

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

16 (313) 2017



DIAGNOSTICS
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА ТОМ № 1 и онкотерапия

- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства
- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

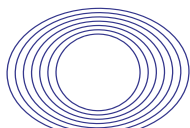
14-16 НОЯБРЯ 2017

XXI

**РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС**

МОСКВА / КРОКУС ЭКСПО
WWW.ROSONCOWEB.RU

XXI ВЕК – ВЕК ИННОВАЦИЙ



ФГБУ РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



АОР
Ассоциация
Онкологов
России

Диагностика и онкотерапия. Том № 1 Медицинский алфавит № 16 (313) 2017

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфмед»
Тел.: (495) 616-48-00
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства Т.В. Синецкая

Почтовый адрес редакции:

129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор серии журналов «Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

Редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»:

В.Г. Акимкин, д.м.н., проф.
А.Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
Е.А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А.С. Ермолов, д.м.н., проф.
А.А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р.Г. Оганов, д.м.н., проф.
В.И. Покровский, д.м.н., проф.
С.А. Рабинович, д.м.н., проф.
В.Е. Синецкая, д.м.н., проф.
С.К. Терновой, д.м.н., проф.
Н.В. Шестопалов, д.м.н., проф.
С.Н. Щербо, д.м.н., проф.

Руководитель направления «Диагностика и онкотерапия»: Николайчук А.В.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы: Гершман Е.П.
medalfavit@mail.ru

Руководитель отдела продвижения, распространения и выставочной деятельности: Б.Б. Будович
medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002

Уст. тираж 12 000. Формат А4.

Цена договорная.

Подписан в печать 7 июня 2017 года.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Содержание

- 6 Палбоциклиб (Ибранса®) — новые возможности гормонотерапии люминального HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы
И. А. Королева, М. В. Копп
- 12 Современные принципы лечения рака молочной железы
А. Д. Зикиряходжаев, Е. А. Рассказова
- 17 Концепция ускоренной реабилитации в хирургическом лечении рака пищевода и желудка: постановка проблемы
М. Д. Тер-Ованесов, М. Ю. Кукош, А. С. Габоян, А. В. Левицкий, Зраибия Арбия
- 23 Ниволумаб — ингибитор рецептора программированной смерти-1: роль в лечении злокачественных опухолей
М. Д. Тер-Ованесов, М. Ю. Кукош, И. В. Пименов, Д. Л. Валкин, А. В. Левицкий
- 29 Дисплазия шейки матки в перименопаузе: особенности диагностики и терапии
И. П. Аминова, О. А. Петрова, Л. В. Посисеева
- 36 Современный взгляд на лечение локализованного рака предстательной железы у мужчин пожилого возраста
Е. В. Дарий
- 42 Возможности лучевой терапии в лечении пациентов с метастатическим поражением позвонков, вызывающим компрессию спинного мозга
С. И. Ткачев, Д. С. Романов, Е. В. Тимошкина, А. К. Валиев, А. В. Назаренко, В. В. Глебовская, О. П. Трофимова, Т. Н. Борисова, Д. И. Федосеенко, С. В. Медведев
- 46 Влияние IMRT-технологий на результаты лечения больных плоскоклеточным раком анального канала
В. В. Глебовская, С. И. Ткачев, А. В. Назаренко, А. О. Расулов, С. С. Гордеев, П. В. Булычкин, М. Ю. Федянин, А. В. Михайлова, Ю. Э. Сураева, Д. С. Романов, Ю. А. Барсуков, О. П. Трофимова, Ю. М. Тимофеев
- 54 Новые подходы к выполнению плановых онкологических операций на органах малого таза
А. Г. Тагирова, С. Е. Полюваная
- 58 Состояние рентгенорадиологической службы в России. Проект резолюции XI Съезда Российской ассоциации радиологов
Часть 1
- 62 Подписка

Contents

- 6 *Palbociclib (Ibrans®): new possibilities of hormone therapy for luminal her2-negative metastatic breast cancer*
I. A. Koroleva, M. V. Kopp
- 12 *Current principles of breast cancer treatment*
A. D. Zakiryakhodzhaev, E. A. Rasskazova
- 17 *Concept of ERAS in surgery of esophagus and gastric cancer: problem aspects*
M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, A. S. Gaboyan, A. V. Levitsky, Zraibia Arbia
- 23 *Nivolumab is inhibitor of preprogrammed death-1 receptor: the role in malignant tumours treatment*
M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, I. V. Pimenov, D. L. Valkin, A. V. Levitsky
- 29 *Cervical dysplasia in perimenopausal: features of diagnostics and therapy*
I. P. Aminodova, O. A. Petrova, L. V. Posiseeva
- 36 *Current view of treatment of localized prostate cancer in elderly men*
E. V. Dariy
- 42 *Potential of radiotherapy in treatment of patients with metastatic vertebral lesions, causing compression of spinal cord*
S. I. Tkachyov, D. S. Romanov, E. V. Timoshkina, A. K. Valiev, A. V. Nazarenko, V. V. Glebovskaya, O. P. Trofimova, T. N. Borisova, D. I. Fedoseenko, S. V. Medvedev
- 46 *Influence of IMRT-technologies on results of treatment of patients with squamous cell carcinoma of anal canal*
V. V. Glebovskaya, S. I. Tkachyov, A. V. Nazarenko, A. O. Rasulov, S. S. Gordeev, P. V. Bulychkin, M. Yu. Fedyanin, A. V. Mikhailova, Yu. A. Suraeva, D. S. Romanov, Yu. A. Barsukov, O. P. Trofimova, Yu. M. Timofeev
- 54 *New approaches to planned cancer operations on pelvic organs*
- 62 *Subscription*

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» РАН. Член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOPC

Заместитель главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГБОУ ВПО «РUDH», проф. кафедры онкологии и гематологии ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», зам. гл. врача по онкологии ГБУЗ № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Поликарпова Светлана Борисовна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Араблинский Андрей Владимирович (г. Москва), д.м.н., проф., врач высшей категории, зав. отделом лучевой диагностики МБУЗ «ГБ имени С.П. Боткина», проф. кафедры лучевой диагностики и терапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Бойко Анна Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отделения лучевой терапии ФГБУ «МНИОИ имени П.А. Герцена»

Борсуков Алексей Васильевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., рук. ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленская ГМА», зав. отделением диагностических и малоинвазивных вмешательств ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Варшавский Юрий Григорьевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики ГБОУ ДПО «РМАПО», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава России

Васильев Александр Юрьевич (г. Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой лучевой диагностики ГБОУ ВПО «ИГМСУ имени А.И. Евдокимова», заслуженный деятель науки России

Вишнякова Мария Валентиновна (г. Москва), д.м.н., рук. рентгенологического отдела, зав. кафедрой лучевой диагностики ГБУЗ МО «МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава Московской области

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач РФ, директор онкологической клиники «ЭвиМед»

Долгушин Борис Иванович (г. Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН, зам. директора НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина»

Карлова Наталья Александровна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф. научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» института высоких медицинских технологий медицинского факультета ФГБОУ ВПО «СПбГУ», заслуженный врач России

Кармазановский Григорий Григорьевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского»

Королева Ирина Альбертовна (г. Самара), д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования ЧУООВО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“»

Паньшин Георгий Александрович (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отдела лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»

Кукош Марина Юрьевна (г. Москва), к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФПКМР РUDH

Лактионов Константин Константинович (г. Москва), д.м.н., зав. отделением клинических биотехнологий ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Манзюк Людмила Валентиновна (г. Москва), д.м.н., проф. рук. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO

Поляков Андрей Павлович (г. Москва), к.м.н., научный сотрудник отд. микрохирургии ФГБУ «МНИОИ имени П.А. Герцена»

Рожкова Надежда Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов ФГБУ «МНИОИ имени П.А. Герцена», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО «РUDH»

Семглазова Татьяна Юрьевна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова», проф. кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Синицын Валентин Евгеньевич (г. Москва), д.м.н., проф., рук. центра лучевой диагностики ФГУ «Лечебно-реабилитационный центр»

Соколов Виктор Викторович (г. Москва), д.м.н., проф. онкологии, заслуженный врач России, рук. эндоскопического отделения ФГБУ «МНИОИ имени П.А. Герцена»

Терновой Сергей Константинович (г. Москва), проф., акад. РАН, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Ткачев Сергей Иванович (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отдела радиационной онкологии ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина», вице-президент РАТРО, член ESTRO, лауреат премии Правительства России

Тюляндина Александра Сергеевна (г. Москва), к.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»

Тюрин Игорь Евгеньевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО «РМАПО», гл. специалист по лучевой диагностике Минздрава России

Черемисин Владимир Максимович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., президент Санкт-Петербургского радиологического общества, зав. отделом лучевой диагностики ГБУЗ «Городская Мариинская больница», рук. курса лучевой диагностики медицинского факультета ФГБОУ ВПО «СПбГУ»

Шимановский Николай Львович (г. Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии имени акад. П.В. Сергеева ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Хохлова Светлана Викторовна (г. Москва), с.н.с. отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Editorial Board

The Editor-in-Chief

Artamonova E. V., MD, DMSci

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M. D., MD, DMSci, professor

Scientific Editor

Polikarpova C. B., MD, DMSci, professor

Arablinsky A. V., MD, DMSci, professor

Boyko A. V., MD, DMSci, professor

Borsukov A. V., MD, DMSci, professor

Varshavsky Yu. V., MD, DMSci, professor

Vasilyev A. Yu., MD, DMSci, professor, RAS corr. member

Vishnyakova M. V., MD, DMSci

Vladimirova L. Yu., MD, DMSci, professor

Gladkov O. A., MD, DMSci

Dolgushin B. I., MD, DMSci, professor, RAS corr. member

Karlova N. A., MD, DMSci, professor

Karmazanovsky G. G., MD, DMSci, professor

Koroleva I. A., MD, DMSci, professor

Panshin G. A., MD, DMSci, professor

Kukosh M. Yu., MD, PhD

Laktionov K. K., MD, DMSci

Manzyuk L. V., MD, DMSci, professor

Polyakov A. P., MD, PhD

Rozhkova N. I., MD, DMSci, professor

Semiglazova T. Yu., MD, DMSci

Sinitsyn V. E., MD, DMSci, professor

Sokolov V. V., MD, DMSci, professor

Ternovoy S. K., MD, professor, RAS academician

Tkachyov S. I., MD, DMSci, professor

Tyulyandina A. S., MD, PhD

Tyurin I. E., MD, DMSci, professor

Cheremisin V. M., MD, DMSci, professor

Shimanovskiy N. L., MD, DMSci, professor, RAS corr. member

Hohlova S. V.

IX Съезд онкологов России

14–16 июня 2017 г.

Конгресс-холл, ул. Заки Валиди, д. 2, г. Уфа,
Республика Башкортостан, Россия



AOR

Ассоциация
Онкологов
России



Российский
Онкологический
Научный
Центр им. Н. Н. Блохина



Уважаемые коллеги!

14–16 июня 2017 года в Уфе состоится IX Съезд онкологов России

Организаторы

- Ассоциация онкологов России
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина
- Министерство здравоохранения Республики Башкортостан
- Ассоциация онкологов Приволжского Федерального округа

Президент Съезда

Давыдов Михаил Иванович

Председатель Правления Ассоциации онкологов России, директор ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России, академик РАН, профессор

Научная программа

Организационные вопросы в онкологии:

- Национальная противораковая программа
- Организация онкологической помощи населению РФ
- Финансирование онкологической помощи
- Образовательные программы в онкологии
- Государственно–частное партнерство
- Канцер–регистры
- Лекарственное обеспечение
- Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь
- Добровольное медицинское страхование и программы разделения рисков
- Юридические аспекты функционирования онкологических учреждений

Профилактика, диагностика и лечение опухолей различной локализации

- Нейроонкология
- Опухоли головы и шеи
- Опухоли торакальной локализации
- Опухоли абдоминальной локализации
- Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны
- Онкопроктология
- Нейроэндокринные опухоли
- Онкоурология
- Опухоли молочной железы
- Онкогинекология
- Опухоли костей и мягких тканей
- Онкогематология
- Интенсивная терапия и реанимация
- Онкопедиатрия
- Реабилитация и паллиативная помощь
- Онкоиммунология
- Фундаментальные вопросы онкологии

Регистрационный взнос

Для членов Ассоциации онкологов России участие бесплатное.

Для остальных участников предусмотрен регистрационный взнос, сумма и способы оплаты которого указаны на сайте Съезда www.aor2017.ru

Предварительная бесплатная регистрация на сайте www.aor2017.ru обязательна для всех участников!

Участники, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение бэйджа участника, сертификата и комплекта официальных материалов Съезда (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.), а также присутствие на всех заседаниях и симпозиумах.

E-mail: accsom@aor2017.ru

Тезисы

Тезисы для публикации необходимо подать не позднее 1 марта 2017 г. через сайт www.aor2017.ru, правила оформления размещены на сайте. Публикация тезисов бесплатная. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Научный комитет Съезда оставляет за собой право отклонить поданные работы. Тезисы не редактируются.

E-mail: accsom@aor2017.ru

Размещение в гостинице

Информация о гостиницах г.Уфы после 1 февраля 2017 г. будет размещена на сайте съезда www.aor2017.ru Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Выставка

В рамках работы Съезда пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, диагностического, терапевтического и лабораторного оборудования, хирургического, инструментария, оборудования для медицинских помещений и операционных, продуктов лечебного питания и др.

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Телефон/факс: (495) 660-6004, Телефон: (495) 517-7055

E-mail: commerce@aor2017.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Организационная поддержка

ООО «Медицинское
маркетинговое агентство»

Информационная поддержка

Издательство «Династия»



www.aor2017.ru

Палбоциклиб (Ибранса®) — новые возможности гормонотерапии люминального HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы

И. А. Королева, д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Ревавиз», г. Самара

М. В. Копп, д.м.н. проф., рук. онкологического направления Медицинского университета «Ревавиз», г. Самара

ЧУООВО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“», г. Самара

Palbociclib (Ibransa®): new possibilities of hormone therapy for luminal HER2-negative metastatic breast cancer

I. A. Koroleva, M. V. Kopp

Samara Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

Резюме

Гормонотерапия является основным методом лечения эстроген-рецептор-позитивного (РЭ+) HER2-негативного метастатического рака молочной железы (мРМЖ). Циклинзависимые киназы 4 и 6 (CDK4/6) являются регуляторами перехода клеток из фазы G1 в фазу S клеточного цикла. Активность CDK4/6 увеличивается в клетках ER+ рака молочной железы. CDK4/6 являются ключевыми мишенями сигнального пути от РЭ. Палбоциклиб — первый пероральный ингибитор CDK4/6. На сегодняшний день стали доступны результаты двух крупных исследований III фазы PALOMA-2 и PALOMA-3, включающих пациентов РЭ+ HER2-негативного мРМЖ. Палбоциклиб в комбинации с летрозолом значительно увеличил выживаемость без прогрессирования (ВБП) по сравнению с летрозолом в первой линии терапии мРМЖ. Добавление палбоциклиба к фулвестрану увеличило ВБП по сравнению с фулвестраном у женщин с мРМЖ во второй линии терапии.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, гормонотерапия, летрозол, фулвестрант, палбоциклиб.

Summary

Hormonal therapy is the main treatment for estrogen receptor positive (ER+) HER2-negative metastatic breast cancer. Cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) are regulators of cell transition from G1 phase to S phase of the cell cycle. The activity of CDK4/6 is increased in the cells of the ER+ breast cancer. CDK4/6 are key targets of signal pathways from the estrogen receptors. Palbociclib is a first-in-class oral inhibitor of CDK4/6. The article presents results of two large randomized phase III trials PALOMA-2 and PALOMA-3, including patients with ER+ HER2-negative advanced breast cancer. Palbociclib in combination with letrozole significantly improved progression-free survival (PFS) compared with letrozole alone as first-line treatment of advanced breast cancer. Adding palbociclib to fulvestrant results in longer PFS than fulvestrant alone in women with advanced breast cancer as second-line treatment.

Key words: metastatic breast cancer, hormonal therapy, letrozole, fulvestrant, palbociclib.

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из важнейших проблем современной онкологии. Заболеваемость РМЖ, к сожалению, растет. Так, если в 2005 году заболеваемость РМЖ в России составляла 297,0, то в 2015 году уже 426,4 на 100 тысяч человек [1]. В абсолютных цифрах проблема выглядит еще более впечатляюще, в 2015 году в России были выявлены 62230 новых больных РМЖ, а находились на диспансерном учете более 600 тысяч пациенток. Несмотря на улучшение ранней диагностики, у 30% пациенток болезнь выявляется в III и IV стадии. Успехи в лечении РМЖ несомненны, об этом говорит увеличение числа больных, состоящих на учете более пяти лет, в 2005 году таких больных РМЖ было 55,8%, а в 2015-м уже 59,8% [1]. Увеличение числа больных, длительно находящихся на учете,

косвенно свидетельствует не только об успехах в терапии раннего РМЖ, но и о возрастающей эффективности лекарственной терапии метастатического РМЖ. Это особенно важно, так как примерно у 20–30% больных РМЖ, которым проведено радикальное лечение, в последующем развивается прогрессирование болезни. В лекарственной терапии метастатического РМЖ (мРМЖ) нуждаются большое число пациенток. За последние 10 лет в клиническую практику вошли значительное количество новых противоопухолевых препаратов. Больные могут получить до шести и более линий лекарственной терапии.

Подходы к лечению мРМЖ в последние годы принципиально изменились. Не только врачи, но и общество в целом пришло к пониманию того, что мРМЖ является неизлечимым хроническим заболеванием. Сегод-

ня мы рассматриваем мРМЖ как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие. По данным мета-анализа 75 рандомизированных клинических исследований III фазы, опубликованных в 1998–2007 годах, медиана общей выживаемости больных мРМЖ от начала химиотерапии (ХТ) первой линии составляет 20,7 месяца, от начала гормонотерапии (ГТ) первой линии — 31,1 месяца [2], а в общей популяции только около 20% пациенток живут более пяти лет [3].

РМЖ является гетерогенным заболеванием, состоящим из нескольких молекулярно-генетических подтипов, которые различаются по прогнозу, клиническому течению и чувствительности к лекарственной терапии. В реальной клинической практике используется определение суррогатного

подтипа на основании определения уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), HER2 и Ki67. Выбор терапии основывается на клинико-патологическом (суррогатном) подтипе опухоли [4]. Наиболее частыми подтипами РМЖ являются люминальный А и люминальный В, главной характеристикой которых является положительный статус РЭ, а следовательно, гормоночувствительность опухоли. Частота РЭ-позитивного (РЭ+) РМЖ составляет 75 %, для этих больных воздействие на РЭ является высокоэффективным методом терапии [5].

Лекарственная терапия мРМЖ началась с ГТ, именно с ней были связаны первые успехи в лекарственном лечении мРМЖ. Цель ГТ — уменьшить стимулирующее влияние эстрогенов на гормоночувствительную опухоль молочной железы. Для достижения этой цели необходимо либо снизить концентрацию эстрогенов в крови пациентки, либо заблокировать РЭ в опухоли и (или) метастазах. Уже более 100 лет овариэктомия известна как самостоятельный метод лечения мРМЖ. Овариэктомия применялась для лечения мРМЖ до открытия гормональных рецепторов опухоли [6, 7]. С момента открытия РЭ стало очевидным ключевое значение овариальной супрессии для достижения лечебного эффекта у больных РЭ+ мРМЖ [8, 9].

Сейчас мы переживаем ренессанс гормонотерапии мРМЖ. Даже не ренессанс, а принципиальное изменение понимания места гормонотерапии в лечении люминальных подтипов мРМЖ, для которых возможно применение двух лекарственных методов терапии: гормонотерапии и химиотерапии. Агрессивный подход к терапии мРМЖ был основным длительный период времени, в качестве основной цели терапии наиболее часто использовались объективные ответ и выживаемость без прогрессирования (время до прогрессирования). Успехи от применения последовательных линий химиотерапии, включающих таксаны, антрациклины, винорелбин, эрибулин радовали химиотерапевтов, однако при этом мы все были вынуждены констатировать, что качество жизни больных, получающих химиотерапию,

выраженно страдает. Кроме хорошо изученных нежелательных явлений химиотерапии, таких как тошнота, рвота, нейтропения, анемия, алопеция, нейропатия, кардиотоксичность, у больных, последовательно получающих несколько линий химиотерапии, на передний план выходят слабость и утомляемость. Жизнь пациентов значительно меняется при проведении химиотерапии. Понимание того, что мРМЖ является хроническим заболеванием, привело также к пониманию важности постулата: цель проводимой терапии — прежде всего не уменьшение метастатического очага, а увеличение общей выживаемости при сохранении качества жизни.

