛУЧАЙ №2

Пациентке 1960 года рождения диагноз РМЖ II В стадии (T2N1M0) был поставлен в 2007 году. В этом же году пациентка перенесла радикальную мастэктомию, 6 курсов антрациклин-содержащей химиотерапии и ДЛТ. Был поставлен морфологический диагноз — инфильтрирующий протоковый рак GII; ER+, HER2-. На момент начала терапии пациентка находилась в перименопаузе, в связи с чем получала сначала тамоксифен, а затем ингибиторы ароматазы. Гормонотерапия в адъювантном режиме проводилась в течение 5 лет.

Прогрессирование заболевания было зафиксировано спустя 8 лет в виде появления метастазов в костях и плевре. По данным КТ в 2015 году были обнаружены вторичные изменения в передней грудной стенке слева с инвазией в субплевральные отделы верхней доли левого легкого, переднее средостение, с деструкцией грудины и II–III ребер слева. Размеры образования на 2015 г. были достаточно велики: 130x55x125 мм.

В качестве 1-й линии терапии пациентке были назначены 6 курсов химиотерапии паклитакселом с бисфосфонатами в стандартном режиме, что позволило добиться стабилизации заболевания.

С февраля 2016 г. больная получала ингибиторы ароматазы и бисфосфонаты. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров опухолевого образования в области грудины и снижения интенсивности болевого синдрома. Согласно данным КТ за сентябрь 2016 г., образование в области грудины уменьшилось до 36x65x70 мм. Ранее образование распространялось на переднее средостение на 29 мм; по новым данным — на 18 мм.

Спустя 3 месяца (данные за декабрь 2016 г.) мягкотканное образование в области грудины снова увеличилось в размерах (43x83x101 мм с распространением в переднее средостение на 21 мм). Имела место деструкция рукоятки и тела грудины с патологическим переломом и деструкция переднего отрезка II ребра. В связи с прогрессированием заболевания пациентке была назначена 2-я линия терапии — фулвестрант в стандартном режиме в сочетании с бисфосфонатами.

По прошествии 4 месяцев на фоне инъекций фулвестранта заболевание продолжает прогрессировать: по данным КТ за апрель 2017 г., размеры очага составили 88x66x101 мм с распространением в переднее средостение на 26 мм. Деструкция ребер и грудины сохраняется; в жировой клетчатке на уровне VIII ребра визуализируются узловые образования до 9,5x13 мм и 5,5x7 мм. Прогрессирование сопровождается усугублением болевого синдрома. Принято решение начать химиотерапию по схеме VC с мая 2017 г.: капсулы навельбина и капецитабин в стандартном режиме в сочетании с бисфосфонатами. Пациентка прошла 6 курсов лечения, в результате чего размеры образования уменьшились почти вдвое (данные КТ на октябрь 2017: размеры 50x90x68 мм, распространение до 16 мм). Мягкотканые компоненты в жировой ткани уменьшились до 4x5 мм и 5x7 мм. Снизилась интенсивность болевого синдрома; в теле и рукоятке грудины объем повреждения остался прежним, но отмечалось усиление склеротического компонента.

«В данном случае навельбин использовался во 2-й линии химиотерапии, — комментирует историю болезни В. Е. Шикина, — и нам удалось добиться положительной динамики в рамках стабилизации. Переносимость лечения можно охарактеризовать как удовлетворительную. У пациентки не было отмечено никаких осложнений лечения; качество жизни заметно улучшилось».

АВЕГРА® БИОКАД

бевацизумаб

Расширяя горизонты современной терапии

- ≡ Первый зарегистрированный российский биоаналог бевацизумаба ^{*},^{**}
- ≡ Доказанная терапевтическая эквивалентность^{*}

Реклама

* Орлов С.В., с соавт.,
«Исследования и практика
в медицине», №4,
2015, т.2, с. 132-136

** ГРАС

BIOCAD
Biotechnology Company

Адрес
191186, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Итальянская, д.17, лит. А

Контакты
8 (812) 380-49-33
www.biocad.ru

10-летние результаты ПСА-скрининга в британском исследовании CAP

Длительное наблюдение подтвердило существенное увеличение выявляемости ранних стадий рака предстательной железы при проведении однократного ПСА-скрининга, но не выявило преимуществ в отношении снижения опухоль-специфической смертности у мужчин в возрасте 50–69 лет.

Практическая целесообразность ПСА-скрининга — тема, вызывающая жаркие дискуссии среди специалистов. Крупные рандомизированные исследования в Европе (the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), с участием 162 243 мужчин) и в США (the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial с участием 76 693 человек) дали неоднозначные результаты. Наряду с доказательствами снижения смертности от рака предстательной железы (РПЖ) при проведении ПСА-скрининга (0,71 летальный исход на 1000 скринированных, $P=0,04$) исследователи также обнаружили гипердиагностику клинически незначимых форм заболевания, приводящую к чрезмерному лечению, что, в свою очередь, ведет к развитию осложнений, ухудшающих качество жизни (недержание мочи, эректильная дисфункция).

Все это приводит к достаточно большим расхождениям в имеющихся клинических рекомендациях различных экспертных сообществ. Так, например, в 2017 году, опираясь на данные системных обзоров, существенно пересмотрены американские рекомендации US Preventive Services Task Force, согласно которым ПСА-скрининг может назначаться лишь в «индивидуальном порядке» мужчинам в возрасте 55–69 лет, после предварительного информирования о потенциальных рисках и осложнениях.