Мета-анализ семи исследований должен был ответить на вопрос: что более эффективно, химиотерапия или гормонотерапия при РЭ+ мРМЖ. В анализ были включены данные семи исследований, 374 больных получали химиотерапию и 393 получали гормонотерапию. Частота объективных ответов была 35 % при химиотерапии и 28 % при гормонотерапии, большая частота объективных ответов при проведении химиотерапии не удивительна, но при оценке общей выживаемости не было выявлено значимого различия [10]. При выборе между химиотерапией и гормонотерапией выбор следует сделать в пользу менее токсичного метода терапии. При наличии невисцеральных метастазов РМЖ большинство онкологов предпочитают гормонотерапию именно с точки зрения меньшей токсичности лечения. Выбор в пользу химиотерапии часто делается онкологом при выявлении у пациентки висцеральных метастазов даже при гормонально зависимом мРМЖ. На вопрос об оптимальном выборе ответило исследование, которое было проведено в Новой Зеландии и Австралии. В это исследование были включены 339 больных мРМЖ в менопаузе. Все больные ранее не получали адъювантную гормонотерапию. Только у 17 % больных был подтвержден РЭ+-статус опухоли, и у 74,7 % пациенток гормональный статус опухоли был неизвестен. У 60 % больных имели место висцеральные метастазы, в том числе у 27,8 % метастазы в печень. Боль-

ные в первой линии получали один из трех вариантов терапии: АС (доксорубин + циклофосфамид), АС + тамоксифен или тамоксифен. При выявлении прогрессирования больные получали после АС тамоксифен, после тамоксифена АС, а после АС + тамоксифен — терапию по выбору врача. Эффективность химиотерапии АС и комбинации АС + тамоксифен в первой линии была выше, чем монотерапия тамоксифеном, частота общего ответа составила 44,0; 51,3 и 22,1 % соответственно. Но время до прогрессирования составило 11, 9 и 3 месяца соответственно, а выигрыша в общей выживаемости не было. Независимо от терапии первой линии общая выживаемость у больных с висцеральными метастазами была равной во всех трех группах [11]. До недавнего времени наличие висцеральных метастазов автоматически означало назначение химиотерапии. Сейчас химиотерапия при гормонозависимом мРМЖ предпочтительна только при висцеральном кризе [4]. Под висцеральным кризом понимают множественное метастатическое поражение внутренних органов с клиническими или лабораторными признаками нарушения их функций, создающее угрозу жизни пациента и требующее быстрого достижения противоопухолевого эффекта. При отсутствии висцерального криза можно провести последовательно несколько линий гормонотерапии. Лишь при неэффективности трех последовательных линий гормонотерапии целесообразен переход на химиотерапию.

Сегодня для гормонотерапии применяются селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (тамоксифен, торемифен), антагонисты рецепторов эстрогенов (фулвестрант), нестероидные ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол), стероидные ингибиторы ароматазы (эксеместан), комбинация эксеместана и эверолимуса и прогестагены, а также аналоги ГРГ (гозерелин, бусерелин, лейпрорелин) для подавления функции яичников. Независимо от варианта гормонотерапии среднее время до прогрессирования в первой линии гормонотерапии составляет около 12 месяцев, а медиана общей выживаемости, по данным мета-анализа,

составляет 31,1 месяца [2]. В связи с этим в настоящее время проводятся исследования, определяющие оптимальную последовательность линий гормонотерапии. Другой стороной этой проблемы является поиск преодоления гормонорезистентности ЭР+ РМЖ. В настоящее время сформулировано понятие резистентности к гормонотерапии при мРМЖ. Первичная гормонорезистентность: прогрессирование в течение первых двух лет адъювантной ГТ или прогрессирование в течение первых шести месяцев любой линии ГТ мРМЖ. Вторичная гормонорезистентность: прогрессирование в течение следующих (после первых двух) лет адъювантной ГТ или в срок до одного года после ее окончания или после шести месяцев от начала любой линии ГТ мРМЖ. Преодоление гормонорезистентности, достижение максимальной выживаемости без прогрессирования (ВБП) прежде всего в первой и второй линиях гормонотерапии — это реальный путь к увеличению общей выживаемости при сохранении качества жизни у больных люминальным мРМЖ. Применение двойной блокады сигнального пути — это новая возможность увеличения эффективности гормонотерапии. Так, комбинация анастрозола и фулвестранта в первой линии у больных РЭ+ мРМЖ без предшествующей гормонотерапии (в основном *de novo*) позволила увеличить ВБП до 15,0 месяца [12].

В 2016 году в Российской Федерации зарегистрирован палбоциклиб (Ибранса®) — новый препарат, позволяющий провести двойную блокаду при гормонотерапии ЭР+ мРМЖ.

Как мы помним, одним из важнейших свойств злокачественной опухоли является неконтролируемый рост. Потеря контроля над клеточным циклом является важнейшим свойством опухолевой клетки. Циклин-зависимые киназы и регуляторные протеины циклины играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла. В опухолевых клетках нарушается ингибирующий эффект над взаимодействием циклинзависимых киназ и циклинов, что ведет к активации циклиновых комплексов и усиленной пролиферации. Циклинзависимые

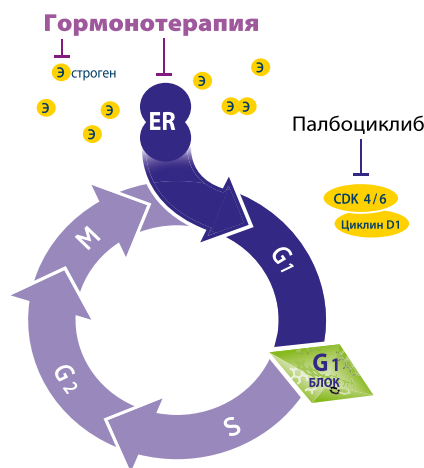


Рисунок 1. Механизм действия палбоциклиба.

ые киназы являются новой мишенью в противоопухолевой терапии. Гиперактивация циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) влечет за собой потерю контроля над пролиферацией.

Палбоциклиб является первым обратимым пероральным ингибитором CDK4/6 (рис. 1). CDK4/6 являются регуляторами перехода клетки из фазы G1 в S-фазу клеточного цикла за счет фосфорилирования белка-контролера Rb. Белок ретинобластомы Rb в фосфорилированном состоянии освобождает ранее блокированный фактор транскрипции E2F, который запускает транскрипцию генов и последующий синтез белков, необходимых для клеточного деления. CDK 4/6, активность которых часто возрастает при РЭ+ РМЖ, являются ключевыми мишенями сигнального пути от РЭ (рис. 2). На этапе предклинических исследований на клеточных линиях рака молочной железы палбоциклиб значительно снижал фосфорилирование белка Rb и вызвал «арест» опухолевых клеток в фазе G1 [13]. Палбоциклиб продемонстрировал синергизм с тамоксифеном [14].

В рамках первой фазы была изучена комбинация палбоциклиба и летрозолола, определена доза палбоциклиба, и изучен профиль токсичности. Летрозол назначался в обычной дозировке 2,5 мг внутрь ежедневно непрерывно. Палбоциклиб назначался 125 мг внутрь ежедневно в течение трех недель, затем одна неделя перерыва, затем возобновление приема. Не отмечено фармакокинетических

взаимодействий двух препаратов. Основными побочными эффектами были нейтропения и слабость.

В рандомизированном исследовании II фазы (исследование PALOMA-1) были оценены эффективность и токсичность комбинации палбоциклиба летрозолола у больных ранее нелеченным местнораспространенным неоперабельным или метастатическим РМЖ с наличием экспрессии РЭ и отсутствием гиперэкспрессии HER2 [15]. Основным критерием эффективности было время до прогрессирования. Вторичными критериями были частота объективного ответа и его продолжительность, общая выживаемость и токсичность.

В исследование были включены 165 больных: 84 получали летрозол и палбоциклиб и 81 только летрозол. По своим демографическим и клиническим характеристикам больные в обеих группах существенно не различались. При медиане наблюдения 29,6 месяца 19 (23 %) и 8 (10 %) больных продолжали получать лечение комбинацией или только летрозолом соответственно. Медиана времени до прогрессирования в группе палбоциклиба и летрозолола составила 20,2 месяца и в группе летрозолола — 10,2 месяца (отношение рисков [OR] = 0,48; $p = 0,0004$). Преимущество комбинации отмечалось во всех анализируемых подгруппах больных. Частота объективного эффекта составила 36 % для комбинации и 27 % для летрозолола ($p = 0,13$). Медиана продолжительности эффекта была значительно длиннее у больных, получавших комбинацию (20,3 месяца), по сравнению с группой летрозолола (11,1 месяца). Медиана продолжительности жизни составила 37,5 и 33,3 месяца соответственно ($OR = 0,81$; $p = 0,42$).

У больных, получавших палбоциклиб, основными проявлениями токсичности были нейтропения и слабость, при этом не зарегистрировано ни одного случая фебрильной нейтропении. Чаше, чем в группе летрозолола, наблюдались анемия, тошнота, артралгия и алоpecia. Временное прекращение терапии потребовалось 27 больным, получавшим комбинацию, и только 3 больным из группы летрозолола, прекращение лечения вследствие токсичности — 11 (13 %) и 2 (2 %)

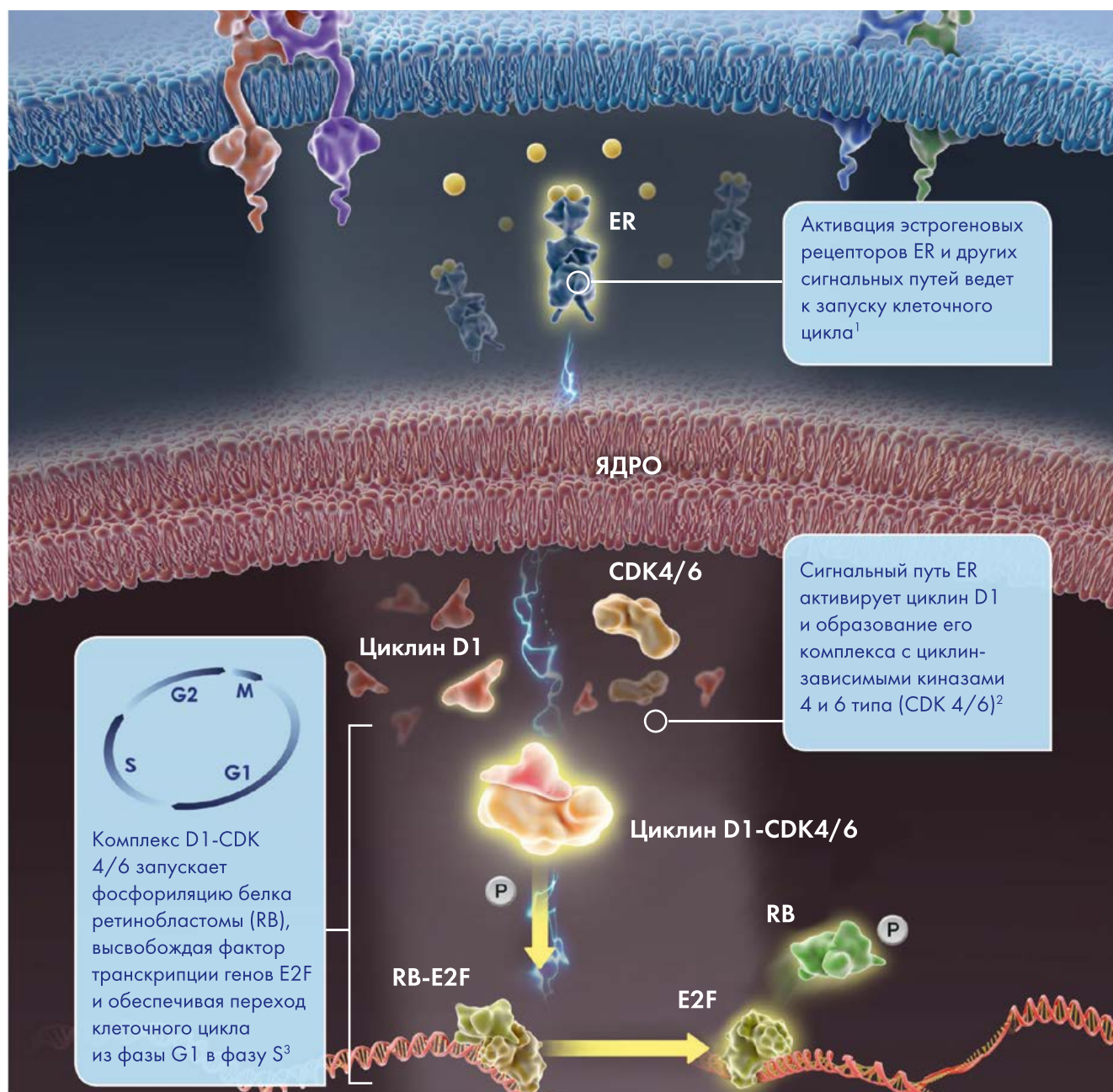


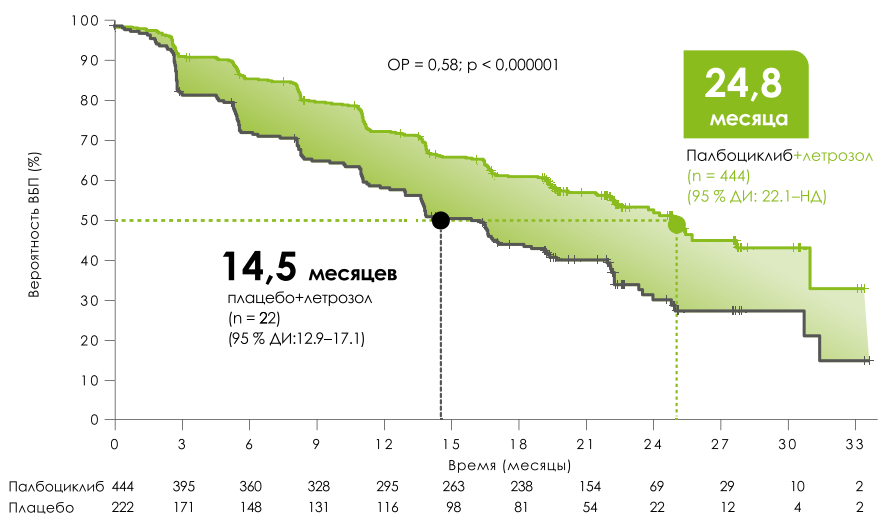
Рисунок 2. Ключевые мишени сигнального пути от РЭ.

большим соответственно. Авторы сделали вывод о том, что токсичность была управляемой и не носила угрожающего характера [15]. Результаты исследования PALOMA-1 продемонстрировали, что добавление палбоциклиба к гормонотерапии первой линии летрозолом достоверно и существенно увеличило время до прогрессирования у больных РЭ+, HER2-отрицательным местнораспространенным или метастатическим РМЖ. С учетом числа включенных больных сравнить общую выживаемость в группах было невозможно, но проведенный анализ

свидетельствует о тенденции к увеличению продолжительности жизни при добавлении палбоциклиба. В исследовании была сделана попытка провести селекцию больных на основании наличия амплификации циклина D1 и отсутствия его ингибитора p16. Однако полученные результаты не подтверждают целесообразность их использования для селекции больных для терапии ингибитором CDK4/6 палбоциклибом. Наличие рецепторов эстрогенов в опухоли является наилучшим селективным фактором для назначения палбоци-

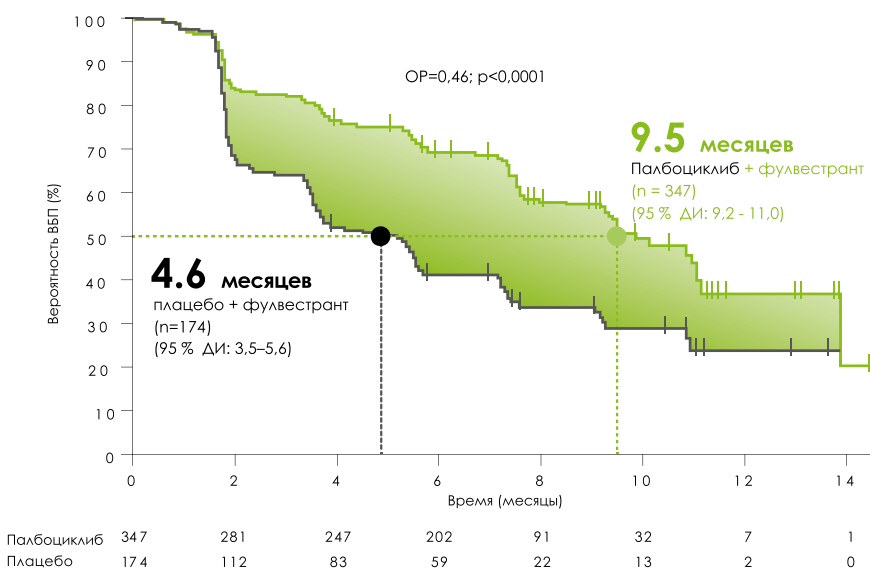
клиба в комбинации с гормональными препаратами. На основании исследования PALOMA-1 в феврале 2015 года Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило комбинацию палбоциклиба и летрозолола в качестве варианта первой линии терапии РЭ+ мРМЖ. Исследование PALOMA-1 послужило основанием для проведения двух рандомизированных исследований III фазы.

Результаты исследования III фазы PALOMA-2 (n = 666) подтвердили высокую эффективность комбинацию



По материалам Finn et al. 2016. OR = отношение рисков; ДИ = доверительный интервал; НД = не достигнуто.

Рисунок 3. Анализ медианы выживаемости без прогрессирования в исследовании PALOMA 2.



По материалам Cristofanilli et al. 2016. OR = отношение рисков; ДИ = доверительный интервал.

Рисунок 4. Анализ медианы выживаемости без прогрессирования в исследовании PALOMA 3

летрозола с палбоциклибом по сравнению с комбинацией летрозола и плацебо (рис. 3). Существенным является то, что у половины пациентов имелись висцеральные метастазы. Контроль болезни в группе летрозола и палбоциклиба составил 85% по сравнению с 70% в группе летрозол + плацебо ($p < 0,0001$). Комбинация летрозола и палбоциклиба позволила увеличить ВБП более чем на 10 месяцев: 24,8 месяца в группе летрозола и палбоциклиба против 14,5 месяца в группе летрозола и плацебо ($OR = 0,58$; $p < 0,0001$). Был проведен заранее запланированный подгрупповой анализ,

и новая комбинация продемонстрировала преимущество во всех подгруппах [16].

В исследовании PALOMA-3 компаньоном для палбоциклиба был выбран фулвестрант в дозе 500 мг как один из самых активных препаратов при МРМЖ. В рандомизированное двойное слепое исследование III фазы PALOMA-3 была включена 521 пациентка с РЭ+ HER2-отрицательным МРМЖ, у которых прогрессирование наступило на фоне или ранее 12 месяцев после завершения адъювантной гормонотерапии или на фоне первой линии гормонотерапии МРМЖ, то есть

комбинация изучалась и в первой, и во второй линиях гормонотерапии [17]. Больные в постменопаузе должны были иметь прогрессирование на фоне ингибиторов ароматазы. Больным в перименопаузе назначался также гозерелин. Очень важным является то, что у 60% больных в исследовании имели место висцеральные метастазы, и у 39% больных в группе фулвестрант + палбоциклиб и 36% в группе фулвестрант + плацебо было более трех зон метастазирования. Больные получали фулвестрант 500 мг + плацебо или фулвестрант + палбоциклиб. Фулвестрант назначался в стандартном режиме: 500 мг внутримышечно в 1-й, 15-й, 29-й дни, затем ежемесячно. Палбоциклиб назначался в режиме: 125 мг в сутки внутрь три недели, затем одна неделя перерыв. Новая комбинация гормонотерапии показала рекордную медиану ВБП — 9,5 месяца по сравнению с монотерапией фулвестрантом — 4,6 месяца ($OR = 0,46$; $p < 0,0001$). Комбинация фулвестранта и палбоциклиба оказалась в два раза более эффективной и в подгруппе больных в первой линии и терапии, и во второй линии терапии. У больных, ранее не получавших лечебную гормонотерапию, ВБП составила 9,5 против 5,4 месяца; у больных, ранее получивших первую линию терапии, преимущество также сохранялось: 9,9 против 4,2 месяца (рис. 4).

Объективный ответ у больных с измеряемыми очагами, подтвержденный исследователями, составил 24,6% в группе фулвестранта и палбоциклиба против 10,9% в группе фулвестранта и плацебо. Контроль опухолевого роста в группе фулвестранта и палбоциклиба составил 80%. Нежелательные явления III и IV степени тяжести зарегистрированы у 251 (73%) из 345 пациенток группы, получающей комбинацию фулвестранта с палбоциклибом, и у 38 (22%) пациенток группы, получающей фулвестрант с плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями III или IV степени в группе, получающей комбинацию фулвестранта и палбоциклиба, были нейтропения (65%), анемия (3%) и лейкопения (28%). При этом частота фебрильной нейтропении оказалась схожей в обеих группах (1 и 1%).

Серьезные нежелательные явления IV степени (по всем причинам) были зарегистрированы у 44 из 345 пациентов (13 %) в группе, получающей фулвестрант + палбоциклиб, и у 30 из 172 (17 %) в группе, получающей фулвестрант + плацебо. Смертельных исходов, связанных с токсическим воздействием проводимого лечения, отмечено не было [18]. В исследовании PALOMA-3 для оценки качества жизни использовался опросник QLQ-C30. Режим фулвестрант и палбоциклиб продемонстрировал улучшение всех показателей качества жизни. При оценке шкалы боли различие было статистически значимым. Комбинация фулвестранта и палбоциклиба по сравнению с фулвестрантом и плацебо позволила значимо увеличить время до усиления болевого синдрома: 8,0 по сравнению с 2,8 месяца ($p < 0,001$).

Интересные данные были получены в подгрупповом анализе, результаты которого были доложены на ASCO-2016. В исследование PALOMA-3 были включены 108 больных (21 % от общего числа пациентов) в пременопаузе. Они получали комбинацию гозерелин + фулвестрант + палбоциклиб или гозерелин + фулвестрант + плацебо. У 63 % больных имели место висцеральные метастазы, 43 % больных уже получили первую линию гормонотерапии по поводу мРМЖ. В этой подгруппе пациентов с несомненно неблагоприятным прогнозом был продемонстрирован выигрыш в медиане о ВБП: 9,5 месяца в подгруппе гозерелин + фулвестрант + палбоциклиб против 5,6 месяца в подгруппе гозерелин + фулвестрант + плацебо [19].

В 2016 году палбоциклиб был внесен в рекомендации NCCN [20] и в рекомендации ASCO [21] по гормонотерапии РЭ + HER2-отрицательного мРМЖ в первой линии в сочетании с летрозолом, во второй линии — в сочетании с фулвестрантом.

Заключение

1. Комбинация палбоциклиба (Ибранса®) и летрозолом высокоэффективна в первой линии гормонотерапии РЭ + мРМЖ. Данная комбинация впервые позволила увеличить медиану ВБП до двух лет.

2. Комбинация палбоциклиба (Ибранса®) и фулвестранта продемонстрировала эффективность во второй линии гормонотерапии РЭ + мРМЖ. Данная комбинация увеличивает медиану ВБП до 9,9 месяца после предшествующей терапии.
3. Палбоциклиб позволяет увеличить число линий гормонотерапии и общую продолжительность эффективной гормонотерапии РЭ + мРМЖ.
4. Комбинации палбоциклиба (Ибранса®) и летрозолом, а также палбоциклиба (Ибранса®) и фулвестранта обладают приемлемым профилем токсичности и демонстрируют хорошую переносимость.

Список литературы

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. — 236 с.
2. Saad E., Katz A., Machado K., Buyse M. Post-progression survival (PPS) and overall survival (OS) according to treatment type in contemporary phase III trials in advanced breast cancer (ABC). SABCS2009; abstr. 5116.
3. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A. M. et al. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4891–4898.
4. Стенина М. Б., Жукова Л. Г., Королева И. А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // Злокачественные опухоли. — 2016. — № 4. Спецвыпуск 2. — С. 97–122.
5. Cleator S. J., Ahamed E., Coombes R. C., Palmieri C. A 2009 update on the treatment of patients with hormone receptor-positive breast cancer // *Clin. Breast Cancer.* — 2009/ — № 9/ — Suppl. 1. P. 6–17.
6. Ingle J. N., Krook J. E., Green S. J. et al. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1986. — № 4. — P. 178–185.
7. Veronesi U., Pizzocaro G., Rossi A. Oophorectomy for advanced carcinoma of the breast // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1975. — T. 141. — P. 569–570.
8. Conte C. C., Nemoto T., Rosner D. et al. Therapeutic oophorectomy in metastatic breast cancer // *Cancer.* — 1989. — T. 64. — P. 150–153.
9. Oriana S., Bohm S., Baeli A. et al. Clinical response and survival according to estrogen receptor levels after bilateral ovariectomy in advanced breast cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1989. T. 15. — P. 39–42.
10. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; CD002747.
11. Australian and New Zealand Breast Cancer Trial Groups, Clinical Oncological Society of Australia. A randomised trial in post-menopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination // *J. Clin. Oncol.* — 1986. — № 4. — P. 186–193.
12. Mehta R. S., Barlow W. E., Albain K. S., et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — № 367. — P. 435–444.
13. Fry D. W., Harvey P. J., Keller P. R., et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts // *Molecular Cancer Therapeutics.* 2004. — № 3. — P. 1427–1437.
14. Finn R. S., Dering J., Conklin D. et al. PD0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro // *Breast Cancer Res.* 2009. — № 11 (5). — P. 77.
15. Finn R. S., Crown J. P., Lang I., et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomized phase 2 study // *Lancet Oncology.* — 2015. — № 16. — P. 25–35.
16. Finn R. S., Martin M., Jones S. E., et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (p) with letrozole (l) compared with letrozole alone in postmenopausal women with er+/her2- advanced breast cancer (abc) // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — № 34 (suppl.; abstr 507).
17. Turner N. C., Ro J., Andre F., et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — № 373. — P. 209–219.
18. Cristofanilli M., Turner N. C., et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* — 2016. — № 17 (4). — P. 425–439.
19. Loibl S., Turner N. C., Ro J., et al. Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy — results from Paloma-3 // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — № 34 (suppl.; abstr. 524).
20. National Comprehensive Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer 2. 2016. <https://www.nccn.org>.
21. Rugo H. S., Rumble B., Macrae E. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — 34, № 25. — P. 3069–3103.

Современные принципы лечения рака молочной железы

А. Д. Зикийаходжаев, д. м. н.

Е. А. Рассказова, к. м. н.

Московский научно-исследовательский институт имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

Current principles of breast cancer treatment

A. D. Zakiryakhodzhaev, E. A. Rasskazova

The Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen — a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Moscow, Russia

Резюме

В статье представлены методы лечения рака молочной железы. А именно, хирургическое лечение, комбинированное лечение (сочетание с лучевой терапией), лекарственная терапия (химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия). Представлены сведения о реконструктивно-пластических операциях на молочной железе. Для выявления начальных стадий рака молочной железы необходимы скрининговые программы. В настоящее время скрининговый тест, приводящий к снижению смертности от РМЖ — маммография.

Ключевые слова: рак молочной железы, хирургическое лечение, комбинированное лечение, маммография.

Summary

The article presents methods of treatment of breast cancer. Namely, surgical treatment, combination treatment (combination radiation therapy), drug therapy (chemotherapy, hormone therapy, targeted therapy). Provides information about reconstructive-plastic operations on breast. To detect early stages of breast cancer requires screening program. Currently, the screening test, leading to reduced mortality from breast cancer — mammography.

Key words: breast cancer, surgical treatment, combination treatment, mammography.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин в мире и в России. В 2014 году РМЖ выявлен у 65 088 российских женщин, что составляет 21,2% в структуре заболеваемости злокачественной патологией в стране [1].

Следует отметить, что в России за последние 10 лет удельный вес I–II стадий РМЖ возрос на 10%, увеличилось число больных, выявленных при профилактических осмотрах (с 14,9 до 21,9%). Но по-прежнему наиболее часто в 70–80% случаев больные выявляют РМЖ самостоятельно.

Хирургический метод как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с лучевой терапией, химиогормонотерапией, таргетной терапией является основой составляющего лечения РМЖ.

За последние годы сделано много важных разработок в хирургическом лечении пациенток с РМЖ. При начальных стадиях РМЖ возможно выполнение органосохраняющих операций с или без реконструктивно-пластического компонента. Лечение планируют

при участии хирурга, химиотерапевта, радиолога и морфолога, что позволяет наилучшим образом сочетать локальные и системные методы терапии. Хирургическое лечение РМЖ начиналось от попыток сверхрадикального удаления молочной железы и регионарных лимфатических узлов до органосохраняющих операций. Этот путь стал возможным благодаря расширению знаний о развитии опухоли, особенностях метастазирования, эффектах дополнительного воздействия лучевой и химиогормонотерапии.

Холстед (Halsted) в 1884 году выдвинул концепцию этапного распространения опухоли от первичного очага через лимфатические коллекторы в регионарные лимфатические узлы, что позволило ему разработать методику радикальной мастэктомии (РМЭ) с удалением обеих грудных мышц и регионарных лимфатических узлов.

Холстед предложил операцию как паллиативное пособие, но уже первый опыт показал, что после такого вмешательства излечиваются до 50% больных. Так возникла и за-

тем сложилась классическая операция по Halsted-Meyer.

Принцип операции заключается в удалении молочной железы единым блоком с большой и малой грудными мышцами, подкожной жировой клетчаткой и лимфатическими узлами с клетчаткой подмышечной, подключичной и подлопаточной областей (лимфаденэктомия D3). Характер кожного разреза обусловлен локализацией опухоли. В настоящее время чаще применяют поперечный овальный разрез кожи по Чейну-Кохеру, который удобен почти при всех локализациях опухоли в молочной железе, позволяет без натяжения свободно ушить рану. Кожу отсепааровывают в медиальную сторону до середины грудины, кверху — до ключицы, латерально — до края широчайшей мышцы спины и книзу — до середины эпигастральной области, включая верхнюю треть прямой мышцы живота, или до края реберной дуги. Толщина оставляемого подкожного жирового слоя не более 0,5–1 см.

До начала 90-х годов XX века данная операция была основным видом оперативного вмешательства

при всех стадиях РМЖ. Однако выполнение РМЭ Холстеда приводит к нарушению функции верхней конечности у 60 % больных. Это способствовало развитию в середине XX века функционально-щадящих мастэктомий при РМЖ.

Модифицированная РМЭ отличается от мастэктомии Холстеда сохранением большой грудной мышцы (D. Patey, W. Dyson; 1948) или обеих грудных мышц (H. Auchincloss, 1956.; Madden J., 1965).

D. Patey (1948) описал модифицированную РМЭ, основное отличие которой в сохранении большой грудной мышцы. Давно известен факт, что кожа и подкожная клетчатка молочной железы обильно снабжены сетью лимфатических капилляров и сосудов, а в фасции большой грудной мышцы и в самих грудных мышцах лимфатические сосуды практически отсутствуют. На основании этого автор решил, что широкое иссечение кожи вокруг опухоли необходимо, а удаление большой грудной мышцы не нужно, и для удаления подмышечных верхушечных и подключичных лимфатических узлов достаточно удаления малой грудной мышцы.

РМЭ с сохранением грудных мышц (J. Madden, 1965) менее травматична, сопровождается меньшей кровопотерей, послеоперационная рана лучше заживает. Сохранение мышцы приводит к лучшим косметическому результату и функции верхней конечности. Поэтому такие операции получили название функционально-щадящих. Показанием для них являются не только начальные, но и местнораспространенные стадии заболевания. В то же время существенных отклонений в радикализме при этой операции по сравнению с другими типами нет за счет удаления молочной железы в едином блоке с клетчаткой и подмышечными, подключичными, подлопаточными лимфатическими узлами [2].

В последние годы наметились новые подходы к лечению рака молочной железы, связанные с уменьшением объема оперативного вмешательства на молочной железе

и на лимфопутях без нарушения онкологического радикализма. Отход от устоявшейся в течение десятилетий агрессивной хирургической тактики можно объяснить следующими причинами:

- увеличением числа больных с ранними стадиями рака;
- созданием эффективной комбинации оперативного вмешательства с лучевым, химиогормональным и таргетным воздействиями;
- пересмотром клинко-биологических концепций течения опухолевого процесса;
- совершенствованием инструментальной диагностики.

Радикальная резекция молочной железы является органосохраняющей операцией и предусматривает удаление сектора молочной железы вместе с опухолью, части подлежащей фасции большой грудной мышцы, а также подключичной, подмышечной, подлопаточной клетчатки с лимфатическими узлами в едином блоке. При этой операции удаляют не менее четверти или трети молочной железы, отступая 3–3,5 см от пальпируемого края опухоли. При локализации опухоли в медиальных отделах молочной железы операция может быть выполнена из двух разрезов кожи на молочной железе и в подмышечной области. Радикальную резекцию молочной железы выполняют с обязательным интраоперационным морфологическим исследованием соскобов с краев резекции молочной железы.

В мире наиболее часто используемыми вариантами органосохраняющих операций являются лампэктомия (в российском варианте секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией) и квадрантэктомия (радикальная резекция) [3].

U. Veronesi et al. (1995), анализируя результаты лечения 1 973 больных со средней продолжительностью наблюдения 82 месяца, пришли к выводу, что при размере опухоли до 2,0–2,5 см вполне возможно проведение органосохраняющего лечения. В группе больных, оперированных в объеме ради-

кальной мастэктомии по Холсте-ду, квадрантэктомии с лучевой терапией, лампэктомии с лучевой терапией и квадрантэктомии без облучения, показатели общей выживаемости не разнятся между собой, однако частота развития местных рецидивов после лампэктомии с облучением и квадрантэктомии без облучения значительно выше (8,8 %), чем после квадрантэктомии с облучением и радикальной мастэктомии (2,3 %).

Сегментарная резекция занимает промежуточное положение между квадрантэктомией и секторальной резекцией. Сегмент молочной железы удаляют до фасции большой грудной мышцы, отступив от краев опухоли не менее 10 мм. Кожа над этим участком железы также иссекается. В ходе этой операции удаляют меньший объем тканей в сравнении с квадрантэктомией и, соответственно, достигают лучших косметических результатов.

Сегментарная резекция, которая была описана K. Aspergen и соавт. (1988), является операцией выбора в большинстве скандинавских стран и Европе, в то время как лампэктомию широко используют в США, где в соответствии со стандартами NCCN обязательно проведение послеоперационной лучевой терапии.

Большинство рандомизированных исследований убедительно доказывают, что при тщательном отборе больных в группы для проведения органосохраняющего лечения показатели их выживаемости не уступают таковым в группах пациенток, перенесших радикальную мастэктомию.

В последнем мета-анализе EBCTCG, оценивающем вклад лучевой терапии в органосохраняющее лечение РМЖ, сравнивали две грандиозные группы больных: 3 673 с органосохраняющей операцией с лучевой терапией и 3 638 только с органосохраняющей операцией. Лучевая терапия не только снижала частоту местного рецидива более чем в три раза (относительный риск 0,31; $2p < 0,00001$), снижался также риск смерти от РМЖ на протяжении 15 лет (относительный риск

0,83; $2p=0,0002$). Частота местных рецидивов при 10-летнем наблюдении у больных без поражения лимфатических узлов составила 29,2% при отсутствии лучевой терапии и 10,0% при ее проведении. У больных с поражением лимфатических узлов эти показатели составили 46,5 и 13,1% соответственно. Десятилетняя смертность от РМЖ у больных без поражения лимфатических узлов составила 20,3% при отсутствии лучевой терапии и 17,4% при проведении лучевой терапии. У больных с поражением лимфатических узлов — 45,2 и 36,5% соответственно. После адъювантной лучевой терапии теоретически нельзя исключить возникновения через 10–15 лет и более индуцированных опухолей в контрлатеральной молочной железе и вторичных опухолей другой локализации.

Так, проведение лучевой терапии сопровождалось повышением частоты рака легкого в 1,61 раза ($2p=0,0007$), рака пищевода в 2,06 ($2p=0,05$), лейкозов в 1,71 ($2p=0,04$), сарком мягких тканей в 2,34 раза ($2p=0,05$). Повышением смертности от болезней сердца — в 1,27 раза ($2p=0,0001$), от тромбоэмболии легочной артерии в 1,94 ($2p=0,02$), от рака легкого в 1,78 ($2p=0,0004$), от рака пищевода в 2,40 раза ($2p=0,04$) [4].

Принципиальным в выборе пациенток для органосохраняющих операций является стадия опухолевого процесса.

Стадия РМЖ учитывает в основном количественную характеристику опухолевого процесса и его распространенность, не отражает другие весьма важные стороны заболевания: биологическую и митотическую активность опухоли, темп ее роста, гетерогенность опухолевых клеток, реактивность организма и гормонального статуса, что в конечном итоге определяет прогноз заболевания.

Органосохраняющие операции выполняют в основном при начальных стадиях РМЖ, при местнораспространенных стадиях объем удаляемых тканей молочной железы достигает субтотального или

полного удаления. Параллельно изменению в хирургии РМЖ разрабатывали и реконструктивно-пластические операции. В настоящее время преимущества одномоментной реконструкции по сравнению с отсроченной очевидны. Это меньшее число операций, достижение преимущественно отличных и хороших косметических результатов, возможность сохранения в большинстве случаев после органосохраняющих операций и подкожных мастэктомий кожи молочной железы, субмаммарной складки, сосково-ареолярного комплекса [5].

Так онкопластические резекции молочной железы в течение 30 лет стали использоваться при РМЖ, несмотря на изначальное применение для редукции молочной железы.

Потеря молочной железы вызывает серьезные последствия, нарушая эмоциональную стабильность, уверенность в себе и социальную адаптацию. Наружное протезирование не решает перечисленных проблем, поскольку экзопротез не воспринимают как часть своего тела.

Задача восстановления молочной железы входит в общую программу радикального лечения онкологических заболеваний. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы являются главным методом реабилитации пациенток.

Реконструктивные операции напрямую связаны с объемом удаляемых тканей молочной железы. После радикальных резекций выполнение реконструкции не всегда показано, а при удалении более четверти объема молочной железы возникает необходимость восстановления удаленной ткани. Чем больше объем удаляемых тканей, а также при удалении всей молочной железы (радикальная мастэктомия) необходимо полное восстановление как железистой составляющей, так и кожного покрова и сосково-ареолярного комплекса.

Одним из ранее сформулированных противопоказаний к реконструктивным операциям был

местнораспространенный РМЖ. В настоящее время многие хирурги-онкологи доказали возможность выполнения пластических операций не только при начальных стадиях рака, но и местнораспространенных формах.

Пластические операции не показаны при опухолях больших размеров и врастании в грудную стенку, при инфильтративно-отечной форме РМЖ, при отдаленных метастазах [2].

Восстановление молочной железы осуществляют с помощью искусственных тканей (эндопротез, экспандер-эндопротез) или собственных (мышечные лоскуты, кожно-мышечные лоскуты, лоскут большого сальника), а также их комбинации.

Для восстановления молочной железы после радикальных мастэктомий применимы два варианта. Первый — это растяжение кожи передней грудной стенки при помощи экспандера с последующей заменой на эндопротез. В последнее десятилетие появились экспандер-эндопротезы, которые не требуют замены экспандера, что уменьшает вероятность развития осложнений, а также включает в себя только одну операцию [6].

Второй вариант — это использование кожно-мышечных лоскутов для восстановления кожи и объема молочной железы; наиболее часто применяют кожно-мышечный лоскут на прямой мышце живота (TRAM-лоскут). Существуют пересадка свободного лоскута с микрососудистыми анастомозами, а также лоскут с одной или двумя прямыми мышцами живота. Реже используют ягодичный лоскут, торакодорзальный лоскут в самостоятельном варианте или в сочетании с эндопротезом.

В случае выполнения органосохраняющих операций, таких как радикальная или субтотальная резекция, восстановления кожи молочной железы не требуется, и необходимо восстановить только объем железистой ткани за счет мышечных аутоотрансплантатов. При этом мышечные аутоотрансплантаты — это

чаще фрагмент широчайшей мышцы спины, большая грудная мышца, реже TRAM-лоскут. При выполнении подкожных радикальных мастэктомий с учетом полного удаления железистой ткани необходимо восстановление больших объемов, для этого применяют комбинацию мышечного аутотрансплантата и силиконового эндопротеза [7].

Реконструктивно-пластические операции у больных РМЖ не удлиняют время до начала проведения адъювантной полихимиотерапии и послеоперационной лучевой терапии.

Лучевая терапия — метод локально-регионарного воздействия на опухолевый процесс.

Воздействие ионизирующего излучения на раковую опухоль в молочной железе было изучено уже на следующий год (1896) после открытия рентгеновских лучей. Наружное расположение железы позволило наблюдать за реакцией кожи и изучать изменения в опухоли и окружающих тканях после выполнения оперативных вмешательств.

В 20–30-е годы XX века, когда были созданы рентгенотерапевтические аппараты, лучевое лечение больных РМЖ начали применять уже более широко. Исторически первые попытки консервативного лечения этого заболевания были предприняты Франсуа Баклессом более 55 лет назад и заключались в лечении РМЖ I и II стадий с помощью одной лучевой терапии без хирургической операции. Однако косметические результаты лечения оставались неудовлетворительными из-за развития лучевых повреждений, связанных с использованием рентгенотерапии и радиевых источников излучения. После появления источников высоких энергий (радиоактивный Co-60, бетатроны, а затем линейные ускорители) ситуация в корне изменилась.

С уменьшением объема оперативного вмешательства (органосохраняющие операции) возрастает роль лучевой терапии как гаранта стойкости онкологических результатов. Неопределима роль лучевой терапии при лечении отдаленных метастазов РМЖ.

Химиотерапия применяется при РМЖ более половины столетия.

Рандомизированные исследования 70-х годов прошлого века убедительно продемонстрировали, что химиотерапия достоверно увеличивает продолжительность жизни больных в пременопаузе и пожилом возрасте с пораженными регионарными лимфатическими узлами.

Цель неoadъювантной химиотерапии — воздействие на опухолевую ткань для возможности выполнения органосохраняющих операций.

Адъювантная химиотерапия — профилактика отдаленного метастазирования. Применение системной химиотерапии (и гормонотерапии) базируется на ряде прогностических факторов: наличии и количестве пораженных лимфатических узлов; размере первичной опухоли (для пациентов с N0); степени дифференцировки опухоли; возрасте больной; наличии или отсутствии рецепторов к стероидным гормонам и *сerb-B2* в опухоли). В основном применяют от четырех до восьми курсов химиотерапии, применяют как монотерапию, так и полихимиотерапию, внутривенные или таблетированные препараты.

Гормонотерапия является компонентом комбинированного лечения.

Гормонотерапия эффективна в среднем у трети больных. Эффективность метода при наличии в опухоли рецепторов достигает 50–70%; если присутствуют рецепторы одного типа, эффективность снижается до 33%; приблизительно 11% рецепторотрицательных опухолей отвечают на гормональное лечение. Успехи гормонотерапии распространенного РМЖ связаны с применением препаратов системного действия, таких как антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, прогестины, а также агонист рилизинг-лютеинизирующего гормона золадекс.

Таргетная терапия направлена целенаправленно на опухолевые клетки и является перспективным методом лечения, но наиболее эффективна с химиотерапией [2].

Для увеличения продолжительности жизни необходимо выявлять ранние стадии РМЖ. Для решения данной задачи необходим скрининг:

профилактическое обследование здоровых групп населения с целью выявления заболевания на ранней стадии. Конечная цель скрининга — сократить смертность, а немедленная цель — обнаружение рака до клинического проявления.