Другую стратегию выбрала Европейская ассоциация урологов (EAU). Согласно ее рекомендациям, скрининговое определение уровня ПСА должно быть предложено мужчинам из групп повышенного риска развития РПЖ: мужчинам в возрасте >50 лет, мужчинам в возрасте >45 лет при наличии семейного анамнеза РПЖ, мужчинам с уровнем ПСА >1 нг/мл в возрасте 40 лет или >2 нг/мл в возрасте 60 лет. Риск-адаптированная стратегия EAU предусматривает определение ПСА каждые 2 года у мужчин из групп риска, каждые 8 лет — у мужчин, не относящихся к группам риска. В ряде стран (например, Великобритании) не приняты программы скрининга РПЖ и проводится лишь ранняя диагностика заболевания.

6 марта 2018 г. в журнале JAMA были опубликованы результаты нового рандомизированного исследования The Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP), в котором оценивали отдаленные десятилетние результаты малоинтенсивного ПСА-скрининга и стандартного (нескринингового) обследования у мужчин в возрасте 50–69 лет.

КРУПНЕЙШЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СКРИНИНГА

Британское исследование CAP стало крупнейшим на данный момент. В нем приняли участие полмиллиона мужчин в возрасте 50–69 лет, наблюдавшихся в 573 медицинских центрах Великобритании с 2001 по 2016 годы.

В группе скрининга ($n=189\,386$) мужчинам предлагалось однократное определение уровня ПСА,

при обнаружении высокого уровня (>3 нг/мл) выполнялась стандартизированная (10-точечная под ТРУЗИ-контролем) трансректальная биопсия предстательной железы. В контрольной группе ($n=219\,439$) скрининг не проводился, обследование назначалось по стандартам NHS, т.е. при наличии симптомов заболевания.

Группы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам: возрасту на момент начала наблюдения (58,5 и 58,6 лет), социально-экономическим условиям (86 % мужчин проживало в городах), частоте сопутствующих заболеваний — сахарного диабета (0,6 % и 0,5 %), ожирения (8,0 % и 7,8 %), ишемической болезни сердца (4,1 % и 3,9 %).

или 3,18 против 3,80 на 1000 человеко-лет). Определение уровня ПСА приводило к более ранней диагностике РПЖ: как по возрасту на момент обнаружения заболевания (медиана в группе сдавших ПСА-анализ — 65,3 лет, в контрольной группе — 67,7 лет), так и по длительности наблюдения до подтверждения диагноза (1,2 лет и 6,2 лет соответственно).

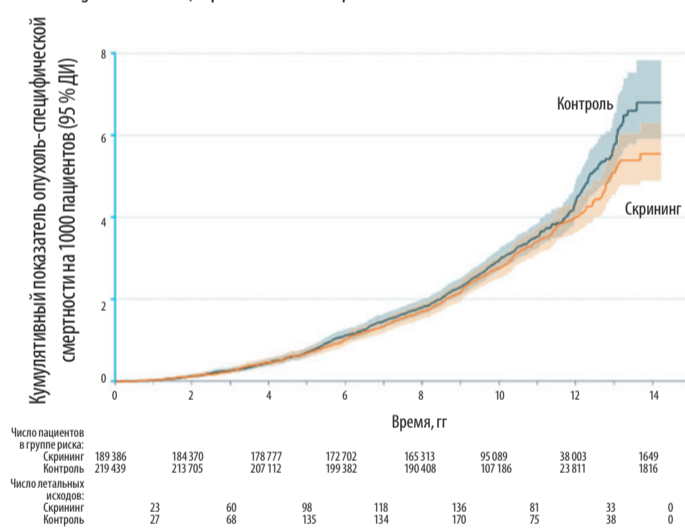
Рост заболеваемости РПЖ в группе скрининга (+0,65 на 1000 человеко-лет, $P<0,001$) обеспечивается преимущественно за счет большей частоты обнаружения высокодифференцированных опухолей с индексом Глисона 6 ($P<0,001$) и локализованных стадий заболевания (различия 6,97 на 1000 мужчин, $P<0,001$).

однако для профилактики 1 случая опухоль-специфической смерти оказалось необходимым скрининговое обследование 1410 мужчин и дополнительное лечение 48 больных РПЖ.

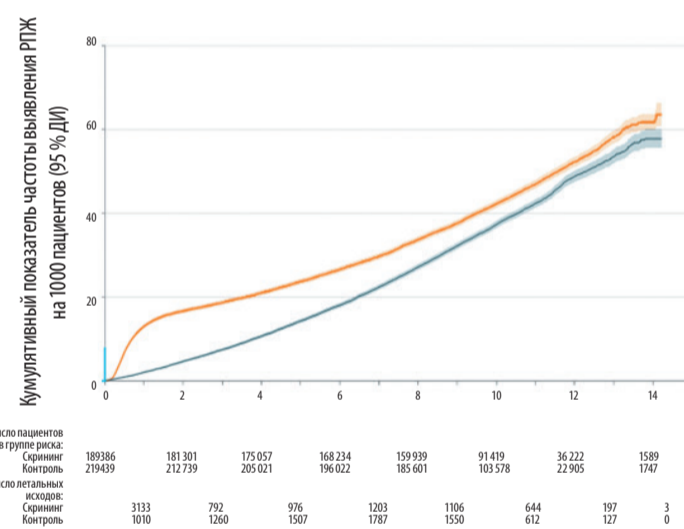
В исследовании CAP к медиане наблюдения 10 лет достоверных различий в опухоль-специфической смертности между группами получено не было: 549 мужчин скончались от РПЖ в группе скрининга и 647 — в контрольной группе (стандартизированные показатели 0,30 и 0,31 на 1000 человеко-лет соответственно, $OR=0,96$, $P=0,50$). Подгрупповой анализ не показал влияния ПСА-тестирования на показатель летальности ни в зависимости от возраста ($P=0,14$), ни в зависимости от социально-экономического

КУМУЛЯТИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ РПЖ И ОПУХОЛЬ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ПСА-СКРИНИНГОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ. Группа контроля — пациенты, проходившие стандартное обследование при наличии симптомов.

А. Опухоль-специфическая смертность



Б. Выявление РПЖ



Частота выявляемости рака предстательной железы была выше в группе скрининга, чем в контрольной группе (4,3 % против 3,6 %, отношение рисков (OR) 1,19, $P<0,001$), однако даже при медиане наблюдения в 10 лет в отношении главной цели исследования — показателя опухоль-специфической смертности — различий между группами не было получено (0,30 против 0,31 на 1000 человеко-лет, $OR=0,96$, $P=0,5$).

Примечательно, что из 189 386 мужчин, включенных в группу скрининга, лишь 36 % согласились на проведение ПСА-анализа (для сравнения, в европейском исследовании ERSPC этот показатель достигал 59–69 %). У 11 % мужчин, сдавших тест, был выявлен повышенный уровень ПСА >3 нг/мл и взята биопсия предстательной железы. Частота отказов от ПСА-тестирования не зависела от возраста или социального статуса.

При выделении только пациентов, сдавших ПСА-тест, 10-летний показатель выявляемости РПЖ возрос до 6,2 % (или 6,24 случая на 1000 человеко-лет), в то время как среди отказавшихся выявляемость РПЖ была еще ниже, чем даже в контрольной группе (3,0 % против 3,6 %, или 3,18 против 3,80 на 1000 человеко-лет).

Еще одна особенность заключается в динамике выявляемости РПЖ. Максимальное различие заболеваемости между группами было зафиксировано в первые 18 месяцев наблюдения: 10,42 против 2,18 в контрольной группе на 1000 человеко-лет ($OR=8,25$, $P<0,001$). В последующем прослеживается обратная тенденция: снижение выявляемости РПЖ в группе скрининга (до 3,36 на 1000 человеко-лет) и умеренный рост в контрольной группе (до 4,11 на 1000 человеко-лет, $OR= -0,75$, $P<0,001$).

Отдельную группу представляют мужчины, у которых выявляется РПЖ при нормальном уровне ПСА <3 нг/мл. В среднем, ПСА-негативный РПЖ обнаруживался через 7,9 лет с момента начала наблюдения и составил 28 % от числа всех выявленных случаев заболевания.

БЕЗ ВЛИЯНИЯ НА ОПУХОЛЬ-СПЕЦИФИЧЕСКУЮ СМЕРТНОСТЬ

Главной целью в исследовании CAP было сравнение опухоль-специфической смертности в группе скрининга и стандартного обследования. Как известно, по данным исследования ERSPC было подтверждено снижение смертности в случае ПСА-скрининга ($OR=0,80$, $P=0,04$),

статуса ($P=0,22$). В пользу адекватной рандомизации в исследовании говорит отсутствие достоверных различий в общей смертности (25 459 и 28 306 смертей соответственно в группе скрининга и контрольной, $OR=0,99$, $P=0,49$).

К сожалению, авторы исследования отметили низкую пользу ПСА-скрининга в обнаружении «летального» РПЖ. Так, у значительного числа скончавшихся от РПЖ определялся «нормальный» уровень ПСА <3,0 нг/мл, реже отсутствовала биопсия предстательной железы или была верификация только доброкачественной гиперплазии. Еще одной потенциальной причиной не обнаружения «летального» РПЖ может быть использование стандартной 10-точечной биопсии предстательной железы. По современным данным, для повышения точности диагностики перед биопсией простаты целесообразно проведение мультипараметрической МРТ малого таза.

В ПОЛЬЗУ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

При интерпретации результатов исследования CAP (2001–2016 гг.) необходимо учитывать, что аналогичные исследования (ERSPC и PLCO) проводились существенно раньше — в 1993–2003 и 1993–2001 гг. соответственно. У пациентов

в 1990-х и 2010-х были заведомо разные возможности как в лекарственном, так и в хирургическом лечении. Так, только в 2005 г. появился первый препарат с доказанной эффективностью для больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы (доцетаксел), позднее появились химиотерапия II линии, новые препараты гормональной терапии с направленным воздействием (абиратерон, энзалутамид). В 2000-х широкое распространение получили малоинвазивные и роботизированные техники оперативных вмешательств. В последние годы была выделена новая группа пациентов — больные с олигометастатическим опухолевым процессом после предшествующего радикального лечения, так как выполнение сальважных методов хирургического или лучевого лечения позволяет отсрочить время начала гормональной терапии у отобранных пациентов.

Среди сильных сторон дизайна исследования отмечают четкую стандартизацию диагностического обследования в контрольной и скрининговой группе. Все мужчины, у которых в исследовании CAP был диагностирован РПЖ (при уровне ПСА < 19,9 нг/мл), были включены в протокол исследования The Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) и имели возможность получения современных стандартов лечения — опции радикальной простатэктомии, лучевой терапии или активного наблюдения. При медиане наблюдения в ProtecT 10 лет опухолево-специфическая смертность составила до 1 % и не отличалась в разных группах лечения.

Определенные успехи были достигнуты в предупреждении гипердиагностики РПЖ, в сравнении с более ранними исследованиями ERSPC и PLCO. Как и предполагалось, сокращение частоты ПСА-тестирования с трехкратного (через 1, 2 и 4 года в ERSPC и PLCO) до однократного (в CAP исследовании) способствовало увеличению возраста пациентов на момент обнаружения РПЖ, стадии заболевания и доли низкодифференцированных форм. В то же время не исключено, что повторное ПСА-тестирование (интенсивный скрининг) способствует снижению канцер-специфической смертности от РПЖ. Впервые эта гипотеза была выдвинута на основании сравнительного анализа данных из разных центров исследования ERSPC: при проведении более частого ПСА-анализа не только закономерно повышалась диагностика клинически незначимых форм РПЖ, но и снижалась смертность от заболевания. Британское исследование CAP косвенно подтвердило данную гипотезу, не обнаружив достоверного снижения опухолево-специфической смертности при однократном ПСА-скрининге, в сравнении с контрольной группой.