В нашей стране долгое время акценты были направлены на лечение заболевания РМЖ. Затраты в России на лечение составляли 94%, а на профилактику — 6%, в Европе по 50% соответственно. В настоящее время необходима ранняя диагностика онкологических заболеваний.

Для повышения эффективности скрининга изучались разные инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ), термография, флюоромаммография, ксеромаммография и маммография. Термография получила распространение в 70-х годах в разных странах, но впоследствии метод был исключен из программ скрининга вследствие его низкой чувствительности. При электромаммографии (ксерорадиографии) изображение молочной железы получали на бумаге, что приводило к высокой лучевой нагрузке и низкой разрешающей способности. Это исключило его внедрение. По этим же причинам в России не была внедрена флюоромаммография.

Возможности УЗИ как скринингового метода ограничены из-за большого процента ложно-положительных заключений и ложно-отрицательных результатов при образованиях, расположенных в жировой ткани, особенно у женщин молодого возраста.

При внедрении скрининговой программы учитывают следующие требования: снижение смертности, возможные неблагоприятные последствия, стоимость и эффективность. В настоящее время скрининговый тест, приводящий к снижению смертности от РМЖ, — маммография. Впервые концепция массового рентгенологического скрининга здоровых женщин в целях обнаружения ранних форм РМЖ была предложена в 1956 году G. J. Cohen с соавт.

Многочисленные исследования показали значительный вклад маммо-

графического скрининга в снижение летальности от РМЖ для женщин в возрасте 50–69 лет на момент начала изучения: относительный риск 0,71 (ДИ = 0,57–0,89). Для женщин, включенных в исследование в возрасте 70–74 лет, показана сравнительно небольшая польза от скрининга опухолей молочных желез в плане увеличения продолжительности жизни (относительный риск 0,94; ДИ=0,60–1,46; вероятность безошибочного прогноза 95%), так как у них были проведены только два маммографических осмотра. Это связано с тем, что эффект от маммографического скрининга в пожилом возрасте не успевает реализоваться в связи со смертью женщин от других причин.

Таким образом, проведение маммографического скрининга способ-

ствует выявлению начальных стадий РМЖ, тем самым увеличивается продолжительность жизни, снижаются экономические затраты на лечение. Само лечение РМЖ является комбинированным методом, включает местное воздействие (операция с или без лучевой терапии), а также лекарственное лечение. Для достижения полноценной реабилитации и улучшения качества жизни пациентов в зависимости от показаний необходимо выполнять реконструктивно-пластические операции для восстановления молочной железы.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.— 2016.— С. 250.

2. Пак Д.А., Рассказова Е.А., Ермошкова М.В. Рак молочной железы. — М., 2010.— 160 с.
3. Семиглазов В.В., Семиглазов В.Ф., Ермошкова А.М. Диагностика и лечение минимальных форм рака молочной железы // VIII Международная ежегодная конференция. Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы. С.— Пб, 2011.— С. 144–149.
4. Пак Д.А., Рассказова Е.А. Органосохраняющее лечение рака молочной железы // М., 2012.— 191 с.
5. Оганесян К.Р. Сравнительная оценка реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук., М. 2005. 164 с.
6. Bostwick J. Endoscopic latissimus dorsi flap for partial breast reconstruction // Oper. Techniques in Plast. and Reconstr. Surg.— 1999.— 6, № 1.— С. 61–68.
7. Clough K.B., Nos C., Fitoussi A. Oncoplastic conservative surgery for breast cancer // Oper. Techn. in Plast. and Reconstr. Surg.— 1999.— 6, № 1.— С. 50–60.



Иммуноонкологический препарат Опдиво® (ниволумаб), доказавший эффективность в лечении сразу трех видов рака, стал коммерчески доступен для российских пациентов

Для российских пациентов стал коммерчески доступен иммуноонкологический препарат Опдиво® (ниволумаб). На сегодняшний день препарат уже зарегистрирован для лечения сразу трех видов злокачественных опухолей: в качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, в качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после предшествующей химиотерапии, а также в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии¹.

В 2015 году в России впервые выявлен 589 341 случай злокачественных новообразований, из которых 93 433 случая это рак легкого, меланомы кожи и рак почки. Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований составило 296 476, из которых только эти три локализации унесли 48 818 жизней. Такая высокая смертность связана как с диагностикой на поздних стадиях заболевания, так и с ограниченными возможностями существующих видов лечения для данной категории пациентов. Например, при раке легкого в 70,3% случаев диагностируются уже III–IV стадии заболевания и летальность на первом году с момента постановки диагноза составляет 50,5%².

Опдиво® (ниволумаб) — первый иммуноонкологический препарат, доказавший эффективность и зарегистрированный в России для лечения сразу трех видов злокачественных опухолей.

Иммуноонкологический препарат Опдиво® (ниволумаб) является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). PD-1-рецептор является негативным регулятором активности Т-клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей

или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2¹.

В исследованиях по всем трем зарегистрированным показаниям препарат Опдиво® (ниволумаб) продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению со стандартной терапией в отношении общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и длительности ответа на терапию при благоприятном профиле безопасности^{3–6}.

Эффективность препарата Опдиво® (ниволумаб) была подтверждена как в рамках многочисленных клинических исследований, так и в масштабной программе расширенного доступа, в которой профиль пациентов соответствует реальной клинической практике.

В России в период с 2015-го по 2016 год действовала аналогичная программа расширенного доступа к препарату Опдиво® (ниволумаб) для пациентов с немелкоклеточным раком легкого и метастатическим почечно-клеточным раком после прогрессирования на фоне стандартных режимов химиотерапии. В рамках данной программы 337 пациентов получили лечение препаратом Опдиво® (ниволумаб), предоставленным компанией «Бристол-Майерс Сквибб».

В течение последних десятилетий исследования в области иммуноонкологии представили убедительные доказательства распознавания опухоли иммунной системой и того, что можно остановить или контролировать рост опухоли на протяжении длительного времени

при помощи так называемого иммунологического надзора. В основе иммуноонкологии лежит использование препаратов, которые по механизму воздействия не являются противоопухолевыми. Эти препараты воздействуют не напрямую на опухолевые клетки, а нейтрализуют блокирующее действие опухоли на клетки иммунной системы больного. В результате организм начинает самостоятельно бороться с опухолью с помощью иммунной системы как с любой другой чужеродной клеткой.

«Бристол-Майерс Сквибб» — первооткрыватель в исследованиях и инновациях в области иммуноонкологии

В центре всего, что мы делаем в компании «Бристол-Майерс Сквибб», находится пациент. Наша концепция будущего лечения онкологических заболеваний основана на разработке трансформационных иммуноонкологических препаратов, способных увеличивать продолжительность жизни пациентов с особо тяжелыми формами рака и улучшать качество их жизни.

Беря на себя обязательства в области иммуноонкологии, мы понимаем, что кроме наших инноваций, требуется также тесное сотрудничество с ведущими экспертами в данной области, чтобы такая терапия могла на самом деле помочь множеству пациентов. Наши партнерские связи с научно-образовательными институтами, правительствами, пациентскими организациями и биотехнологическими компаниями обеспечивают достижение нашей общей цели, заключающейся в создании новых возможностей лечения и повышения стандартов клинической практики.

¹Инструкция по медицинскому применению.

²Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году под редакцией А.Д. Каприна и др.

³F. Barlesi, M. Steins, L. Horn et al. Ann Oncol (2016) 27 (suppl 6).

⁴C. Robert, G.V. Long, B.Brady, et al. N Engl J Med, 2015, 372:4, 320-330.

⁵Weber J., Minor D., D'Angelo S.P. et al. Lancet Oncol 2015; 16: 375-84.

⁶Motzer R., Escudier B., McDermott D., George S., Hammers H., Srinivas S., et al. (2015b) N Engl J Med 373: 1803-1813.



Концепция ускоренной реабилитации в хирургическом лечении рака пищевода и желудка: постановка проблемы

М. Д. Тер-Ованесов, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, зам. гл. врача по онкологии²

М. Ю. Кукош, к.м.н., доцент¹, врач радиологического отделения²

А. С. Габоян, д.м.н., проф.¹, зав. 2-м отделением онкологии²

А. В. Левицкий, к.м.н., доцент¹, зав. 5-м отделением онкологии²

Зраибиа Арбиа, аспирант¹

¹Кафедра онкологии и гематологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы

Concept of ERAS in surgery of esophagus and gastric cancer: problem aspects

M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, A. S. Gaboyan, A. V. Leviitsky, Zraibia Arbia

People's Friendship University of Russia, Municipal Clinical Hospital No 40; Moscow, Russia

Резюме

Общепризнанными преимуществами ERAS являются снижение хирургического стресса, поддержание физиологического гомеостаза, ускоренное восстановление пациентов после операции, уменьшение количества послеоперационных осложнений, снижение длительности пребывания в стационаре и стоимости лечения. Одной из важнейших инноваций в хирургии желудочно-кишечного тракта является внедрение ERAS-технологий. Обзор литературы свидетельствует о том, что на сегодняшний день из-за малого числа проспективных рандомизированных испытаний и мета-анализов убедительной доказательной базы для широкого внедрения ERAS-методик в хирургическое лечение рака желудка и пищевода нет. В то же время, важнейшим фактором продвижения концепции ускоренной реабилитации является возможность оказания высококачественной специализированной хирургической помощи большему количеству пациентов с меньшими финансовыми затратами. Таким образом, необходимо проведение масштабных клинических исследований с целью оптимизации и стандартизации ведения периоперационного периода при таких технических сложных и травматичных хирургических вмешательствах, как гастрэктомия и эзофагэктомия.

Ключевые слова: онкохирургия, фаст-трек — хирургия, ускоренная реабилитация после операции, рак желудка, рак пищевода, нутритивная поддержка.

Summary

The well recognized benefits of the concept of enhanced recovery after surgery (ERAS) are reducing of surgical stress, supporting physiologic homeostasis, fast rehabilitation after an operation, decrease of postoperative morbidity rates, length of hospital stay and cost of treatment. One of the most important innovation in the surgery of the gastrointestinal tract is implementation of ERAS techniques. The survey indicates lacks of prospective randomized trials and met-analysis. Now there is no evidence base for wide incorporation of ERAS in surgical treatment of gastric and esophageal cancer. At the same time a notable factor of its implementation is the possibility of high quality surgical treatment to a more number of patients for less money. Therefore it is necessary to prove extended clinical trials for optimization and standardization of perioperative period such technical complicated surgery as gastrectomy, esophagectomy.

Key words: cancer surgery, gastric cancer, esophagectomy, gastric surgery, enhanced recovery after surgery, ERAS, fast-track surgery, perioperative care.

Одним из достижений в практической онкологии последних лет является широкое внедрение ускоренной реабилитации после операции (enhanced recovery after surgery, ERAS) или fast-track — хирургии. Создателем и идеологом данной концепции является профессор Hengric Kehlet (Дания). В конце прошлого века в онкологии и хирургии она начала активно применяться при колоректальных лапароскопических вмешательствах [14, 15].

Общепризнанными преимуществами ERAS являются снижение хирургического стресса (ХС), поддержание физиологического гомеостаза, ускоренное восстановление

пациентов после операции [12, 14]. Базисный ERAS-протокол состоит из 21 пункта и преследует цель оптимизировать каждый аспект периоперационного периода: исключение голодания с целью сохранения нормального функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); оптимизация объема вводимой жидкости; прием углеводов в день операции; отказ от ретроградной подготовки кишечника; применение мультимодальной аналгезии без опиоидов; профилактика тошноты и рвоты; предоперационная антибиотико- и тромбопрофилактика; отказ от рутинного, необоснованного применения дренажей и зон-

дов (назогастральных и др), а также уретральных катетеров или максимально раннее их удаление; предпочтение щадящим разрезам (лапароскопия, минилапаротомный доступ, поперечные разрезы); профилактика гипотермии; ранняя активизация и выписка из стационара, а также информирование и всесторонняя психологическая поддержка пациента [12, 14, 17, 23]. На сегодняшний день единого стандартизированного ERAS-протокола нет, применяемые разными авторами протоколы довольно вариабельны в зависимости от нозологии, традиций хирургических клиник и, конечно, конкретной клинической ситуации.

Многочисленные мультицентровые рандомизированные исследования и мета-анализы демонстрируют преимущества применения ускоренной реабилитации при различных оперативных вмешательствах по поводу колоректального рака, особенно лапароскопических. Благодаря этой концепции достигаются снижение послеоперационных осложнений без возрастания частоты повторных госпитализаций, а также значительное укорочение сроков нахождения в стационаре и сокращение стоимости лечения [6, 7, 12, 19, 28, 31, 34].

На сегодняшний день накоплен определенный опыт применения ERAS-методик и в других областях абдоминальной онкохирургии, в том числе хирургии желудка и пищевода. Ряд рандомизированных исследований демонстрируют позитивные стороны отдельных элементов ускоренной реабилитации при хирургическом лечении рака желудка (РЖ) [1, 5, 9, 16, 22, 35]. Так, Chen с соавт. [5] на примере 107 пациентов показали, что ERAS-методики могут быть с успехом применены как в эндоскопической, так и в открытой хирургии желудка. Авторы отметили отсутствие разницы в длительности операции, кровопотере, а главное, в увеличении послеоперационных осложнений. При использовании ERAS-протокола отмечалось скорейшее восстановление после операции, а также лучший нутритивный статус (НС). В исследовании было установлено, что у тех пациентов, которым применялись элементы ERAS-хирургии, был более низкий показатель С-реактивного белка. При этом существенной разницы в сроках госпитализации отмечено не было в отличие от результатов Kim с соавт. [16], которые регистрировали значительное уменьшение койко-дней в стационаре после выполнения дистальных лапароскопических резекций.

Имплементация ERAS-протокола подразумевает ограничение объемов вводимых жидкостей, поскольку гиповолемия оказывает негативное влияние на результаты лечения, увеличивая риск несостоятельности анастомозов, пневмоний, послеоперационной кишечной непроходимости [4, 32].

Не менее важным элементом ERAS является периоперационная нутритивная поддержка (НП), особенно при таких нозологиях, как РЖ и рак пищевода (РП) [2].

S. Sugisawa с соавт. [27] представили результаты второй фазы японского рандомизированного исследования, включившего 121 пациента, которым выполнялась радикальная гастрэктомия по поводу РЖ. Внедрение ERAS-протокола позволило снизить частоту послеоперационных осложнений до 10,7%. Также была изучена приемлемость таких пунктов ERAS при гастрэктомии, как отказ от ретроградной подготовки кишечника, прием насыщенной углеводами жидкости в день операции и раннее (на второй день после операции) начало энтерального введения специализированных питательных смесей, максимальное укорочение сроков госпитализации, использование эпидуральной анестезии, ранняя послеоперационная активизация пациентов.

Предоперационное пероральное введение углеводсодержащих растворов (например, 15-процентного раствора глюкозы) является одним из краеугольных камней теории ускоренной реабилитации. Их введение стимулирует выработку инсулина, что исключает ночное метаболическое голодание и уменьшает степень периферической инсулинрезистентности, способствующей противостоянию ХС [20, 21]. Известно, что инсулинрезистентность — один из основных факторов ХС, которая также усугубляет катаболизм скелетной мускулатуры и приводит к потере жировой ткани [6, 20, 21, 26, 30]. Ожидаемо, что данный пункт ERAS-протокола будет способствовать снижению частоты послеоперационных осложнений, поддержанию НС и сохранению мышечной силы. Действительно, исключение голодания из периоперационного периода приводит к снижению ХС, выраженности воспалительных реакций и частоты послеоперационных осложнений, в том числе кишечной непроходимости [4, 6]. Так, T. Yamada с соавт. [35] сообщили, что индекс массы тела в пред- и послеоперационном периоде (через семь дней после операции) был выше в ERAS-группе,

где применялась «углеводная нагрузка». Системным анализом доказано, что максимально ранний возврат к нормальной диете уменьшает риск гастроинтестинальных и инфекционных осложнений, сокращает сроки нахождения в стационаре [18].

R. Makuuchi с соавт. [22] провели исследование «случай — контроль» в когорте больных РЖ, подвергшихся различным видам хирургических вмешательств: субтотальной проксимальной и дистальной резекциям желудка, а также гастрэктомиям (в том числе лапароскопическим и робот-ассистированным) с целью выявления значения периоперационной НП, предусмотренной ERAS-протоколом — прием насыщенной углеводами жидкости в день операции и раннего начала энтерального питания. Основная и контрольная группы состояли из 108 пациентов каждая. Пациенты основной группы накануне операции выпивали 500 мл насыщенной углеводами жидкости (18 г глюкозы на 100 мл) и еще 250 мл они выпивали за три часа до анестезии. Необходимо отметить, что основная и контрольная группы не совпадали по некоторым критериям. Так, лапароскопические и роботические вмешательства значительно чаще выполнялись в ERAS-группе (69,4 против 31,3%; $p < 0,001$), так же как и гастрэктомия в сочетании с D2-лимфодиссекцией ($p = 0,027$ и $0,027$ соответственно). За счет этого длительность операций была значительно выше в ERAS-группе: 289,5 вместо 245,5 минуты ($p < 0,001$). При анализе осложнений в раннем послеоперационном периоде большая частота их возникновения была отмечена в контрольной группе, однако разница была статистически недостоверна (10,7 против 18,1%; $p = 0,071$). Несостоятельность анастомоза имела место у одного пациента в основной группе и у двух в контрольной. Пневмония осложнила послеоперационный период у шести больных в контрольной группе. Послеоперационный койко-день был значительно короче в ERAS-группе (8 против 9 дней; $p < 0,001$). В отличие от основной группы, в контрольной группе семь пациентов были повторно госпитализированы в течение 30 дней после выписки из стационара.

По мнению авторов, данное исследование позволило сделать важные выводы. Так, использование ERAS-протокола в ведении больных РЖ позволяет сократить пребывание в стационаре на один день (разница статистически достоверна). Это происходит за счет скорейшего восстановления моторики ЖКТ (благодаря раннему началу энтерального питания) и снижения интенсивности и продолжительности болевого синдрома без увеличения числа послеоперационных осложнений. При этом, по мнению авторов, предоперационное введение углеводсодержащих жидкостей не улучшает НС пациентов и не позволяет сохранить их мышечную силу в послеоперационном периоде.

Таким образом, неоспоримы преимущества раннего начала энтерального питания при различных видах хирургических вмешательств. В то же время долгое время такой подход считался неприемлемым в хирургии верхних отделов ЖКТ из-за риска развития несостоятельности анастомоза вследствие стимуляции моторики и повышения внутрипросветного давления. Однако в 2012 году появились работы из Южной Кореи и Японии, в которых энтеральное питание назначалось в сроки от 3 до 5 суток после резекций желудка и гастрэктомий [35]. Также Н. Ниг с соавт. [11] опубликовали результаты рандомизированного исследования, подтвердившего возможность раннего (уже на вторые сутки) энтерального питания после гастрэктомий.

Р. Макиучи с соавт. [22] в основной группе начинали энтеральное питание на второй день после операции, в контрольной — на третий. Результаты их исследования подтвердили безопасность и эффективность раннего начала энтерального питания.

Показателен тот факт, что в настоящее время в большинстве клиник Южной Кореи и Японии такие классические постулаты ведения больных, как предоперационное голодание, ретроградная подготовка толстой кишки, начало энтерального питания только после отхождения газов, больше не применяются.

В большинстве исследований из Юго-Восточной Азии разницы в частоте послеоперационных ослож-

нений после радикальных операций по поводу РЖ в ERAS- и контрольных группах не отмечено, хотя они были невелики (не более 50 пациентов). Исключение составляет исследование Feng с соавт. [7], в котором в ERAS-группе частота осложнений была более чем в два раза ниже, чем в контрольной (28,3 и 10,2%).

Радикальные операции по поводу РП традиционно относят к хирургии «высокого риска». Выполнение эзофагэктомий и эзофагогастрэктомий по поводу РП и кардиоэзофагального рака сопряжено с высоким процентом послеоперационных осложнений (от 40 до 80), зависящим от хирургической техники и принятых в клинике оценочных критериев [10, 13, 29]. По данным Leapfrog-группы, показатель госпитальной летальности составляет 7% от общей популяции и 8,9% от когорты застрахованных пациентов [8, 33]. Средняя продолжительность пребывания в стационаре после такого рода операций составляет от 15 до 19 дней [10, 13]. Очевидно, что постоянно ведутся поиски путей улучшения результатов лечения и сокращения сроков госпитализации, а значит, снижения стоимости лечения.

В литературе имеются небольшое количество работ, посвященных имплементации ERAS в хирургическое лечение РП [2, 3, 25]. Группа нидерландских специалистов применяет ERAS в хирургическом лечении данной нозологии с 2009 года. Ими представлена работа с наибольшим числом больных, подвергшихся хирургическому лечению местнораспространенного РП с применением ERAS. Их протокол включает периоперативную НП, раннюю экстубацию (сразу после операции или по пути в палату интенсивной терапии), эффективную аналгезию (с применением эпидуральной аналгезии в первые трое суток послеоперационного периода), мониторинг НС, начало энтерального питания в день операции, раннее удаление назогастрального зонда (на вторые сутки после операции) и раннюю активизацию пациентов. В исследование был включен 181 пациент, подвергшийся резекции пищевода: в основную группу были включены 103 больных, в контрольную — 78. Влияние программы ускоренной реабилитации

на непосредственные результаты лечения оценивались по частоте послеоперационных осложнений и длительности пребывания в стационаре. Средний возраст пациентов ERAS- и контрольной групп составил 65 лет и 64 года соответственно. Показатель послеоперационных осложнений был сопоставим в обеих группах: 71% в основной, 68% — в контрольной ($p = 0,672$). При этом частота развития несостоятельности анастомоза и пневмоний была несколько выше в контрольной группе: 23 против 15% ($p = 0,142$) и 46 против 43% ($p = 0,097$). Авторы объясняют полученные результаты тем фактом, что далеко не все пациенты ERAS-группы имели 100-процентный комплаенс с пунктами протокола. Так, например, такой пункт протокола, как начало приема жидкой пищи на пятые сутки после операции, был соблюден лишь у 42%, и только 50% вернулись к привычной диете к седьмым суткам после операции. Экономический эффект нельзя расценивать как весомый: средний срок госпитализации при имплементации программы ускоренной реабилитации составил 14 дней против 15 дней при традиционном ведении больных РП ($p = 0,013$). В случае гладкого течения послеоперационного периода продолжительность нахождения в стационаре в ERAS-группе в среднем составляла 10 дней [2]. Однако в двух других исследованиях, посвященных этой же проблеме, средние сроки госпитализации при ERAS протоколах были значительно короче: 9 [25] и 7 дней [3].

В 2015 году был опубликован единственный систематический обзор, посвященный возможности применения ERAS при эзофагэктомии по поводу местнораспространенного РП [23]. Авторы включили в него девять рандомизированных исследований, проанализировав результаты лечения 1240 больных РП, разделенных на основную (ERAS; 579 пациентов) и контрольную (661 пациент) группы. Результаты всестороннего анализа подтвердили преимущества применения концепции ускоренной реабилитации при данном хирургическом вмешательстве. В ERAS-группе частота несостоятельности анастомоза составила 8,3%, а в контрольной —

12,2% (соотношение рисков 0,61; $p = 0,03$); легочные осложнения — 19,6 и 29,1% соответственно (соотношение рисков 0,52; $p = 0,001$). Меньшую частоту развития несостоятельности анастомоза авторы объясняют ограничением вводимой парентерально жидкости в рамках большинства ERAS-протоколов. Гипергидратация приводит к отеку тканей анастомоза, что значительно повышает риск развития его несостоятельности. Не менее важное значение имеет упорядоченная и более физиологичная НП. Снижение частоты легочных осложнений в ERAS группах обусловлено адекватной анальгезией, преимущественно эпидуральной, ранней экстубацией и активизацией пациентов (с применением лечебной физкультуры). Применение ускоренной реабилитации позволило сократить средний койко-день на 2,8 ($p < 0,001$). При этом важно отметить, что не было существенных различий между группами в показателях летальности и повторных госпитализаций. Авторы не ставили задачу оценки влияния ERAS на стоимость лечения в столь затратной области хирургии: по их мнению, это может стать предметом будущих исследований [23].

Авторы систематического обзора особо подчеркивают, что именно рандомизированные исследования продемонстрировали преимущества fast-track при хирургическом лечении РП. При этом они констатировали значительную вариабельность в дизайне ERAS-протоколов испытаний, низкое методологическое качество отдельных исследований, включенных в обзор, а также различия в оперативных доступах и разнообразии проведенной неoadьювантной терапии [23].

Безусловно, есть очевидные противопоказания для приложения отдельных пунктов ERAS-протокола, например, «углеводной нагрузки» при тяжелых формах сахарного диабета, требующих инсулинотерапии. Японские авторы призывают с осторожностью применять ERAS у пациентов старческого возраста, считая целесообразным вместо единого стандартизованного ERAS-протокола использовать персонализированный подход к периоперационному ведению этой проблемной категории больных [22]. Также необ-

ходимо учитывать, что пациенты старшей возрастной группы могут иметь нарушение глотательной функции. Это может являться причиной аспирационной пневмонии при раннем начале сипингового питания [24].

Современные реалии развития ERAS предлагают широкий спектр проблем для дальнейшего изучения. Основным пунктом будущих исследований должно стать выявление ключевого элемента в протоколах ERAS, воздействуя на который удастся качественно улучшить результаты хирургических вмешательств. Также точкой приложения будущих научно-исследовательских работ видится выявление влияния ERAS на долгосрочную выживаемость, в том числе рак-ассоциированную, при различных злокачественных опухолях и установление причины такого влияния.

Что касается практического применения ускоренной реабилитации, то, по мнению R. L. G. M. Bloom с соавт. [2], результаты внедрения ERAS в повседневную клиническую практику могут быть улучшены при увеличении приверженности протоколу ускоренной реабилитации у каждого пациента, подвергающегося столь травматичному оперативному вмешательству, как эзофагэктомия. Достигнуть этого возможно лишь при активном вовлечении в процесс среднего медицинского персонала.

Особого внимания требует вопрос применимости fast-track — хирургии у больных РЖ и пищевода пожилого и старческого возрастов.

Общим существенным недостатком имеющихся на сегодняшний день исследований (рандомизированных и нерандомизированных) является небольшое число пациентов, а также гетерогенный состав групп. Поэтому на данный момент убедительной доказательной базы для широкого внедрения ERAS-методик в хирургию верхних отделов ЖКТ нет.

В то же время устойчивой общемировой тенденцией последних лет является взрывной рост востребованности ERAS-технологий во всех хирургических специальностях, в том числе и в хирургии РЖ и пищевода. Важнейшим фактором продвижения методик ускоренной реабилитации

является возможность оказания высококачественной специализированной хирургической помощи большему количеству пациентов с меньшими финансовыми затратами. Таким образом, неизбежно проведение масштабных клинических исследований с целью оптимизации и стандартизации ведения периоперационного периода таких технических сложных и травматичных хирургических вмешательств, как гастрэктомия, эзофагэктомия и эзофагогастрэктомия.

Список литературы

1. Beamish A. J., Chan D. S., Blake P. A., Karran A., et al. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in gastric cancer surgery. *Int. J. Surg.* 2015; 19: 46–54.
2. Blom R. L. G. M., Van Heijl M., Bemelman W. A. Initial experience of an enhanced recovery protocol in esophageal surgery. *World J. Surg.* 2013; 37: 2372–2378.
3. Cerfolio R. J., Bryant A. S., Bass C. S., et al. Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Chest.* 2004. 126: 1187–1194.
4. Chapell D., Jacob M. Influence of non-ventilatory options on postoperative outcome. *Best Pract. Res. Anaesthesiol.* 2010. 24. 267–281.
5. Chen Z. X., Liu A. J., Cen Y. Fast-track program vs traditional care in surgery for gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology.* 2014. Vol. 20 (5). P. 578–583.
6. Fearon K. C., Ljungqvist O., Von Meyenfeldt M., Revhaug A., et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin. Nutr.* 2005. V. 24 (3). P. 466–77.
7. Feng F., Ji G., Li J. P., et al. Fast-track surgery could improve postoperative recovery in radical total gastrectomy patients. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 3642–8.
8. Finks J. F., Osbourne N. H., Birkmeyer J. D. Trends in hospital volume and operative mortality for high-risk surgery. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364. 2128–37.
9. Fitzgerald T. L., Mosquera C., Koutlas N. J., Vohra N. A., et al. Enhanced recovery after surgery in a single “high volume” surgical oncology unit details matter. *Hindawi Publishing Corporation Surgery Research and Practice.* Vol. 2016, Article ID 6830260, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6830260>.
10. Hulscher J. B., van Sandick J. W., de Boer A. G., et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N. Engl. J. Med.* 2002. 347. 1662–1669.
11. Hur H., Kim S. G., Shim J. H., et al. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial. *Surgery.* 2011; 149: 561–8.
12. Gustafsson U. O., Opeklstrup H., Thorell A., Nygren J. Adherence to the ERAS protocol to associated with 5-year survival after colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study. *World J. Surg.* 2016. Doi 10.1007/s00268-016-3460-y.

Проведение нутритивной поддержки в течение 10–14 дней до операции снижает риск послеоперационных осложнений в 3 раза¹



Нутризон Эдванс Протизон, 500 мл

Зондовое питание для пациентов с повышенными потребностями в белке **без риска развития гипергликемии.**

- ✓ **Содержит в 100 мл:**
 - 7,5 г белка (казеин 100 %);
 - 128 кКал;
 - 1 : 83 низкое соотношение азот / небелковые кКал;
 - **Антиоксидантный комплекс:** 6 видов натуральных каротиноидов, витаминов группы А, В, С, D, Е и микроэлементов Хром, Селен и Медь, Молибден;
 - **Уникальная смесь 6 пищевых волокон MF6:** 3 вида растворимых ПВ для пребиотического эффекта и 3 вида нерастворимых ПВ для регуляции моторики кишечника.

Нутридринк Компакт Протеин, 125 мл

Жидкая, готовая к употреблению, высокобелковая, высококалорийная смесь **для диетического питания взрослых. При потере веса и сил, подготовке к операции, во время химио- и лучевой терапии.**

- ✓ **Самое* высокое содержание белка** в малом объеме;
- ✓ **Высокое* содержание энергии** в малом объеме;
- ✓ **Содержит в 125 мл:**
 - 18 г белка;
 - 300 кКал;
 - 15 минералов и 14 витаминов;
 - ПНЖК и антиоксиданты;
- ✓ **Соответствует рекомендациям по питанию** при БЭН и гиперметаболизме;
- ✓ **5 вариантов вкуса:** ваниль, клубника, банан, кофе, персик-манго.

* Среди продукции Нутридринк.

Специализированное питание — неотъемлемая часть лечения и реабилитации при онкологических заболеваниях²

¹ Нутризон Эдванс Протизон. ² Нутридринк Компакт Протеин. ^{***} Со вкусом клубники.
ВОЗРАСТНЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ: Нутризон Эдванс Протизон предназначен для применения с 3 лет. Нутридринк Компакт Протеин, предназначен для взрослых (старше 18 лет). Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста.

1. Yasunari Fukuda. Prevalence of Malnutrition Among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections. Ann Surg Oncol DOI 10.1245/s10434-015-4820-9.
2. В.М. Луфт, С.Ф. Багенко, «Руководство по клиническому питанию».

СГР Нутридринк Компакт Протеин клубника KZ.16.01.79.007.E.003306.01.15 от 21.01.2015.
СГР Нутризон Эдванс Протизон, 500 мл KZ.16.01.79.007.E.003304.01.15 от 21.01.2015.

Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858)
Адрес: 143421, Россия, Московская обл., Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», строение 1. Телефон: +7 (495) 228 33 88
Подробная информация содержится на сайте www.nutridrink-oncology.ru



13. Karl R. C., Schreiber C., Boulware D., et al. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagectomy. *Ann. Surg.* 2000. 231. 635–643.
14. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anaesth.* 1997. Vol. 78. P. 606–617.
15. Kehlet H. Principles of fast track surgery. *Multimodal perioperative therapy programme // Chirur.* 2009. Vol. 80 (8). P. 687–689.
16. Kim J. W., Kim W. S., Cheong J. H., et al. Safety and efficacy of fast-track surgery in laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a randomized clinical trial. *World J. Surg.* 2012; 36: 2879–2887.
17. Lassen K., Coolsen M. M., Slim K., Carli F., et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: enhanced recovery after surgery (eras(r)) society recommendations. *Clin. Nutr.* 2012; 14: 700–8.
18. Lewis S. I., Andersen H. K., Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastrointest. Surg.* 2009. 13. 569–575.
19. Li M. Z., Xiao L. B., Wu W. H., Yang S. B., Li S. Z. Meta-analysis of laparoscopic vs open colorectal surgery within fast-track perioperative care. *Dis. Colon Rectum.* 2012; 55: 821–827.
20. Ljungqvist O., Nygren J., Thorell A. Modulated of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc. Nutr. Soc.* 2002; 61: 329–36.
21. Ljungqvist O. ERAS-enhanced recovery after surgery: moving evidence-based perioperative care to practice. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2014; 38 (5). P. 559–566.
22. Makuuchi R., Sugisawa S., Kaji S., Hikage N., et al. Enhanced recovery after surgery for gastric surgery of preoperative carbohydrate loading. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.07.140>.
23. Markar S. R., Karthikesalingam A., Low D. E. Enhanced recovery pathways lead to an improvement in postoperative outcomes following esophagectomy: Systematic review and pooled analysis. *Diseases of the Esophagus.* 2015; 28 (5): 468–475.
24. Miki Y., Makuuchi R., Tokunaga M., et al. Risk factors for postoperative pneumonia after gastrectomy for gastric cancer. *Surg. Today.* 2016; 46: 552–6.
25. Munitz V., Martinez-de-Haro L. F., Ortiz A., et al. Effectiveness of a written pathway for enhanced recovery after transthoracic (Ivor Lewis) oesophagectomy. *Br. J. Surg.* 2010. 97. 714–718.
26. Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; 20: 429–38.
27. Sugisawa S., Tokunaga M., Makuuchi R. A phase II study of an enhanced recovery after surgery protocol in gastric cancer surgery. *Gastric Cancer.* 2016; 19: 961–7.
28. Stowers M. D. J., Lemanu D. P., Hill A. G. Health economics in enhanced recovery after surgery programs. *Canadian Journal of Anesthesia.* 2015; 62 (2): 219–230.
29. Swisher S. G., Deford L., Merriman K. W., et al. Effect of operative volume on morbidity, mortality and hospital use after esophagectomy for cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. 119. 1126–1132.
30. Thorell A., Nygren J., Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 1999; 2: 69–78.
31. Van der Bij G. J., Oosterling S. J., Beelen R. H., et al. The perioperative period is an underutilized window of therapeutic opportunity in patients with colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2009; 249 (5): 727–734.
32. Varadhan K. K., Lobo D. N. A meta-analysis of randomized controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc. Nutr. Soc.* 2010; 69 (4): 488–498.
33. Varghese T. K. Jr., Wood D. E., Farjah F., et al. Variation in esophagectomy outcomes in hospitals meeting Leapfrog volume outcome standards. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 91. 1003–9.
34. Vlug M. S., Wind J., Hollmann M. W., Ubbink D. T., et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study) *Ann. Surg.* 2011; 254: 868–875.
35. Yamada T., Hayashi T., Cho H., et al. Usefulness of enhanced recovery after surgery protocol as compared with conventional perioperative care in gastric surgery. *Gastric Cancer.* 2012; 15: 34–41.



Визит делегации ведущих специалистов-онкологов из РОНЦ имени Н. Н. Блохина в Республику Узбекистан

Визит делегации прошел в рамках подписанных меморандумов между ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава РФ и Республиканским онкологическим научным центром Минздрава Республики Узбекистан, а также между Ассоциацией онкологов Узбекистана и Ассоциацией онкологов России.

Ключевая цель меморандумов — консолидация усилий научно-практического сотрудничества, направленного на развитие и укрепление взаимного сотрудничества в сфере медицинского образования, специализации, повышения квалификации медицинских кадров, аспирантуры и докторантуры, научно-исследовательских работ и обмен опытом.

В ходе визита была организована встреча между руководством Республиканского онкологического научного центра совместно с ведущими специалистами онкологической службы, с последующим посещением городского онкологического диспансера г. Ташкента и региональных диспансеров Ташкентской, Андижанской и Самаркандской областей. Гости также подробно ознакомились с деятельностью

центра и региональных диспансеров, организацией онкологической службы республики. Были осмотрены более 50 больных.

Российские специалисты в Республиканском онкологическом научном центре Узбекистана провели серию мастер-классов и образовательных семинаров по актуальным проблемам, онкослужбы республики. Также был проведен осмотр больных с патологией злокачественных новообразований молочной железы, мочевыделительной и лимфопролиферативных систем. В ходе проведенных консилиумов в пяти клиниках Узбекистана российскими специалистами совместно с узбекскими коллегами были отобраны 17 наиболее сложных пациентов, для которых необходимо проведение молекулярно-биологических тестов. Данные виды исследований пока не выполняются в Узбекистане. Все исследования для пациентов будут выполнены на базе Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина. По их результатам узбекские коллеги получат детальные рекомендации по тактике лечения этих пациентов. Важно, что для многих пациентов

изменение тактики лечения на основании проведенных дополнительных тестов может дать шанс на полное излечение. Кроме этого, несколько пациентов с лимфомой Ходжкина, рака молочной железы, проконсультированные в ходе консилиумов, особенно нуждаются в такой диагностике, поскольку без нее невозможно выбрать правильное лечение.

В рамках данного визита были согласованы планы по проведению образовательных мероприятий и стажировок для врачей, обсуждены вопросы взаимодействия по проведению и подготовке национальных противораковых программ, а также проекты по осуществлению и внедрению информационных технологий в онкологической службе.

Был осуществлен конструктивный научный и практический обмен мнениями и опытом между узбекскими и российскими специалистами по современным методам диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Достигнута договоренность с российской стороной о продолжении успешной практики по научно-практическому взаимному обмену мнениями и опытом.



Ниволумаб — ингибитор рецептора программированной смерти-1: роль в лечении злокачественных опухолей

М. Д. Тер-Ованесов, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹, зам. гл. врача по онкологии и хирургии²

М. Ю. Кукош, к.м.н., доцент¹, врач радиологического отделения²

И. В. Пименов, к.м.н., доцент кафедры¹, зав. дневным стационаром²

Д. Л. Валкин, зав. онкохимиотерапевтическим отделением²

А. В. Левицкий, к.м.н., доцент кафедры¹, зав. 5-м онкологическим отделением²

¹Кафедра онкологии и гематологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы

Nivolumab is inhibitor of preprogrammed death-1 receptor: the role in malignant tumours treatment

M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, I. V. Pimenov, D. L. Valkin, A. V. Levitsky

People's Friendship University of Russia, Municipal Clinical Hospital No 40; Moscow, Russia

Резюме

Создание препаратов — ингибиторов точек иммунного контроля существенно изменило стандарты лечения распространенных онкологических заболеваний. Эти препараты не только показали клиническую активность против широкого спектра солидных опухолей, но и обладают благоприятным профилем безопасности. Значимое увеличение общей выживаемости по сравнению с другими подходами противоопухолевой терапии является основным преимуществом иммунотерапии. Ниволумаб является IgG4-антителом, которое блокирует взаимодействие рецептора PD-1 с его лигандами, нивелируя тем самым ингибирование противоопухолевого иммунного ответа. В России препарат одобрен для лечения распространенной меланомы, немелкоклеточного рака легкого и рака почки.

Ключевые слова: ниволумаб, иммунотерапия злокачественных опухолей, ингибиторы точек иммунного контроля, меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак почки.

Summary

The creation of drugs — inhibitors of immune control points has significantly changed the standards for the treatment of common cancer. These drugs not only showed clinical activity against a wide range of solid tumors, but also have a favorable safety profile. A significant increase in overall survival compared to other antitumor approaches is the main advantage of immunotherapy. Nivolumab is an IgG4 antibody that blocks the interaction of the PD-1 receptor with its ligands, thereby negating the inhibition of the antitumor immune response. In Russia, the drug is approved for the treatment of advanced melanoma, non-small cell lung cancer and kidney cancer.

Key words: nivolumab, immunotherapy, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, melanoma, inhibitory immune checkpoint.

Введение

Взаимосвязь между опухолевым процессом и иммунной системой была предметом исследований долгие годы. Еще в прошлом столетии были описаны случаи развития ремиссии онкологических заболеваний после инфекционного процесса [3, 4]. Успехи в понимании роли иммунитета хозяина в развитии и прогрессировании рака привели к созданию ряда новых методов лечения, что позволило говорить об иммунотерапии как о новом стандарте лечения злокачественных опухолей [5]. На сегодняшний день наиболее изученными и представляющими особый интерес в развитии иммунотерапии являются две контрольные точки иммунного ответа: ассоциированный с цитотоксическим

Т-лимфоцитом 4 — рецептором (CTLA-4) и рецептором программированной клеточной смерти-1 (PD-1) [6, 7]. В 2011 году в США для клинического применения при лечении метастатической меланомы во второй линии был одобрен первый иммуноонкологический препарат — блокатор CTLA-4 — рецептора ипилимумаб. В течение последующих пяти лет началось широкое внедрение в клиническую практику препаратов ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, и в 2015 году в Японии для лечения метастатической меланомы во второй линии был одобрен препарат ниволумаб: иммуноглобулин IgG4-блокирующий рецептор PD-1. В дальнейшем этот препарат показал активность против широкого спек-

тра онкологических заболеваний. В настоящее время в России препарат зарегистрирован для лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) во второй линии терапии, распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у пациентов, ранее получавших антиангиогенную терапию, и неоперабельной или метастатической меланомы [1, 2].

Немелкоклеточный рак легкого

НМРЛ составляет 80–85 % всех форм рака легкого. К моменту установления диагноза более 70 % всех больных раком легкого имеют местнораспространенный или метастатический процесс, требующий лекарственного лечения [8]. Платиносодержащие схемы химио-

терапии являются стандартом терапии распространенного НМРЛ без драйверных мутаций. Современные режимы включают комбинацию пеметрекседа, гемцитабина, паклитаксела, доцетаксела, винорелбина или этопозиды с цисплатином или карбоплатином. Однако варианты лечения при прогрессии или резистентности НМРЛ крайне ограничены и характеризуются низкой эффективностью в сочетании с высокой токсичностью. Препараты, одобренные для последующих линий терапии, включают пеметрексед, доцетаксел, эрлотиниб. Могут быть использованы также этопозид, винорелбин, паклитаксел, гемцитабин в монотерапии, а также в комбинации с платиновыми и другими производными, если они не применялись в первой линии лечения. Необходимо отметить, что химиотерапия во второй линии характеризуется низкой эффективностью и высокой токсичностью [9, 10]. Таким образом, существует необходимость во внедрении новых методов лечения во второй линии терапии НМРЛ.