Возможно, 10-летний период наблюдения является слишком малым для формирования окончательных выводов о ПСА-скрининге. Больше половины летальных исходов от РПЖ было зарегистрировано в течение первых 7 лет наблюдения, когда ПСА-скрининг наиболее вероятно еще не оказал эффекта. Кумулятивный показатель летальности показал разную динамику в контрольной и группе скрининга после 12 лет наблюдения. Авторы исследования продолжают работу и планируют публикацию данных о 15-летней общей, опухолево-специфической смертности, оценке качества жизни и анализе «затраты — эффективность». В настоящий момент исследователи рекомендуют воздержаться от проведения популяционного ПСА-скрининга и взамен использовать стратегию ранней диагностики РПЖ с применением новых методов лучевой диагностики (мпМРТ), таргетной биопсии (фьюжн-биопсии), новых биомаркеров крови и, в перспективе, генетического анализа. ●

Подготовил Андрей Киричек

Хирургия рака легкого — может ли «меньше» стать «лучше»?

Принятое к использованию в США с 1 января 2018 года 8-е издание классификации опухолей TNM по предложению Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC) изменило определение категории T на следующие подгруппы: T1a (≤ 1 см), T1b (от 1 до 2 см) и T1c (от 2 до 3 см в диаметре). Это было обусловлено выявленным статистически значимым различием в общей 5-летней выживаемости больных периферическим раком легкого с сантиметровой разницей в диаметре (91 % и 86 % при опухолях T1a и T1b соответственно). В связи с этим актуальность выбора объема операции при начальной стадии рака легкого еще более возросла.

Андрей Борисович РЯБОВ

Д.м.н., руководитель торако-абдоминального отдела НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина.



Али Магомедович АМИРАЛИЕВ

Д.м.н., старший научный сотрудник отделения торакальной хирургии МНИОИ им. П. А. Герцена, филиала НМИЦ радиологии.



Олег Валентинович ПИКИН

Д.м.н., руководитель отделения торакальной хирургии МНИОИ им. П. А. Герцена, филиала НМИЦ радиологии.



ИСТОРИЯ ХОДИТ ПО КРУГУ?

«Золотым стандартом» в лечении ранних стадий НМРЛ считается лобэктомия, выполняемая открыто или торакоскопически, однако в последние годы неуклонно возрождается интерес к выполнению более экономных операций — сегментэктомий.

«Возможность выполнения сегментэктомии при раке легкого впервые описал R. J. Jensik еще в 1973 году, — поясняет д. м. н. А. Б. Рябов. — В течение последующих десятилетий тема сублобарных анатомических резекций легких в онкологии была предана забвению в связи с эпохой «сверхрадикализма» в онкохирургии. Интерес к сегментэктомиям при раке легкого возродился на рубеже XX–XXI веков. Предрасполагающим фактором этого процесса явилось постепенное увеличение доли выявляемого на ранней стадии рака легкого в результате роста разрешающей способности рентгенологической диагностики и внедрения КТ-скрининга рака легкого в ряде экономически развитых стран».

Рекомендации по приоритетности лобэктомии построены на единственном опубликованном проспективном рандомизированном исследовании, напрямую сравнившем результаты сублобарных резекций с результатами лобэктомии при НМРЛ размерами менее 3 см (T1N0). Исследование было проведено группой по изучению рака легкого (Lung Cancer Study Group) и опубликовано в 1995 году (Ann

Thorac Surg, 1995). Результаты исследования были неутешительными: увеличение частоты рецидивов в 3 раза (17,2 % vs 6,4 %) и увеличение смертности на 30 %. Следует, однако, упомянуть о недостатках данного исследования: 1) почти треть выполненных сублобарных резекций (32,8 %) по сути представляли из себя атипичную резекцию опухоли, а не анатомическую сегментэктомию, что могло стать причиной столь высокой частоты рецидивов 2) основной критерий включения пациентов в исследование — опухоли T1, однако в годы проведения исследования эта категория включала в себя опухоли диаметром до 3 см, что также могло внести существенный вклад в получение неудовлетворительных результатов.

В противоположность представленным данным, крупное исследование по типу «case-control» показало сопоставимые показатели выживаемости и частоты рецидивов при выполнении сегментэктомии или лобэктомии больным с I стадией НМРЛ (J Clin Oncol, 2014). В исследовании в соотношении 1:1 были сопоставлены по 312 больных НМРЛ I стадии, и при медиане наблюдения в 5,4 лет не было выявлено различий в 5-летней общей выживаемости (54 % vs 60 %, P = 0,258), безрецидивной выживаемости (70 % vs 71 %, P = 0,467), частоте локальных и отдаленных рецидивов (5,5 % vs 5,1 %, P = 1,00 и 14,8 % vs 11,6 %, P = 0,29 соответственно). Интересной находкой исследования является отсутствие различий в безрецидивной выживаемости среди больных с опухолями T1a (< 2 см; P = 0,585), T1b (2–3 см; P = 0,395) и даже T2a (3–5 см; P = 0,432). Другой анализ базы данных SEER (J Thorac Dis, 2017) ретроспективно сравнил результаты выполнения лобэктомии и сегментэктомии больным НМРЛ при опухолях ≤ 3 см. В анализ было включено 1156 и 17748 больных, которым была выполнена сегментэктомию или лобэктомия соответственно. При условии выполнения медиастинальной лимфодиссекции также не выявлено различий в общей (HR: 1,081 (0,937–1,248), P = 0,286) и канцер-специфической выживаемости (HR: 1,039 (0,861–1,253), P = 0,692).