Хотя рак легкого не считается иммуногенной опухолью, существует много доказательств, свидетельствующих о том, что иммунные реакции при этой патологии имеют значение. Было показано, что увеличение инфильтрации стромы опухоли CD4⁺/CD8⁺-Т-клетками оказалось независимым положительным прогностическим фактором при ранних стадиях НМРЛ, а наличие большего числа макрофагов и CD8⁺-Т-клеток в опухолевых очагах по сравнению с окружающими тканями коррелировало с благоприятным прогнозом [11]. В настоящее время разрабатываются различные стратегии для активации иммунного ответа против опухолевых клеток при НМРЛ, однако наибольший интерес представляет применение ингибиторов контрольных точек. В 2016 году в России для клинического применения при НМРЛ во второй линии терапии был одобрен препарат ниволумаб (Bristol-Myers Squibb, США) на основании широкой программы клинических исследований.

На конгрессе AACR 2017 были представлены данные исследования первой фазы применения монотерапии препарата ниволумаб у предлеченных пациентов с НМРЛ с проанализированными результатами пятилетней общей выживаемости. В исследование были включены 129 пациентов с НМРЛ, которые получали терапию ниволумабом в дозах 0,1–10,0 мг/кг внутривенно каждые две недели. У сильно предлеченных пациентов с НМРЛ, получавших три и более линий терапии, терапия ниволумабом позволила достичь частоты ответа 17,6%, при годовой общей выживаемости — 42%, двухлетней — 23% и пятилетней — 16% [12, 13].

Основываясь на положительных результатах исследований ранних фаз, были проведены исследования третьей фазы по сравнению эффективности ниволумаба со стандартной терапией второй линии. Учитывая, что во второй линии терапии гистологический подтип НМРЛ имеет значение при выборе терапии, были проведены два отдельных исследования для плоскоклеточного и неплоскоклеточного НМРЛ.

В международное рандомизированное исследование CheckMate 017 включались пациенты с плоскоклеточным НМРЛ, прогрессирующие после платиносодержащей химиотерапии. Сравнивались эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые две недели и доцетакселом в дозе 75 мг/м² внутривенно каждые три недели. В качестве первичной конечной точки был принят показатель общей выживаемости. Также оценивались выживаемость без прогрессирования, частота объективных ответов и качество жизни [14].

Медиана выживаемости составила 9,2 месяца (95% доверительный интервал [ДИ] от 7,3 до 13,3) при применении ниволумаба и 6,0 месяца (95% ДИ от 5,1 до 7,3) при применении доцетаксела. При применении ниволумаба риск смертности был на 41% ниже, чем при применении доцетаксела (отношение рисков 0,59; 95% ДИ от 0,44 до 0,79; $P < 0,001$). На первом году общий показатель выживаемости составил 42% (95%

ДИ от 34 до 50) при применении ниволумаба и 24% (95% ДИ от 17 до 31) при применении доцетаксела. При применении ниволумаба показатель частоты ответов составил 20%, а доцетаксела — 9% (разница высокодостоверна: $P = 0,008$). Медиана выживаемости без прогрессирования при применении ниволумаба составила 3,5, а доцетаксела — 2,8 месяца (отношение риска смерти или прогрессирования заболевания 0,62; 95% ДИ от 0,47 до 0,81; $P < 0,001$). Экспрессия лиганда PD-1 (PD-L1) не имела прогностического значения и не являлась предиктивной в отношении положительного эффекта. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степеней тяжести, связанные с проводимой терапией, наблюдались у 7% пациентов в группе ниволумаба и у 55% пациентов в группе доцетаксела.

В международное рандомизированное исследование CheckMate 057 включались пациенты с неплоскоклеточным НМРЛ, прогрессирующие после платиносодержащей химиотерапии. Сравнивались эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые две недели и доцетакселом в дозе 75 мг/м² внутривенно каждые три недели. В качестве первичной конечной точки был принят показатель общей выживаемости. Также оценивались выживаемость без прогрессирования, частота объективных ответов и качество жизни [15].

При применении ниволумаба общая выживаемость была более длительной, чем при применении доцетаксела. Среди 292 пациентов из группы ниволумаба медиана общей выживаемости составила 12,2 месяца (95% ДИ 9,7–15,0), а среди 290 пациентов в группе доцетаксела — 9,4 месяца (95% ДИ 8,1–10,7) (отношение рисков смертности 0,73; 96% ДИ 0,59–0,89; $P = 0,002$). Годовой показатель общей выживаемости составил 51% (95% ДИ от 45 до 56) при применении ниволумаба и 39% (95% ДИ от 33 до 45) при применении доцетаксела. При продленном периоде наблюдения показатель общей выживаемости на 18-м месяце составил 39% (95% ДИ от 34 до 45)

при применении ниволумаба и 23 % (95 % ДИ от 19 до 28) при применении доцетаксела. Частота ответов при применении ниволумаба составила 19 %, а при применении доцетаксела — 12 % ($P = 0,02$). Несмотря на то что медиана выживаемости без прогрессирования в группе ниволумаба не была лучше, чем в группе доцетаксела (2,3 месяца и 4,2 месяца соответственно), показатель годовой выживаемости без прогрессирования в группе ниволумаба был выше, чем в группе доцетаксела (19 и 8 % соответственно). Ниволумаб ассоциировался с большей эффективностью в сравнении с доцетакселем по всем конечным показателям в подгруппах, выделенных согласно заданным уровням экспрессии PD-1 лиганда на мембранах опухолевых клеток ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$). НЯ 3–4-й степеней тяжести наблюдались у 10 % пациентов в группе ниволумаба, и у 54 % пациентов в группе доцетаксела: показатели, аналогичные данным вышеприведенного исследования CheckMate 017.

Таким образом, препарат ниволумаб увеличивает выживаемость и обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с современной стандартной терапией у предлеченных больных НМРЛ [14, 15].

Почечно-клеточный рак

Ежегодно в России диагностируются около 20 тысяч новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), при этом приблизительно у 20 % пациентов на момент постановки диагноза выявляются метастазы [2]. Для лечения ПКР применяются два класса таргетных препаратов: ингибиторы сигнального пути сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR). В настоящее время в клинической практике используются восемь таргетных препаратов: сорафениб, сунитиниб, темсиrolimus, бевацизумаб в комбинации с интерфероном; эверолимус, пазопаниб, акситиниб и ленватиниб в комбинации с эверолимусом. Эверолимус является mTOR-ингибитором, который рекомендован для лечения распро-

страненного почечно-клеточного рака при неэффективности терапии первой линии.

Появление таргетных препаратов способствовало значимому улучшению прогноза для больных метастатическим ПКР. Однако развивающаяся резистентность и непереносимость таргетных препаратов говорят о необходимости внедрения новых лекарственных средств и схем лечения, направленных на улучшение показателей выживаемости и качества жизни больных [16, 17].

Исторически ПКР считался иммунологически обусловленной опухолью: при применении иммунотерапии интерлейкином у небольшого числа пациентов были получены длительные ремиссии [18]. Результаты применения препарата ниволумаб во второй линии терапии распространенного ПКР показали, что иммунноонкология станет новым перспективным направлением в лечении этого заболевания.

В исследование первой фазы были включены 34 пациента с метастатическим почечно-клеточным раком, ранее получавшие лечение. При минимальном наблюдении в 50,5 месяца частота ответа опухоли составила 29 %, а средняя продолжительность ответа составила 12,9 месяца. Трех- и пятилетняя общая выживаемость составила 41 и 34 % соответственно [19].

В исследование третьей фазы CheckMate 025 был включен 821 пациент с распространенным светлоклеточным раком почки, по поводу которого ранее проводилось лечение одним или двумя режимами антиангиогенной терапии. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие терапию ниволумабом 3 мг на килограмм массы тела внутривенно каждые две недели или эверолимусом 10 мг в таблетках один раз в сутки. Первичной конечной точкой была общая выживаемость. Вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов и безопасность. Медиана общей выживаемости составила 25,0 месяца (95 % ДИ от 21,8 месяца до продолжения наблюдения) при применении ниволумаба и 19,6 месяца (95 % ДИ

17,6–23,1) при применении эверолимуса. Отношение рисков летального исхода при применении ниволумаба по сравнению с эверолимусом составило 0,73 (98,5 % ДИ 0,57–0,93; $P = 0,002$), что соответствовало заранее определенному критерию преимуществ ($P < 0,0148$). Частота объективного ответа была выше при применении ниволумаба по сравнению с эверолимусом (25 % по сравнению с 5 %; отношение шансов 5,98 [95 % ДИ 3,68–9,72]; $P < 0,001$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,6 месяца (95 % ДИ 3,7–5,4) при применении ниволумаба и 4,4 месяца (95 % ДИ 3,7–5,5) при применении эверолимуса (отношение рисков 0,88; 95 % ДИ 0,75–1,03; $P = 0,11$). НЯ 3–4-й степеней тяжести, связанные с лечением, возникли у 19 % пациентов, получавших ниволумаб, и у 37 % пациентов, получавших эверолимус; наиболее частым явлением при применении ниволумаба была утомляемость (у 2 %), при применении эверолимуса — анемия (у 8 %) [20].

На основании данных исследований применения препарата ниволумаб можно сделать заключение, что иммуноонкологию можно считать новым стандартом в лечении метастатического ПКР во второй линии терапии.

Метастатическая меланома кожи

Меланома кожи рассматривается как высокоиммуногенная опухоль. Известны случаи спонтанной регрессии первичного опухолевого очага, при этом частота полных спонтанных регрессий составляет 2–4 %. Это, а также высокая степень лимфоцитарной инфильтрации удаленного первичного очага с частичной спонтанной регрессией, косвенно свидетельствуют о важной роли иммунной системы организма в борьбе с опухолью. Для лечения меланомы использовались различные виды иммунотерапии: вакцинотерапия, интерферон-альфа, интерлейкин-2. Тем не менее до сих пор не удалось достичь увеличения общей выживаемости пациентов в сравнении с «золотым» стандартом лечения метастатической меланомы дакар-

базином. Применение комбинации цитостатиков, а также химиотерапии не позволило существенно увеличить общую выживаемость пациентов с меланомой. Так, в нашей стране основным методом лекарственной терапии меланомы до сих пор остается дакарбазин. Нет стандартов лечения и во второй линии терапии, где зачастую применяется комбинация карбоплатина и паклитаксела, либо комбинация цисплатина, винбластина и дакарбазина [21]. Пациентам с наличием мутации в гене BRAF возможно назначение более эффективного таргетного лечения. Несмотря на высокую частоту объективных ответов при таргетной терапии, довольно быстро развивается рефрактерность (медиана времени без прогрессирования составляет 6–7 месяцев). Очевидно, что таргетные препараты не могут обеспечить долгосрочную эффективность лечения. Медиана общей выживаемости на комбинации BRAF/MEK-ингибиторов составила 22–25 месяцев, однако на показатели общей выживаемости влияют последующие режимы терапии, в том числе и применение ингибиторов контрольных точек (от 27 до 60 % пациентов). Несмотря на значительное улучшение показателей выживаемости, как монотерапия BRAF-ингибиторами, так и комбинация BRAF/MEK-ингибиторов ограничена, во-первых, популяцией пациентов с мутацией в гене BRAF (50–60 % всех пациентов), во-вторых, развитием НЯ 3–4-й степеней тяжести более чем у половины пациентов. Кроме того, применение комбинации BRAF/MEK-ингибиторов также не позволяет длительно контролировать заболевание: медиана времени без прогрессирования комбинированных режимов составляет 11–12 месяцев [22–24].

В 2011 году был зарегистрирован первый иммуноонкологический препарат нового поколения ипилимумаб, ингибитор CTLA-4-рецепторов Т-лимфоцитов. Это первый препарат в мировой клинической практике, который позволил существенно увеличить общую выживаемость пациентов

с метастатической меланомой. В настоящее время накоплены данные многочисленных исследований ипилимумаба, проведен мета-анализ 12 клинических исследований 2–3-й фаз и показано, что трехлетняя общая выживаемость при применении ипилимумаба составляет 22 %, и далее кривая выживаемости выходит на плато с наибольшим периодом наблюдения 9,9 года [25, 26].

Ниволумаб показал высокую эффективность в исследовании первой фазы CheckMate 003 у сильно предлеченных пациентов с метастатической меланомой, у которых уже не было опций стандартной терапии. У пациентов, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг один раз в две недели, пятилетняя общая выживаемость составила 35 % [27]. Эффективность данного дозового режима оказалась наибольшей, поэтому в последующих исследованиях ниволумаб для лечения метастатической меланомы изучался именно в этих дозах и режиме введения.

В исследование CheckMate 037 включались пациенты с метастатической или неоперабельной меланомой, ранее получавшие ипилимумаб, а также ипилимумаб и ингибиторы BRAF при наличии мутации в гене BRAF. В группе сравнения пациенты получали химиотерапию по выбору исследователя (дакарбазин или паклитаксел с карбоплатином). Ниволумаб продемонстрировал преимущество в частоте объективных ответов в сравнении с химиотерапией практически в три раза — 32 % (95 % ДИ 23,5–40,8) против 11 % (95 % ДИ 3,5–23,1), при этом частота полных ответов на ниволумабе составила 11 %, а в группе химиотерапии — 1 %. Преимущество в частоте объективных ответов у ниволумаба сохранялось независимо от статуса мутации BRAF и уровня экспрессии PD-L1 в опухоли. Медиана общей выживаемости в группе ниволумаба составила 15,7 месяца, в группе химиотерапии — 14,4 месяца. Однако в группе химиотерапии 62 % пациентов при прогрессировании получали последующие линии терапии, в том числе 40 % пациентов получали последующую анти-PD-1 — те-

рапию. При цензурировании общей выживаемости по времени начала последующей анти-PD-1 — терапии в группе химиотерапии ниволумаб продемонстрировал достоверное преимущество в медиане общей выживаемости: 16,4 против 11,8 месяца [28].

Также ниволумаб продемонстрировал эффективность и при терапии пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, ранее не получавших лечение. В исследовании CheckMate 066 включались пациенты с диким типом BRAF. Группа сравнения получала дакарбазин. Первичной конечной точкой в исследовании была общая выживаемость. Двухлетняя общая выживаемость в группе ниволумаба составила 58 %, медиана общей выживаемости при двухлетнем наблюдении не достигнута, в группе химиотерапии медиана составила 11,2 месяца, а двухлетняя общая выживаемость — 27 % (ОР 0,43 [0,33; 0,57]; $P < 0,001$). При подгрупповом анализе в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 ($\geq 5\%$) отличий в эффективности ниволумаба не отмечено. В группе ниволумаба были выше показатели частоты объективных ответов (43 против 14 %), двухлетней выживаемости без прогрессирования (39 против 0 %). В группе ниволумаба при медиане наблюдения 18,5 месяца медиана длительности ответа на терапию не достигнута: 81 % пациентов удерживали достигнутый опухолевый ответ, в том числе те пациенты, лечение которых было прервано в связи с НЯ [29].

Во второе исследование третьей фазы CheckMate 067 включались пациенты с метастатической меланомой, ранее не получавшие лечения. Дизайн исследования предполагал сравнительный анализ группы ниволумаба в комбинации с ипилимумабом или группы монотерапии ниволумабом с группой монотерапии ипилимумабом. В исследование были включены пациенты как с диким типом BRAF, так и пациенты с мутацией в гене BRAF. Первичными контрольными точками данного исследования были выживаемость

ОПДИВО® (ниволумаб)

Ожидая многого,
достигай большего

ОПДИВО — первый PD-1 ингибитор^{1,*}

- Зарегистрирован в России для терапии:^{1,**}
 - немелкоклеточного рака лёгкого
 - почечно-клеточного рака
 - меланомы
- Значительное увеличение выживаемости при трёх видах опухолей^{2-6,†}

Краткая информация о препарате ОПДИВО®***

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. **Торговое наименование:** ОПДИВО®. **МНН:** ниволумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб — человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** в качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) после предшествующей системной терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжёлые аутоиммунные заболевания;

нарушение функции печени и почек. **Способ применения и режим дозирования:** 3 мг/кг массы тела в виде 60-минутной в/в инфузии с введением каждые 2 недели. **Побочные действия:** чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. **Особые указания:** исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат может вызывать тяжёлые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия (см. Инструкцию). **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел.: +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс +7 495 755 92 67, safety_russia@bms.com

* Зарегистрированный в мире.

** Зарегистрирован для монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых, местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака

1. Инструкция по применению препарата Опдиво®. 2. Brahmer J. et al. N Engl J Med 2015;373(2):123-35. 3. Borghaei H. et al. N Engl J Med 2015;373(17):1627-39. 4. Motzer RJ. et al. N Engl J Med 2015;373:1803-1813. 5. Robert C. et al. N Engl J Med 2015;372(4):320-30. 6. Weber JS. et al. Lancet Oncol 2015;16:375-84.

без прогрессирования и общая выживаемость. Монотерапия ниволумабом продемонстрировала преимущество перед монотерапией ипилимумабом. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования в группе монотерапии ниволумабом составила 37 %, в группе монотерапии ипилимумабом — 12 %. Общая выживаемость составила 59 и 45 % соответственно. Данные по частоте объективных ответов были следующими: 45 % (полных ответов 15 %) при терапии ниволумабом и 19 % (полных ответов 4 %) на терапии ипилимумабом. Медиана длительности ответа в группе ниволумаба составила 31 месяц, в группе ипилимумаба — 18 месяцев. В группе ниволумаба двухлетняя общая выживаемость составила 57 % в подгруппе с диким типом BRAF и 62 % в подгруппе с мутацией в гене BRAF [30].

Безопасность применения ниволумаба у пациентов с меланомой представлена в совокупном анализе всех трех клинических исследований. Частота НЯ любой степени составила 71 %, частота НЯ 3–4 степеней — 10 %. При этом в 85 % случаев НЯ возникали в течение первых 16 недель терапии [28–30].

Заключение

Разработка препаратов, блокирующих точки иммунного контроля, включая ниволумаб, изменила парадигму лечения пациентов с различными солидными опухолями. Клиническая активность ниволумаба при широком спектре солидных опухолей была доказана в программе клинических исследований. Терапия ниволумабом позволяет существенно улучшить частоту общих ответов, длительность ответа и общую выживаемость. Профиль безопасности препарата более благоприятный по сравнению со стандартным лечением. Однако при иммунотерапии могут развиваться иммуноопосредованные НЯ, требующие особого подхода к их ведению. Безусловно, необходимо продолжить поиск предикторных биомаркеров в дальнейших исследованиях в области иммуноонкологии.

Список литературы

1. Rajan A, Kim C, Heery CR, Guha U, Gulley JL. Nivolumab, anti-programmed death-1 (PD-1) monoclonal antibody immunotherapy: Role in advanced cancers. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016 Sep; 12 (9): 2219–31.
2. Регистрационное удостоверение. Ниволумаб (Опдиво). — URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7560c36a-e8e8-4092-8c46-e85f14a121e4&t= (дата обращения: 13.01.2017).
3. Krone B, Kolmel KF, Grange JM: The biography of the immune system and the control of cancer: from St Peregrine to contemporary vaccination strategies. *BMC Cancer* 14: 595, 2014.
4. Parish CR: Cancer immunotherapy: the past, the present and the future. *Immunol. Cell Biol.* 81: 106–13, 2003.
5. Pardoll D: Cancer and the Immune System: Basic Concepts and Targets for Intervention. *Semin. Oncol.* 42: 523–38, 2015.
6. Ribas A: Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *N. Engl. J. Med.* 373: 1490–2, 2015.
7. Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer.* 12: 252–64, 2012
8. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 g. M. — 2015.
9. Davydov MI, Polockij BE. Sovremennyye principy vybora lechebnoy taktiki i vozmozhnosti hirurgicheskogo lecheniya nemelkokoletchnogo raka legkogo, sbornik Novoe v terapii raka legkogo. M. — 2003.
10. Горбунова В. А. Практические рекомендации RUSSCO: HMPA // www.rosoncweb.ru.
11. Лактионов К. К., Саранцева К. А., Бредер В. В., Окружнова М. А., Перегудова М. В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого // *Злокачественные опухоли.* — 2016. № 3. — С. 17–24.
12. Brahmer JR, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer: clinical characteristics of long-term survivors. Presented at: 2017 AACR Annual Meeting; April 1–5, 2017; Washington, DC. Abstract CT077.
13. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (18): 2004–12.
14. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (2): 123–35.
15. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (17): 1627–39.
16. Трапезникова М. Ф., Глыбин П. А., Морозов А. П. и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2008; (4): 82–7.
17. David F. McDermott Long-term overall survival with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies. 2016 ASCO Annual Meeting, abstract number: 4507.
18. Boccardo F, Rubagotti A, Canobbio L, et al. Interleukin-2, interferon-alpha and interleukin-2 plus interferon-alpha in renal cell carcinoma. A randomized phase II trial. *Tumori* 1998; 84: 534–39.
19. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F., et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1803–13.
20. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011; 16 (1): 5–24. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0190.
21. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Strojaskovski D et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N. Engl. J. Med.* 2015 Jan 1; 372 (1): 30–9.
22. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Aug 1; 386 (9992): 444–51.
23. Desvignes C, Abirached H, Templier C, Drumez E, Lepesant P, Desmedt E, Mortier L. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. *Melanoma Res.* 2017 Feb 24; Epub 2017 Feb 24.
24. Peggs KS, Quezada SA. Ipilimumab: attenuation of an inhibitory immune checkpoint improves survival in metastatic melanoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010 Nov; 10 (11): 1697–701.
25. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. Schadendorf D et al. *J. Clin. Oncol.* 2015.
26. Grossmann KF, Margolin K. Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2015 May; 7 (3): 181–91. doi: 10.1177/1758834015572284.
27. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr; 16 (4): 375–84.
28. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015 Jan 22; 372 (4): 320–30.
29. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015 Jul 2; 373 (1): 23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030. Epub 2015 May 31.



Дисплазия шейки матки в перименопаузе: особенности диагностики и терапии

И. П. Аминодова, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, акушер-гинеколог, онколог¹

О. А. Петрова, к.м.н., гл. врач¹

Л. В. Посисеева, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии², заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ

¹ООО «Клиника современной медицины», г. Иваново

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Cervical dysplasia in perimenopausal: features of diagnostics and therapy

I. P. Aminodova, O. A. Petrova, L. V. Posiseeva

People's Friendship University of Russia, Moscow; Clinic of Modern Medicine Co., Ivanovo; Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка значимости факторов риска CIN у пациенток в пре- и перименопаузе с разработкой алгоритма ведения, направленного на повышение эффективности лечения, улучшение качества жизни пациенток, предотвращение прогрессирования дисплазии. **Материалы и методы.** На первом этапе проведена ретроспективная оценка лечения 203 пациенток с дисплазией в перименопаузе, на втором разработан этапный алгоритм ведения, на третьем этапе проведено лечение опытной группы по данному алгоритму. **Результаты.** У трети женщин с CIN до 45 лет отмечено сочетание ВПЧ и ВПГ, у 44,1 % старше 45 лет не обнаружено фрагментов вирусной ДНК. Отмечена высокая частота сочетанной гинекологической патологии в данной возрастной группе, в том числе до 45 лет в виде гиперпластических процессов эндометрия и патологии молочных желез; старше 45 лет в виде генитоуринарного синдрома, полипов эндометрия и цервикального канала и заболеваний вульвы. В группе с CIN III в ряде случаев диагностировано сочетание дисплазии с атипической гиперплазией эндометрия и раком молочной железы. Проведенное исследование продемонстрировало более высокую эффективность этапного лечения CIN в перименопаузе по сравнению с традиционной методикой ведения. Полученные результаты обуславливают необходимость комплексного подхода к терапии с расширением диагностического алгоритма, проведением стимуляции противовирусного иммунитета, в том числе методом фотодинамической терапии, включением в лечение этапа реабилитации, использование гормональной и таргетной терапии. Комплексная терапия позволила повысить эффективность лечения, ускорила репарацию тканей шейки матки. **Выводы.** Проведение этапной комплексной терапии позволило повысить эффективность терапии, предупредить прогрессирование CIN.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия III, рак шейки матки, папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека.

Summary

The aim of the study was to assess the significance of CIN risk factors in pre- and perimenopausal women with the development of an algorithm of management aimed at increasing the effectiveness of treatment, improving the quality of life of patients, preventing the progression of dysplasia. Materials and methods. At the first stage, a retrospective evaluation of treatment of 202 patients with dysplasia in the perimenopause was carried out, in the second stage, a step-by-step algorithm for the maintenance was developed, and in the third stage, the experimental group under this algorithm was treated. **Results.** One third of women with CIN to 45 years of age had a combination of HPV and HSV, 44.1 % over 45 years of age, no viral DNA fragments were found. A high incidence of combined gynecological pathology in this age group was noted, including up to 45 years in the form of hyperplastic endometrial processes and breast pathology; Over 45 years of age in the form of genitourinary syndrome, endometrial polyps and cervical canal and vulvar diseases. In a group with CIN III, in a number of cases, a combination of dysplasia with atypical endometrial hyperplasia and breast cancer was diagnosed. The study showed a higher efficiency of step-wise treatment of CIN in the perimenopause compared with the traditional management technique. The obtained results stipulate the need for an integrated approach to therapy with the extension of the diagnostic algorithm, stimulation of antiviral immunity, including the method of photodynamic therapy, the inclusion in the treatment of the rehabilitation phase, the use of hormonal and targeted therapy. Complex therapy has increased the effectiveness of treatment, accelerated repair of cervical tissue. **Conclusions.** Carrying out of stage complex therapy allowed to increase the effectiveness of therapy, to prevent the progression of CIN.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia III, cervical cancer, papillomavirus infection, human papillomavirus.

Введение

Профилактика рака шейки матки на протяжении нескольких десятилетий остается одной из наиболее актуальных проблем гинекологии. Рак шейки матки занимает второе место в структуре онкогинекологической заболеваемости [1, 2]. За последние 10 лет отмечен рост заболеваемости РШМ среди женщин активного репродуктивного возраста [3, 4], частота диагностики процесса в запущенных стадиях остается вы-

сокой, уровень летальности не имеет тенденции к снижению [5, 6]. Современные методики лечения патологии шейки матки, развившейся на фоне ВПЧ-инфекции, включают в себя системную и местную иммунокорригирующую терапию, а также различные методики деструкции патологического очага [7, 8, 9, 10]. Высокая частота сочетанной гинекологической патологии у пациенток с дисплазиями шейки матки обуславливает не-

обходимость комплексного подхода к лечению проблемы, поскольку, несмотря на разнообразие применяемых методик, противовирусный эффект терапии до настоящего времени остается невысоким, а имеющиеся схемы лечения не приводят к снижению частоты рака шейки и матки. Наиболее перспективным наряду с проведением вакцинации и скрининговых программ [1, 11] является своевременное и адекватное лечение пре-

инвазивной патологии шейки матки [12, 13]. Существующая в настоящее время тактика лечения пациенток с преинвазивной цервикальной патологией не обеспечивает снижения частоты инвазивного рака [14, 15]. Для повышения эффективности терапии необходим комплексный подход к лечению с учетом возраста женщин и прогностических факторов риска, формирование алгоритма лечения с проведением реабилитации.

Цели исследования

1. Оценить значимость факторов риска, особенности диагностических и прогностических критериев CIN у пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возрастов.
2. На основании выявленных особенностей разработать алгоритм ведения пациенток, направленный на повышение эффективности лечения, улучшение качества жизни пациенток, предотвращение прогрессирования дисплазии.
3. Оценить эффективность лечения при использовании предложенного алгоритма ведения.

Материалы и методы

Исследуемую группу составили 203 женщины: из них в возрасте от 35 до 45 лет — 110, старше 45 лет — 93 пациентки.

На первом этапе проведено ретроспективное исследование данных анамнеза и результатов первичного стандартного гинекологического обследования.

На втором этапе на основании данных анализа факторов риска разработан этапный алгоритм ведения CIN II–III, включающий в себя расширение диагностического спектра обследования, коррекцию образа жизни, предэксцизионную подготовку с последующим проведением радиоволновой эксцизии, постэксцизионную стимуляцию репарации, стимуляцию противовирусного иммунитета, проведение реабилитации. Расширенный спектр обследования включал в себя: цитологическое исследование, расширенную кольпоскопию, проведение теста Фемофлор для оценки микробиома влагалища,

определение pH влагалища, исследование на ВПЧ высокоонкогенных типов (14 типов) с определением количественной нагрузки, УЗИ органов малого таза и молочных желез (у женщин старше 40 лет маммография), исследование гормонального статуса, биопсию эндометрия.

Этапы лечения включали предэксцизионную подготовку с применением препарата Вагиферон-свечи вагинально на ночь в течение 10 дней с последующей эксцизией типа LEEP/LLETZ, которая проводилась в первую фазу менструального цикла на аппаратах «ФОТЕК 140» (производство «ФОТЕК») или «Сургитрон» («Эллманн-Рус»). Эксцизия проводилась под внутривенным обезболиванием или с применением парацервикальной блокады раствором ультракаина (4–6 мл) с одновременной биопсией эндометрия. Постэксцизионная стимуляция репарации осуществлялась препаратом Депантол (вагинальные суппозитории) два раза в сутки в течение 10 дней. Стимуляция противовирусного ответа после эксцизии патологического очага проводилась медикаментозно отечественным препаратом Панавир или методом фотодинамической терапии. Препарат Панавир назначался по схеме, состоящей из пяти внутривенных инъекций, проводимых с интервалами 48–72 часа. В качестве фотосенсибилизатора использовался отечественный препарат Фотодитазин (производство ООО «Вета-Гранд»), являющий ФС нового поколения, представляющий собой трикислоту хлорина Е6. Нами использовался ФС Фотодитазин в двух формах выпуска: в виде раствора для внутривенного капельного введения и в форме геля. Лазерное воздействие проводилось через два часа после внутривенного капельного введения ФС Фотодитазин в дозе 1,0 мг/кг веса в 400 мл физиологического раствора или через 40 минут после нанесения на шейку матки фотосенсибилизатора Фотодитазин в форме геля с концентрацией активного вещества 0,5%. Для фиксирования геля на шейке матки применяли шеечный колпачок. В качестве источника света использовался лазерный полупроводниковый аппарат

«АТКУС-2». Длина волны на выходе составила 662 нм в непрерывном режиме. Мощность на выходе составила 2 Вт, плотность энергии — 250 Дж/см². Фотодинамическая терапия проводилась без анестезиологического пособия через 6–8 недель после эксцизии.

Реабилитация включала в себя коррекцию образа жизни, гормональную и мультитаргетную терапию на шесть месяцев. Коррекция образа жизни включала в себя отказ от курения, коррекцию веса, лечение метаболического синдрома, устранение пролапса стенок влагалища. Мультитаргетная терапия проводилась препаратом Промисан по две капсулы внутрь два раза в день ежедневно в течение шести месяцев. Гормональная терапия у женщин с клиническими и лабораторными признаками гиперэстрогении осуществлялась синтетическими прогестинами (Оргаметрил, Визанна) в непрерывном режиме или КОК на шесть месяцев. Пациенткам, у которых CIN развилась на фоне гипоестрогении, проводилась системная и локальная терапия препаратами эстрогенов (Овестин, Дивигель, Эстрожель) с назначением препаратов прогестерона (Утрожестан) вагинально в течение 10 дней в месяц вагинально для защиты эндометрия.

При наличии пролапса влагалища пациенткам назначался шестимесячный курс тренировок для укрепления мышц тазового дна (ТМТД) с вагинальными тренажерами (конусы Yolana или Magik Kegel Master) или миниинвазивная перинеопластика (введение вагинальных нитей) в сочетании с ТМТД.

На третьем этапе сформирована опытная группа пациенток (59 женщин, в том числе 30 женщин с гиперэстрогенией и 29 пациенток с гипоестрогенией), проведенных согласно разработанному алгоритму ведения. Эффективность лечения сопоставлена с общепринятой схемой ведения, включавшей в себя эксцизионное воздействие со стимуляцией противовирусного иммунитета препаратом Панавир (50 пациенток).

Оценка эффективности терапии проводилась через шесть месяцев по

сле лечения, через один год и спустя три года. Критериями эффективности терапии служили: нормализация кольпоскопической картины, отсутствие атипических клеток при цитологическом исследовании, отрицательный ПЦР-тест на вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), отсутствие рецидива заболевания.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 5.0 в среде Windows 2000.

Полученные результаты. На первом этапе установлено, что большинство пациенток в обеих группах имели умеренную или тяжелую степень поражения цервикального эпителия (CIN II–III): 84,6 и 89,2 % соответственно. Легкая степень дисплазии диагностировалась достоверно реже: 14,4 и 10,7 %.

По данным ПЦР-исследования и теста Фемофлор 17 в группе женщин от 36 до 45 лет практически с равной частотой отмечены вирусное, бактериальное и вирусно-бактериальное инфицирование: 33,3; 34,6 и 32,3 % соответственно. Среди ВПЧ высокого онкогенного риска у большинства пациенток выявлены фрагменты ДНК ВПЧ 16 и 18 типов (61,8 %), что достоверно чаще по сравнению с другими онкогенными типами ПВИ (38,2 %; $p < 0,05$). Почти у трети женщин отмечено сочетанное инфицирование ВПЧ и ВПГ (30,3 %).

Сопутствующая гинекологическая патология диагностирована у 75,4 % женщин (83 человека). В структуре заболеваний преобладали эндометриоз (23,8 %), миома матки (22,3 %), хронические воспалительные процессы матки и придатков (соответственно 18,5 и 20,8 %). Бесплодие различного генеза отмечено у 17,6 % данной возрастной группы, частота первичного составила 46,2 %, вторичного — 53,8 %. Сочетание дисплазии шейки матки с вирусным поражением вульвовагинального эпителия в виде остроконечных кондилом отмечено у 10,0 % обследованных, пролапс стенок влагалища диагностирован у 10,0 % группы. Предменструальный синдром различной сте-

пени выраженности диагностирован у 38 пациенток (34,5 %). Тяжелое течение ПМС отмечено у 14 пациенток (36,8 %) среди всех с ПМС.

В анамнезе у 22 женщин (20,0 %) имели место оперативные вмешательства, в том числе у 84,6 % лапароскопическим доступом, у 15,4 % путем лапаротомии. Показаниями к операции у 12 пациенток послужили изменения в придатках матки (кисты, кистомы, трубная беременность), у шести наружный эндометриоз, у двух спаечный процесс органов малого таза в сочетании с болевым синдромом и нарушением проходимости маточных труб.

Сопутствующие гиперпластические процессы органов репродуктивной системы выявлены у 39,1 % группы (43 пациентки). В их структуре преобладали гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) — 41,8 %, полипы эндометрия диагностированы у 27,9 % пациенток, сочетание полипов цервикального канала и эндометрия имело место у 23,3 % группы. Локальная и диффузная гиперплазия эндометрия диагностировались с одинаковой частотой (по 20,9 %). В гистологической структуре преобладала железистая гиперплазия (72,2 %), железисто-кистозная форма ГПЭ верифицирована у 27,8 % женщин. Атипическая гиперплазия эндометрия (АГПЭ) выявлена у 9,3 % группы. Все случаи АГПЭ имели место у пациенток с тяжелой дисплазией шейки матки — CIN II–III.

Сочетанная патология молочных желез обнаружена у 78,1 % данной возрастной группы (86 пациенток). В структуре патологии диффузная фиброзная мастопатия составила 50,5 %, фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) — 26,2 %, фибромы молочных желез — 23,3 %, галакторея — 18,5 %. В ходе обследования у двух пациенток верифицирован рак молочной железы (1,5 % данной возрастной группы), у обеих имела место тяжелая дисплазия шейки матки CIN III.

Нарушения менструальной функции (НМФ) диагностированы у 37,2 % группы (41 женщина). В структуре НМФ преобладали недостаточность лютеиновой фазы цикла (41,3 %), ановуляция (34,1 %)

и гиперменорея (24,3 %). Олигоменорея отмечена у 12,1 %, альгоменорея у 7,3 % пациенток.

Клинические проявления гиперандрогенизма в виде дерматопатии отмечены у 14,6 %, гирсутичного синдрома у 9,2 % женщин. Нарушение толерантности к глюкозе выявлено у 13,1 %, аутоиммунный тиреоидит диагностирован у 16,2 % группы.

Изменения гормонального статуса по данным ИФА диагностированы у 35 пациенток (31,8 % группы). В том числе повышение уровня ТТГ у 20,8 %, абсолютный и относительный гиперандрогенизм у 16,9 %, гиперпролактинемия у 14,6 %; нарушение инсулинорезистентности у 12,3 % группы. Проявления преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) диагностированы у 16,2 % группы.

В возрастной группе старше 45 лет только вирусы или сочетание вирусов с бактериями (соответственно 8,6 и 15,1 %) определялось достоверно реже по сравнению с бактериальным инфицированием (33,3 %; $p < 0,01$). Почти у половины обследованных (44,1 %) МАНК-исследование не обнаружило фрагментов вирусной и бактериальной ДНК. Среди ВПЧ ВКР практически с одинаковой частотой определялись ВПЧ 16 или 18 типов (48,4 и 40,9 % соответственно). Доля других высокоонкогенных типов составила 10,7 % обследованных ($p < 0,001$). Сочетанное инфицирование ВПГ и ВПЧ ВКР отмечено у 24,7 % этой группы.

Сопутствующая гинекологическая патология имела место у 69 женщин (74,7 %). В структуре патологии преобладали миома матки (64,4 %), атрофические изменения слизистой влагалища и шейки матки (55,2 и 58,6 % соответственно), эндометриоз (41,3 %). Пролапс стенок влагалища отмечен у 21,8 % группы. Сопутствующая патология вульвы в виде склерозирующего и гипертрофического лихена, лейкоплакии вульвы и VIN выявлены у 12,6 %. Проходили обследование по поводу дисфункциональных маточных кровотечений в течение предыдущих трех лет 13,8 % группы. Остроконечные кондиломы отмечены у трех пациенток данной возрастной группы (3,2 %).

Проявления климактерического синдрома беспокоили 81,6 % группы, в том числе средняя степень КС диагностирована у 50,7 %, тяжелая у 23,6 % обследованных. Преобладали ранневременные симптомы КС (67,6 %), у 33,8 % отмечены клинические проявления генитоуринарной атрофии в виде пролапса стенок влагалища, дизурических явлений, диспареунии.

Гиперпластические процессы органов репродуктивной системы в ходе обследования выявлены у 25 женщин (26,8 %). В структуре патологии преобладали полипы цервикального канала (40,0 %). По гистологическому строению 70,0 % составили фиброзные полипы, 20,0 % — железисто-фиброзные, у 10,0 % выявлена CIN II в полипе. Следует отметить, что при гистологическом исследовании биопсийного материала только у одной пациентки (10,0 %) была выявлена CIN в полипе, в то время как в соскобе из цервикального канала дисплазия эндоцервикса отмечена у 30,0 % женщин.

Локальная гиперплазия эндометрия в виде полипов диагностирована в 40,0 % случаев, диффузная в 20,0 %. В гистологической структуре преобладали фиброзные полипы (70,0 %), доля фиброзно-железистых новообразований составила 30,0 %. В структуре ГПЭ железистая форма составила 60,0 % (три пациентки), железисто-кистозная 40,0 % (две женщины). Атипическая гиперплазия эндометрия диагностирована у трех пациенток (3,2 %). Во всех случаях она сочеталась с тяжелой CIN.

Менопауза более одного года на момент проведения исследования отмечена у 9,6 % группы (девять женщин). Регулярный МЦ сохранялся у 23 пациенток (26,4 %), различные формы НМФ диагностированы у 61 обследованной (65,6 % группы). В структуре НМФ НЛФ составила 67,2 %, ановуляция — 52,5 %, опсоменорея диагностирована у 45,9 %, в том числе с задержками более 90 дней у 22 обследованных (25,3 %), аномальные маточные кровотечения имели место у 39,3 %, гиперменорея у 14,6 %.

Изменения показателей гормонального статуса отмечены у 31,2 % этой возрастной группы. В структуре гормональных нарушений 55,1 % составили признаки биохимической менопаузы в виде повышения ФСГ, по 31,0 % изменения индекса инсулинорезистентности и гиперандрогенизм, 24,1 % — повышение тиреотропного гормона, 13,8 % — гиперпролактинемия.

Сочетанная патология молочных желез обнаружена у 77,4 % группы (72 женщины). В структуре патологии диффузная фиброзная мастопатия составила 41,7 %, ФКБ — 29,1 %, фибромы молочных желез — 29,2 %. У трех пациенток верифицирован рак молочной железы (3,2 % данной возрастной группы).

Следует отметить высокую частоту сочетанной экстрагенитальной патологии у пациенток исследуемой группы. Нарушение толерантности к глюкозе в ходе обследования выявлено у 18,3 % женщин, аутоиммунный тиреоидит у 12,9 %, ожирение различной степени у 26,9 % обследованных. Артериальная гипертензия выявлена у 49,5 % группы.

В ходе исследования подтверждена высокая частота сочетанной гинекологической патологии у пациенток перименопаузального возраста с CIN. Структура выявленной патологии имела возрастные особенности: среди женщин моложе 45 лет частота миомы матки, эндометриоза и острых конечных кондилов была достоверно выше по сравнению со старшей возрастной группой (соответственно $p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,05$). В группе старше 45 лет часто диагностировались проявления генитоуринарного синдрома, лихен вульвы и пролапс стенок влагалища. Частота признаков недостаточности эстрогенов (климактерического синдрома) превалировала над проявлениями гиперэстрогении (гиперпластические процессы): соответственно 81,6 и 26,8 % ($p < 0,001$). Гиперпластические процессы эндометрия чаще диагностировались у пациенток до 45 лет (41,8 против 26,8 %; $p < 0,05$), а полипы эндометрия преобладали в группе старше 45 лет (40,0 против 23,3 %; $p < 0,05$). Нарушения менструальной

функции по типу НЛФ, ановуляции и олигоменореи в среди пациенток старше 45 лет превышали аналогичные показатели более молодых женщин ($p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,001$). Частота гиперандрогенизма в группе старше 45 лет была ниже (31,0 против 14,6 %; $p < 0,05$), а частота нарушений толерантности к глюкозе и ожирения превышала аналогичные показатели группы моложе 45 лет ($p < 0,01$). В старшей возрастной группе пролапс диагностировался чаще (33,8 против 10,0 %; $p < 0,01$).

При кольпоскопии в обеих группах чаще регистрировались зоны трансформации (ЗТ) второго и третьего типов (30,9 и 35,5 % до 45 лет и 34,4 и 49,5 % старше 45 лет), ЗТ первого типа в группе моложе 45 лет диагностировалась достоверно чаще (33,6 против 16,1 %; $p < 0,001$), а ЗТ третьего типа реже ($p < 0,05$), чем у пациенток старше 45 лет.