Эти данные позволили возродить интерес и вновь, как и несколько десятилетий назад, вернуться к вопросу: а может быть, сегментэктомию по праву можно назвать операцией, которая «радикальна, насколько необходимо, но экономна, насколько возможно»?

БЫТЬ ИЛИ НЕ БЫТЬ?

С 1970-х годов сублобарные резекции в основном рассматривались и продолжают рассматриваться как «вынужденные» операции, т. е. в большинстве случаев им отдают предпочтение при выборе объема вмешательства у пожилых пациентов или у больных с тяжелой легочной патологией, не позволяющей выполнить лобэктомию. Но на вопрос, приемлемо ли намеренно выполнять сегментэктомию у сохраненных больных, пока, к сожалению, сложно дать однозначный ответ.

Некоторые исследования постарались ответить на этот сложный вопрос и снять

с сублобарных резекций ярлык «операций запаса». В мета-анализе исследований, в которых пациентам с ранней стадией НМРЛ и без выраженной легочной патологии целенаправленно выполнялась сублобарная резекция, а не лобэктомия, не было выявлено различий в выживаемости при сравнении сегментэктомии и лобэктомии в группе больных с периферически расположенным НМРЛ < 2 см в диаметре, а также при опухолях диаметром > 1 см с благоприятными гистологическими характеристиками, такими как опухоли с затемнением по типу матового стекла (опухоли GGO (ground-glass opacity)) и микроинвазивные аденокарциномы (Lung Cancer, 2015).

Подавляющее большинство экспертов считают оправданной сегментэктомию при размере опухоли менее 2 см. Мета-анализ Bao F. et al. (Eur J Cardiothorac Surg, 2014) также позволил четко доказать это: выполнение сегментэктомии по поводу опухоли < 2 см в диаметре не ухудшало результаты лечения по сравнению с лобэктомией.

Однако необходимо отметить, что качество вошедших в мета-анализы исследований оставляет желать лучшего: только одно исследование было рандомизированным. С другой стороны, малое количество проспективных рандомизированных исследований может быть объяснено необходимостью включения огромного числа (порядка тысячи) пациентов для проведения статистически достоверного исследования по типу «non-inferiority». В настоящее время уже проводятся два крупных проспективных рандомизированных исследования в США (CALBG 140503) и Японии (JCOG0802/WJOG4607L), которые, как надеются торакальные хирурги, внесут ясность в вопрос о роли сегментэктомии у больных с ранними стадиями НМРЛ.

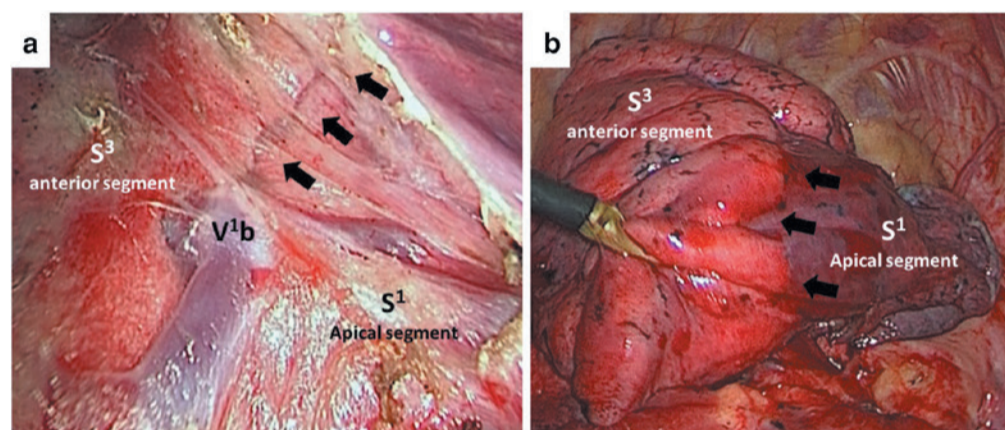
«Следует признать, что на основании данных литературы, существующих на настоящий момент, онколог не может предложить больному с диагнозом НМРЛ I стадии сублобарную резекцию как более эффективную операцию, по сравнению с лобэктомией, — отмечает к. м. н. А. М. Амირалиев. — Но это, по моему мнению, лишь вопрос времени; и если в ближайшем будущем упомянутые выше крупные проспективные американские и японские исследования докажут онкологическую целесообразность сегментэктомии, это даст зеленый свет целому ряду рандомизированных проспективных исследований, которые позволят более ясно определить преимущество сублобарных резекций в сохранении функциональных показателей. Ведь во всех ретроспективных исследованиях пациенты в группе сегментэктомии *a priori* отличались скомпрометированным коморбидным статусом и низкими показателями респираторной функции. По моему мнению, сегментэктомию показана «сохранному» пациенту с периферическим НМРЛ IA стадии с размером очага не более 20 мм при соблюдении ключевого условия разделения легочной паренхимы: возможности обеспечения отступа края резекции на расстояние не менее диаметра самого опухолевого очага».

НЕ СБИТЬСЯ С ПУТИ

Сегментэктомия по праву относят к разряду наиболее сложных анатомических резекций легких в связи с анатомической вариабельностью ангиоархитектоники и техническими трудностями при вмешательстве по поводу определенных локализаций опухоли.

«Локализация опухоли тем сложнее в плане подготовки и выполнения сегментэктомии, чем глубже в паренхиме легкого расположено образование, т.е. ближе к корневым структурам, особенно с топикой на границе соседних сегментов, — отмечает д. м. н. О. В. Пикин. — Соответственно, оптимальной локализацией можно считать субплевральное расположение очага, равноудаленное от границ соседних сегментов».

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МЕЖСЕГМЕНТАРНОГО СЛОЯ



Визуализация межсегментарного слоя возможна как при следовании по ходу межсегментарной вены, например, V1b (на рисунке а), или при селективной инфляции сегмента, например, S3 (рисунке б); в таком случае визуализируется демаркационная линия между сегментами S1 и S3. Адаптировано из Nakazawa S et al., Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2017.

Важным фактором, определяющим сложность выполнения анатомической сегментэктомии, является отсутствие четко выраженных межсегментарных границ паренхимы легкого. Так как же не сбиться с правильного «пути» и соблюсти границу межсегментарных слоев? Одним из методов является инфляционно-дефляционный. «Первоначально хирург на фоне коллапса легкого пересекает сегментарный бронх, после чего легкое повторно раздувалось, что позволяло определить границу резецируемого коллабированного сегмента с соседними сегментами, — поясняет к. м. н. А. М. Амиралиев. — Однако это значительно уменьшало свободное рабочее пространство, особенно при выполнении торакоскопической резекции, в связи с чем стала более популярной инвертированная методика, когда пересечение паренхимы легкого проводят по границе раздутого резецируемого сегмента и коллабированного легкого. Раздуваемый сегмент приобретает более светлую розовую окраску по сравнению с окружающей легочной тканью. При этом определяется четкая граница между сегментами легкого, ориентируясь по которой острым путем или сшивающим аппаратом производится пересечение легочной ткани. Следует, однако, сказать, что применение такой методики может быть затруднено у больных с выраженной эмфиземой или в случае недостаточного коллабирования легкого».

Также популярна методика, при которой после выделения сегментарного бронха вокруг него лигатурой формируют самозатягивающуюся петлю и затягивают ее на фоне вентиляции легкого, что позволяет оставить резецируемый сегмент раздутым на фоне дефляции воздуха из легкого.

Помимо техник, подразумевающих под собой разграничение сегментов с помощью вентиля-

ции, в последнее время набирают популярность методики, основанные на применении флуоресцентного красителя индоцианина зеленого (ICG). Линия демаркации при использовании ICG становится видна в инфракрасном свечении. Конечно же, при интрабронхиальном введении есть вероятность неравномерного распределения красителя по субсегментарным бронхам, а при внутривенном контрастировании доступный для визуализации временной промежуток относительно короткий.

«В торакальном отделении МНИОИ им. П. А. Герцена применяли различные методики определения межсегментарных границ, как инфляционно-дефляционные, так и с использованием красителей, — отмечает д. м. н. О. В. Пикин. —

соответствует основной задаче сублобарной анатомической резекции, — считает к. м. н. А. М. Амиралиев. — Наиболее ярко эта логика проявляется при полисегментарных резекциях, таких как удаление базальных сегментов с сохранением одного лишь сегмента S6, остающегося от нижней доли; применение сшивающего аппарата в таком случае существенно сокращает объем сегмента и представляется парадоксальным».

Основным аргументом в пользу выбора степлерного способа разделения легочной паренхимы является профилактика длительной негерметичности легочной ткани. Сторонники «острого» способа в качестве контраргумента утверждают, что при грамотном предоперационном планировании и скрупулезном интраоперационном соблюдении межсегментарных границ, используя для ориентира направление межсегментарных вен, проблему негерметичности легочной ткани несложно предотвратить.

«По моему мнению, оптимальной является комбинация методов: преимущественное использование биполярной коагуляции и ультразвукового скальпеля; применение степлера оправдано при высоком риске негерметичности у больных с ХОБЛ и эмфиземой», — подводит итог к. м. н. А. М. Амиралиев.

ОПЕРАЦИЯ КАК ЕДИНСТВЕННЫЙ ВАРИАНТ

Возрастание актуальности проблемы лечения больных с ранними формами НМРЛ породило волну энтузиазма в отношении других, нехирургических методов лечения, таких как стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) и методы абляции. Сторонники неинвазивных методов лечения в качестве основных преимуществ указывают отсутствие рисков,

связанных с хирургическим вмешательством, а также потенциально эквивалентные показатели отдаленной выживаемости, что в первую очередь представляется актуальным у пожилых пациентов с выраженной патологией сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Однако говорить о полном отсутствии рисков, связанных с лечением, было бы неправильно, поскольку лучевые повреждения легких различной степени тяжести также могут в определенной степени негативно повлиять на функциональный статус пациента. С другой стороны, стремление улучшить общую выживаемость у больных с I стадией НМРЛ, когда примерно у трети пациентов могут быть выявлены occultные микрометастазы в лимфоузлах, обязывает проводить полноценную патоморфологическую оценку степени распространенности заболевания, что возможно только при хирургическом лечении. К тому же, в современную эру получение образца ткани позволяет персонализировано подобрать наиболее оптимальный и эффективный вариант системной терапии, если такой требуется.

«Несомненно, существование альтернативы — это всегда хорошо, — рассуждает д. м. н. А. Б. Рябов. — Складывающиеся в этой ситуации «конкурентные» взаимоотношения радиотерапевтов и торакальных хирургов должны стимулировать развитие обоих направлений. Главное, на мой взгляд, что в результате этот процесс должен принести пользу нашим пациентам. Кроме того, существует группа больных с ранней стадией НМРЛ, которым, к сожалению, противопоказано оперативное вмешательство; в настоящее время они и составляют основной контингент для проведения стереотаксической радиохирургии».

Список литературы находится в редакции

По нашему мнению, предпочтительной является методика введения воздуха или газовой смеси в дистальную культю бронха удаляемого сегмента. Коллективом торакального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена запатентовано изобретение способа определения межсегментарной границы с применением катетера Фолея, манжета которого обеспечивает эффективную и прецизионную аэрацию подлежащего удалению сегмента с возможностью оптимального подбора размера катетера в соответствии с диаметром бронха, даже в случае его раннего деления и необходимости инфляции через просвет субсегментарных бронхов».

Интересным представляется вопрос о выборе метода рассечения паренхимы легкого. Данные литературы неоднозначны: в некоторых исследованиях не было выявлено какой-либо зависимости частоты послеоперационных осложнений от метода пересечения паренхимы легкого. В других экспериментальных исследованиях было высказано предположение, что пересечение ткани легкого с помощью степлера компретирует полное расправление остающихся легочных сегментов (Eur J Cardiothorac Surg, 2011). При этом в литературе нет публикаций, четко продемонстрировавших статистически достоверное преимущество того или иного метода разделения легочной паренхимы. Тем не менее, существуют определенные тенденции и мнения экспертов в торакальной хирургии. Так, родоначальники этих операций (R. Belsey, E. D. Churchill) и ряд их последователей и приверженцев классического метода сегментэктомии (H. Nomori, N. Tsubota) пропагандируют острый способ разделения межсегментарных границ при помощи ножниц и электрокоагуляции.

«На мой взгляд, их позиция логично аргументирована: острое разделение позволяет сохранить объем остающихся сегментов, что всецело

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

**IV ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ**

БЕЛЫЕ НОЧИ

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

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

- Курс мультимодальной визуализации молочной железы

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

WWW.FORUM-ONCO.RU

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

Российская концепция поддерживающей терапии

Антон Владимирович СНЕГОВОЙ

Д.м.н., заведующий отделением амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, председатель правления RASSC.



Десять лет назад MASCC (Международная ассоциация по поддерживающей терапии в онкологии) впервые официально использовала термин «поддерживающая терапия». Сегодня поддерживающая терапия — интенсивно развивающаяся дисциплина на стыке онкологии и многих других специальностей. Мы побеседовали с Антоном Владимировичем Снеговым, председателем правления Общества специалистов по поддерживающей терапии в онкологии (RASSC), об истории создания данной дисциплины, ее современном состоянии и перспективах развития — в частности, о создании клуба молодых ученых RASSC.

— В чем отличие поддерживающей терапии от паллиативной? Еще совсем недавно эти понятия никто не разделял.

— Сегодня мы считаем, что основная задача паллиативной помощи — коррекция симптомов заболевания тогда, когда все возможности лечения уже исчерпаны. Речь идет об улучшении качества «оставшейся» жизни. Это оценка и надлежащая коррекция болевого синдрома, устранение физиологических нарушений, психосоциальная и духовная поддержка пациентов и их родных. Поддерживающая терапия (supportive care) имеет другие цели: это профилактика и коррекция нежелательных явлений в процессе лечения, что в конечном счете повышает качество и эффективность самого лечения, а следовательно, и выживаемость онкологических пациентов.

Кроме того, существует разделение понятий «поддерживающая терапия» и «поддерживающее лечение». Если мы говорим о коррекции осложнений или устранении нежелательных симптомов заболевания, то подразумевается поддерживающая терапия с использованием как фармакологических, так и нефармакологических методов. Поддерживающее лечение (maintenance therapy) — это снижение интенсивности лечения с целью сохранения достигнутого противоопухолевого эффекта и профилактики прогрессирования заболевания.

— Почему проблема поддерживающей терапии в мире так актуальна?

— Во-первых, во всем мире, в том числе и у нас, значительно увеличивается число онкологических пациентов старшей возрастной группы. Например, по данным на конец 2015 г. на учете в онкологических учреждениях нашей страны

состояли около 3,4 млн человек. Больше трети этих людей старше трудоспособного возраста. Проблема в том, что есть доказанная взаимосвязь между возрастом и осложнениями противоопухолевого лечения. Так, в 2007 г. Human B. Muss et al. проанализировали количество осложнений, которые возникали на фоне адъювантной химиотерапии по поводу рака молочной железы, у пациентов двух возрастных групп: моложе 50 лет и старше 50 лет. Следует отметить, что выбор в пользу группы адъювантного лечения неслучаен. Он позволяет исключить влияние тяжести самого онкологического процесса на развитие нежелательных явлений. Результаты несложно предсказать: осложнения у пациентов старшей возрастной группы развивались чаще. В частности, лейкопения наблюдалась в 34 % случаев против 16 %, нейтропения — в 18 % против 8 %, тошнота и рвота — в 14 % против 10 %. Кроме того, в 2011 г. A. Hurria et al. показали, что статус ECOG и индекс Карновского, на которые мы привыкли ориентироваться, чтобы оценить вероятность развития осложнений, не имеют прогностической значимости у пациентов старшего возраста. Это, вероятно, можно объяснить большей частотой сопутствующих патологий у таких пациентов. Согласно данным исследования E. Kulakova et al. (2014), которое включало более 130 тыс. пациентов, количество сопутствующих заболеваний оказывает непосредственное влияние на смертность в результате инфекционных осложнений.

Единственной работой по оценке коморбидности в популяции российских пациентов является работа А. Л. Верткина и соавт. (2012). Они проанализировали материал более 3 тыс. патологоанатомических исследований и пришли к выводу, что у больных с соматическими заболеваниями, которые поступили в стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания, частота коморбидности составляет 94,2 %, а средний возраст — примерно 67,8 года. Это дает нам основание полагать, что в нашей стране пациенты в возрасте старше 65 лет будут страдать от большего количества осложнений противоопухолевого лечения и в большей степени нуждаются в поддерживающей терапии. Но увеличение числа возрастных пациентов — не единственный тренд, с которым мы работаем.

— Какие еще есть тенденции?

— Изменение самого характера осложнений на фоне противоопухолевого лечения. Это связано с тем, что появляется все больше таргетных или иммуноонкологических препаратов, которые в большинстве своем дают не острые нежелательные реакции, а отсроченные. Кроме того, их спектр и тяжесть требуют обязательных консультаций с врачами других специальностей. Поэтому зачастую онкологи не готовы работать с осложнениями. Это про-

блема, которую нам только предстоит внимательно изучать и учиться с ней справляться.

— Расскажите, пожалуйста, об истории развития поддерживающей терапии.

— В 2008 г. MASCC впервые официально использовала термин «поддерживающая терапия», а уже в следующем году впервые в России при поддержке академика РАН М. И. Давыдова мы совместно с Евразийской федерацией по онкологии (EAFО) организовали семинар по поддерживающей терапии в онкологии. С 2010 по 2012 гг. нами были проведены три успешные школы по поддерживающей терапии, а в 2013 г. создана рабочая группа в рамках Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). В 2013 г. совместно с проф. В. Б. Ларионовой, с. н. с. И. Б. Кононенко и др. были разработаны 11 первых в России клинических рекомендаций по поддерживающей терапии на основе нашего собственного опыта и опыта европейских коллег. К 2015 г. были созданы еще 8 новых разделов, а в 2017 г., уже в рамках профессионального общества специалистов по поддерживающей терапии в онкологии (RASSC), мы создали 25 современных протоколов клинических рекомендаций по поддерживающей терапии, которые впервые в России были представлены в виде алгоритмов, позволяющих врачу быстро определить тактику, необходимую для коррекции развившихся осложнений.

В своих рекомендациях мы затронули темы, новые не только для нашей страны, но и для мировой онкологии. Мы разработали рекомендации по лечению гепатотоксичности, органной недостаточности, ладонно-подошвенного синдрома и ладонно-подошвенной кожной реакции, оценке синдрома слабости и качества жизни. Но одно дело — разработать и написать клинические рекомендации, а другое — объяснить и научить, как адекватно ими пользоваться.

— Вы говорите, наверное, про школы по поддерживающей терапии?

— Да, именно о них. Основная цель наших школ — внедрение современных научных данных и практических рекомендаций в клиническую практику. За последние годы мы с моими коллегами, в частности, В. Б. Ларионовой и И. Б. Кононенко, смогли протестировать 14 онкологических учреждений в разных городах России. Более 480 врачей отвечали на самые разные вопросы по поддерживающей терапии, связанные с практическими аспектами применения тех или иных препаратов. До начала школы многие наши коллеги не могли сделать правильный выбор в пользу той или иной тактики лечения.

Например, что касается профилактики тошноты и рвоты, только 3 % врачей выбрали верную тактику. На вопросы по колониестимулирующим факторам 6 % опрошенных онкологов дали правильные ответы. За время

работы школы нам удалось повысить уровень знаний практически на четверть, что, по моему мнению, является весьма неплохим результатом.

— А есть способы, кроме школ и конференций, сделать информацию по поддерживающей терапии еще более доступной?

— Да, конечно, есть. Например, все протоколы клинических рекомендаций по поддерживающей терапии выложены в свободном доступе на сайте RASSC. Кроме того, мы попытались создать алгоритмы персонализированных подходов в поддерживающей терапии. Речь идет об онлайн-калькуляторах, которые позволяют рассчитать доступные опции для коррекции анемии, определить целесообразность назначения колониестимулирующих факторов или остеомодифицирующих агентов. Они также доступны на сайте RASSC в разделе наших рекомендаций. Кроме того, мы продолжаем проводить школы в рамках дискуссионного клуба своего общества.

— Какие планы у RASSC на будущий год?

— Сейчас мы работаем, в частности, над тем, чтобы структурировать наши знания о нежелательных явлениях. Следует понимать, что поддерживающая терапия — это мультидисциплинарный раздел, который требует работы врачей очень многих специальностей. В результате пациент с клинически незначимыми симптомами, упущенными из виду врачом, может получить спектр различных реакций, которые могут значительно повлиять на объем лечения.

В текущем году мы также планируем плотно работать на конференциях и школах. Кроме того, мы недавно создали клуб молодых ученых RASSC под руководством д. м. н. К. С. Титова, а председателем клуба стал молодой и перспективный ученый А. Казаков. В рамках этого клуба студенты старших курсов, ординаторы и аспиранты готовят презентации, описывают клинические случаи, которые разбирают вместе со своими наставниками и приглашенными экспертами. Мы надеемся, что так мы сможем подготовить специалистов, которые владеют современными знаниями в области поддерживающей терапии. Лучшие работы клуба будут представлены на II Международном симпозиуме «Поддерживающая терапия в онкологии: от теории к практике» в Екатеринбурге, который состоится 12 октября 2018 г.

Мы активно приглашаем всех желающих посетить симпозиум, а наших младших коллег — принять участие в работе клуба молодых ученых. Всю необходимую информацию и контакты можно найти на сайте www.RASSC.org. Мы вас ждем! ●

Подготовила **София Меньшикова**

Онкология Сегодня

№ 2 (27) 2018

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

РЕДАКЦИЯ

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

Ответственный секретарь:

Ширабокова Ю.Ю.
Корректор: Болдырева Ю.Г.
Дизайн и верстка: Степанова Е.В.
Директор ИД «АБВ-пресс»: Наумов Л.М.
Директор по рекламе: Петренко К.Ю.
petrenko@abvpress.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

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

ПЕЧАТЬ

Типография ООО «Юнион Принт»

Заказ 180832.

Тираж 5000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013. Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.