Сочетание CIN II–III плоского многослойного эпителия с дисплазией железистого эпителия отмечено у 23,6 % женщин до 45 лет и у 32,3 % пациенток старше 45 лет.

Эпителизация постэксцизионного дефекта у большинства женщин опытной группы завершилась в сроке до шести недель (69,5 %), в том числе у 19 женщин (32,2 %) в сроке до четырех недель. В группе контроля аналогичные показатели составили 50,0 и 16,0 %, что достоверно ниже ($p < 0,05$). Постэксцизионный эндометриоз спустя шесть месяцев после эксцизии диагностирован у 20,0 % женщин контрольной и лишь у 3,4 % опытной группы ($p < 0,05$).

Спустя шесть месяцев после лечения нормативные показатели pH влагалища чаще регистрировались в опытной группе (79,7 против 46,0 %; $p < 0,01$). Дисбиоз влагалища по данным Фемофлор 17 диагностирован у 11,8 % основной и у 32,0 % контрольной группы ($p < 0,05$).

У большинства женщин основной (84,7 %) и у 60,0 % контрольной групп ($p < 0,05$) отмечена нормативная кольпоскопия. Признаки воспаления выявлены у каждой третьей пациентки, перенесшей эксцизию без этапа реабилитации (17 женщин; 34,0 %), что чаще, чем в основной группе (8

женщин; 13,6%; $p < 0,05$). Кольпоскопия LSIL отмечена у 6,7% основной и у 12,0% женщин контрольной группы, HSIL не выявлено в обеих группах. Данные цитологических исследований пациенток основной и контрольной групп через шесть месяцев достоверно не различались, цитограмм HSIL не обнаружено.

Спустя год после лечения нормативные кольпоскопические картины зарегистрированы у 72,9% основной и 64,0% пациенток контрольной группы. Изменения на шейке матки в виде смещения зоны трансформации в цервикальный канал отмечены у 16,0% контрольной и у 6,8% женщин основной группы. Формирование ретенционных кист выявлено у 13,6% основной и 6,8% пациенток группы контроля. Деформация шейки матки отмечена у 6,8% пациенток, перенесших РВХ в сочетании с ФДТ и реабилитацией и у 14,0% обследованных, которым проводилось только оперативное лечение. Цитограмма не имела патологических изменений у 69,5% (41 женщина) после двухэтапной терапии и у 46,0% (23 пациентки) группы контроля ($p < 0,05$). Признаки воспаления при цитологическом исследовании отмечались практически с равной частотой в основной и контрольной группах, составив соответственно 20,3 и 24,0%. Клетки типа ASCUS, L-SIL или HSIL обнаружены у 30,0% обследованных контрольной группы, что чаще по сравнению с основной (10,2%) ($p < 0,05$). У пациенток, у которых были выявлены выраженные аномальные изменения при кольпоскопии и дисплазия при цитологическом исследовании, повторно произведена биопсия шейки матки, у трех женщин подтвердившая диагноз CIN II. Все эти пациентки были из группы контроля.

Положительные результаты ПЦР-теста через шесть месяцев выявлены у 5,1% основной против 20,0% контрольной группы ($p < 0,05$). Спустя год у 96,6% женщин, которым проведено комплексное лечение, отмечены отрицательные результаты ПЦР-теста, в то время как в контрольной группе частота положительных результатов на ВПЧ возросла до 23,3% ($p < 0,01$).

Наблюдение осуществлялось в течение трех лет. На конец периода наблюдения сняты с учета в связи с выздоровлением 53 пациентки основной группы (89,8%). Выздоровление достоверно чаще диагностировано при проведении этапа реабилитации по сравнению с контрольной группой (70,0%) ($p < 0,05$).

Улучшение после лечения с уменьшением степени тяжести дисплазии до CIN I–II отмечено у трех женщин основной (5,8%) и девяти пациенток (18,0%) контрольной группы, они переведены под наблюдение женской консультации.

Рецидив CIN II–III выявлен у двух женщин (3,8%), развитие инвазивного рака шейки матки выявлено у одной пациентки (1,9%) основной группы. В контрольной группе повторное проведение эксцизии в связи с рецидивом тяжелой дисплазии проведено у шести женщин (12,0%), у половины из них (три пациентки) верифицирован инвазивный рак шейки матки, потребовавший проведения радикальной операции с последующей лучевой терапией.

Выводы

Дисплазия шейки матки является локальным проявлением системных нарушений в организме женщины, что обуславливает необходимость коррекции тактики ведения с учетом факторов риска. У женщин перименопаузального возраста преинвазивная патология шейки матки часто сочетается с гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы, развивается на фоне атрофических процессов в урогенитальной зоне, сопровождается проявлениями прогестиновой и эстрогенной недостаточности, что приводит к замедлению репаративных процессов, снижению эффективности лечения. Проведение этапа реабилитации, направленное на коррекцию гормонального дисбаланса, улучшение трофики тканей и улучшение качества жизни, позволяет повысить эффективность лечения дисплазии, предотвратить возникновение рецидивов и прогрессирование CIN. Гормональная терапия должна назначаться с учетом возраста женщины, показателей

гормонального статуса, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии. Назначение мультитаргетной терапии способствует устранению эпигенетических нарушений и гормонального дисбаланса, профилактике онкопатологии, в ряде случаев позволяет избежать деструкции шейки матки. У пациенток старшей возрастной группы с преинвазивной патологией шейки матки необходимо сочетанное ведение с эндокринологом и терапевтом, учитывая высокую частоту сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Список литературы

1. Вакцины для профилактики рака шейки матки. Под ред. Питера Л. Стерна, Генри С. Китченера. М.: «МЕДпресс-информ», 201: 21–96 [Vaccines for the prevention of cervical cancer. Ed. Peter L. Stern, Henry S. Kitchener.] М. MEDpress-Inform, 201: 21–96 (In Russ).
2. Новик В. И. Скрининг рака шейки матки. Практическая онкология 2010; 11 (2): 66–73. Novik V. I. Screening of cervical cancer. [Screening for cervical cancer. Practical oncology] 2010; 11 (2): 66–73 (In Russ).
3. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. Под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ 2012; 192. Profilaktika raka sheyki matki: rukovodstvo dlya vrachei [Prevention of cervical cancer: a guide for physicians] ED G. T. Suhikh, V. N. Prilepskaya. Moscow: MEDpress-inform 2012; 192 (In Russ).
4. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований России и странах СНГ в 2012 г. Москва 2014; 226 Davydov M. I., Aksel E. M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012 g. [Statistics malignancies in Russia and the CIS in 2012] Moscow 2014; 226 (In Russ).
5. Киселева В. И., Крикунова Л. И., Мкртчян А. С., Любина Л. В., Безяева Г. П., Панарина Л. В., Замулаева И. А. Инфицирование вирусом папилломы человека и прогноз РШМ. Вопросы онкологии 2014; 3: 348–351. [Kiseleva V. I., Krikunova L. I., Mkrtychyan L. S., Lyubina L. V., Bezyaeva G. P., Panarina L. V., Zamulaeva I. A. Infection with human papilloma virus and cervical cancer prognosis] Voprosy onkologii 2014; 3: 348–351 (In Russ).
6. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патологии, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. Status Praesens, 2014: 309–377 [Cervix, vagina, vulva: physiology, pathology, kolposokpiya, aestheticc correction. Ed. S. I. Rogovskoy Russian Journal of Oncology]. EVLime. Status Praesens, 2014: 309–377. (In Russ).
7. Трушина О. И., Новикова Е. Г. Возможности фотодинамической терапии для вторичной профилактики вирус-ассоциированного предрака шейки матки. Сибирский онкологический журнал, 2011.

No 3 (45), 19–21, Trushina O. I., Novikova E. G. Vozmozhnosti fotodinamicheskoy terapii dlya vtorichnoy profilaktiki virus-assotsirovannogo predraka sheyki matki [The possibilities of photodynamic therapy for the secondary prevention of the virus-associated precancer of the cervix]. *Siberian Cancer Journal*, 2011. No 3 (45), 19–21 (In Russ).

8. Роговская С. И., Лопатина Т. В., Оламова А. О. Физиохимические методы диагностики и лечения патологии шейки матки. Ж. Жіночий «Лікар» (Украина) 2010; 4: 48–52. Rogovskaya S. I., Lopatina T. V., Olamova A. O. Fizyohirgicheskyye metody diagnostiki i lecheniya patologii sheyki matki [Radiosurgical methods of diagnosis and treatment of cervical pathology]. *Zh. Zhinochiy Likar (Ukraine)* 2010; 4: 48–52 (In Russ).
9. Дамиров М. М. Лазерные, криогенные и радиоволновые технологии в диагностике и лечении в гинекологии — Москва, «Бином», 2010; 320. Damirov M. M. Lazernyye, kriogennyye i radiovolnovyye tehnologii v diagnostike i lechenii v ginekologii [Laser, cryogenic and radio wave technology in the diagnosis and treatment of gynecological] — Moscow, Binom, 2010; 320 (In Russ).
10. Доброхотова Ю. Э., Венедиктова М. Г., Гришин И. И., Саранцев А. Н., Морозова К. В., Луценко Н. Н. Эффективность комплексного подхода к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования вирусом папилломы человека. Фарматека, 2015; 3: 44–48 Dobrohotova Y. E., Venediktova M. G., Grishin I. I., Sarancev A. N., Morozova K. V., Lucenko N. N. Ehffektivnost kompleksnogo podhoda k lecheniyu displazii ehpiteliya sheyki matki umerennoy i tyazheloy stepeni na fone infitsirovaniya virusom papillomy cheloveka [Efficacy of the integrated approach to the treatment of moderate and severe cervical epithelial dysplasia in the presence of human papillomavirus infection] *Pharmateka*, 2015; 3: 44–48 (In Russ).
11. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 1086 с. [Gynecology. National leadership. Ed. Kulakov, I. B. Manuhina, G. M. Saveleva. M.: GEOTAR Media, 2011; P. 1086]. (In Russ).
12. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2009; 119–161. Ashrafyan LA, Kiselev VI, Muzyzhnek EL. Patogeneticheskaya profilaktika raka reproduktivnykh organov [Pathogenetic prevention of cancer of the reproductive organs]. M. Univ. Dimitreyd Schedule Group, 2009: 119–161. (In Russ).
13. Трушина О. И., Новикова Е. Г. Фотодинамическая терапия: новый подход в лечении ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки. — Акушерство и гинекология, 2015; 1: 79–84. Trushina O. I., Novikova E. G. Fotodinamicheskaya terapiya novyy podhod v lechenii vpch assotsirovannoy patologii sheyki matki [Photodynamic therapy: a new approach in the treatment of HPV-associated cervical pathology]. — *Obstetrics and gynecology*, 2015; 1: 79–84 (In Russ).
14. Bassal R. Et al. Risk Factors for Cervical Cancer and CIN3 in Jewish Women in Israel. — Two Case Control Studies / *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2016. — V. 7, N4. — P. 2067–2073.
15. Короленкова Л. И., Брюзгин В. В. Тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CINIII-3/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных. Акушерство и гинекология 2011; 5: 68–74. [Korolenkova L. I., Bryuzgin V. V. Tyazhelye tservikalnyie intraepitelialnyie neoplazii (CINIII-3/preinvazivnyiy rak) i mikrokartsinoma sheyki matki u beremennykh [Severe cervical intraepithelial neoplasia (CINIII-3 / preinvasive cancer) and microcarcinoma cervix in pregnant women]. *Akusherstvo i ginekologiya* 2011; 5: 68–74 (In Russ).
16. Чиссов В. И., Новикова Е. Г., Соколов В. В., Андреева Ю. Ю., Трушина О. И. Оценка эффективности фотодинамической терапии папилломавирусной инфекции при предраке и начальном раке шейки матки. Российский онкологический журнал, 2010; 5: 31–36 Chissov V. I., Novikova E. G., Sokolov V. V., Andreeva Yu. Yu., Trushina O. I. Otsenka effektivnosti fotodinamicheskoy terapii papillomavirusnoy infektsii pri predrake i nachalnom rake sheyki matki [Evaluating the effectiveness of photodynamic therapy of human papilloma virus infection precancer and early cancer of the cervix]. *Russian Journal of Oncology* 2010; 5: 31–36 (In Russ).



РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

WWW.RNIOI.RU

Ростовский онкоинститут собрал на конференцию по лекарственной терапии опухолей свыше 300 отечественных специалистов

11 апреля 2017 года в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте состоялась научно-практическая конференция «Современные направления лекарственной терапии опухолей». В рамках научного мероприятия работали четыре сессии, посвященные новейшим исследованиям в области иммуноонкологии, лекарственного лечения солидных опухолей, онкогематологии и поддерживающей терапии в онкологии.

«Особое внимание на конференции было уделено иммуноонкологии. Это новый этап в лечении онкологических заболеваний. В отличие от традиционной химиотерапии и таргетной терапии, воздействие на иммунную систему онкологией позволяет активировать собственный иммунитет пациента для борьбы со злокачественными заболеваниями. Кроме того, это направление имеет большой научный потенциал», — отметил генеральный директор ФГБУ «РНИОИ» Минздрава

России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный онколог ЮФО Олег Кит.

Участниками конференции стали более 300 специалистов из Москвы, Санкт-Петербурга, регионов юга России: онкологи, химиотерапевты, гематологи и врачи других специальностей. В программе конференции прозвучали более 20 докладов, в том числе шесть научных исследований, сделанных учеными Ростовского НИИ онкологии.

Напомним, конференция, посвященная лекарственной терапии опухолей, в Ростовском онкоинституте только за последний год проводится во второй раз. 01 декабря 2016 года в РНИОИ состоялась Всероссийская научно-практическая конференция «Новые направления в лекарственной терапии злокачественных опухолей». Тогда научный материал также вызвал большой интерес в профессиональной среде, конференция собрала в Ростове свыше 300 ведущих химиотерапевтов и онкогематологов со всей России.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт — один из крупнейших онкоцентров страны, главная клиническая, научная и образовательная база онкологической службы Юга России. Пациентами РНИОИ являются жители Южного и Северо-Кавказского федеральных округов с населением свыше 25 миллионов человек, а также жители других регионов РФ. Клиническая база института составляет 744 койки. Ежегодно в институт за медицинской помощью обращаются более 100 тысяч пациентов, свыше 20 тысяч из них получают лечение. В институте работают 17 клинических и 8 диагностических отделений, 4 научно-экспериментальные лаборатории, отдел подготовки и переподготовки специалистов с аспирантурой и ординатурой. В коллективе РНИОИ 41 доктор наук, 158 кандидатов наук. Среди них 1 академик РАН, 2 члена-корреспондента РАН, 36 профессоров и 3 доцента.



Санкт-Петербург,
«Park Inn by Radisson Прибалтийская»

23-25 ИЮНЯ 2017

III ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ



БЕЛЫЕ НОЧИ

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ ФОРУМА

- Рак молочной железы;
- Колоректальный рак;
- Онкогинекология;
- Опухоли костей и мягких тканей;
- Детская онкология;
- Торакальная онкология;
- Лечение меланомы;
- Современные подходы к лекарственному лечению злокачественных опухолей;
- Скрининг и профилактика онкологических заболеваний.



Организаторы

Рекомендовано ESO

При участии
международной
организации

WWW.FORUM-ONCO.RU

Контакты: Ульяна Шапошникова, e-mail: onooforum2017@ctogroup.ru, телефон: +7 (495) 646-01-55 доб. 143

Современный взгляд на лечение локализованного рака предстательной железы у мужчин пожилого возраста

Е. В. Дарий, к.м.н., врач-уролог
Европейский медицинский центр (ЕМЦ), г. Москва

Current view of treatment of localized prostate cancer in elderly men

E. V. Dariy

European Medical Centre Co., Moscow, Russia

Резюме

Подходы к лечению рака предстательной железы (РПЖ) значительно изменились за последнее десятилетие. В настоящее время РПЖ является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний и второй по частоте встречаемости причиной смерти мужчин. Частота этого заболевания увеличивается с возрастом, в связи с чем врачи в повседневной работе все чаще сталкиваются с проблемой лечения РПЖ именно у пациентов старшего возраста. Как показывают данные многочисленных исследований, при тщательно подобранной терапии РПЖ выживаемость пожилых пациентов и пациентов более молодого возраста аналогична. Тем не менее у пациентов старшего возраста общее состояние здоровья и сопутствующие заболевания могут негативно влиять на переносимость как гормональной, так и химиотерапии, а также усугублять токсическое воздействие последней. Более того, гетерогенность этой популяции пациентов требует мультидисциплинарного подхода для выбора тактики ведения (активное наблюдение или поддерживающая терапия) и определения пользы консервативного и (или) оперативного лечения при РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, пожилой возраст, лечение рака простаты.

Summary

The approaches to the treatment of prostate cancer (PCa) has changed considerably over the last decade. Currently, prostate cancer is one of the most common malignancy and the second leading cause of death among men. The incidence of this disease increases with age, that is why doctors are increasingly facing problems with prostate cancer treatment in older patients. In numerous studies it was shown that carefully selected prostate cancer treatment provides similar survival results of elderly and younger patients. However, in older patients overall health and related diseases can adversely affect the efficacy and safety of different treatment methods. Furthermore, the heterogeneity of the patients population requires a multidisciplinary approach to select proper treatment modality (active surveillance or maintenance therapy) and to determine the use of the conservative and (or) surgical treatment of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, elderly patients, treatment of prostate cancer.

В Российской Федерации рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место не только по встречаемости среди злокачественных новообразований (после рака кожи), но и является второй по частоте причиной летального исхода от онкологических заболеваний [1]. Частота РПЖ увеличивается с возрастом, достигая пика к 70–74 годам жизни мужчин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России на долю больных с РПЖ в 2004 году приходилось 6,9 %, а в 2009 году уже 10,7 % случаев. В мире РПЖ занимает одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований с ежегодной регистрацией более чем у 600 тысяч человек. В США и Европе РПЖ диагностируется более чем у 200 тысяч больных в год [2]. В России в 2000 году состояли на учете у онкологов 37442 больных с РПЖ, в 2010 году — 107942 больных, что свидетельствует об увеличении ча-

стоты РПЖ в течение десятилетия. В 2010 году первично выявленный РПЖ был зарегистрирован у 3550 мужчин в возрасте до 59 лет, у 7986 в возрасте 60–69 лет, у 14732 в возрасте 70 лет и старше, что является подтверждением того факта, что возраст является важнейшим фактором риска развития РПЖ [3]. По данным В. И. Чиссова, на долю локализованного РПЖ (I–II стадий) приходится 44,8 %, местнораспространенного РПЖ (III стадия) — 34,9 %, метастатического РПЖ (IV стадия) — 18,5 % случаев. Пятилетняя выживаемость больных, у которых имеются локализованная и местнораспространенная стадии РПЖ, достигает 100 %. При наличии РПЖ с отдаленными метастазами пятилетняя выживаемость больных составляет всего 34 % [3]. Для сравнения, в США ожидаемая продолжительность жизни мужчин 60, 70 и 80 лет составляет 20,8; 13,7 и 8,2 года соответственно [4]. В связи с постарением населения и увеличени-

ем продолжительности жизни перед врачом все чаще встает вопрос пользы и риска при лечении РПЖ [5, 2].

Известно о наличии несоответствия между заболеваемостью и смертностью от РПЖ: выявляемость этого заболевания в течение года в восемь раз превышает частоту летального исхода от него [6]. Много вопросов вызывает проблема метастатического кастрационнорезистентного (гормонорезистентного) РПЖ, подходы к лечению которого на сегодняшний день существенно изменились [7, 8, 9]. Результаты демографического исследования (3452 больных в возрасте 55–80 лет на протяжении 10 лет наблюдения) показали, что вероятность летального исхода от РПЖ возрастает с увеличением возраста [10]. Согласно данным этого исследования, более половины всех случаев смерти в результате РПЖ произошли именно у пациентов в возрасте 75 лет или старше, хотя пациенты этой возрастной категории составили только четверть пациентов с РПЖ.

Таблица
Возможные методы оценки состояния пациента пожилого возраста

Область применения	Возможные шкалы и методики оценки
Функциональное / физическое состояние	Ежедневная активность (Activities of Daily Living) Инструментальная оценка ежедневной активности (Instrumental Activities of Daily Living) Потери сознания в анамнезе (History of Falls)
Сопутствующие заболевания / прием лекарственных средств	Шкала Чарлсона по оценке сопутствующих заболеваний (Charlson Comorbidity Scale) Cumulative Illness Scale-Geriatrics Шкала по оценке сопутствующих состояний и их тяжести (Comorbidity count and severity)
Когнитивная функция	Оценка психического статуса (Mini-Mental Status Examination) Короткий опросник для оценки психического статуса (Short Portable Mental Status)
Психологическое состояние	Гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale) Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)
Питание	Индекс массы тела Потеря массы тела Мини-шкала по оценке питания (Mini-Nutritional Assessment)
Социальный статус	Необходимость в финансовой поддержке, способность самостоятельно передвигаться

Большинство врачей не обладают необходимыми знаниями для выработки индивидуальной тактики ведения пожилого человека с РПЖ и назначают лечение в этой уязвимой группе пациентов без адекватной информированности. Поэтому на сегодняшний день подходы к лечению РПЖ у пожилых мужчин неоднозначны и требуют дальнейшего изучения, так как у многих пациентов прогрессирование заболевания может происходить медленно даже без лечения и не стать причиной их смерти.

Оценка возраста пациента для помощи в принятии решения по лечению РПЖ

Решение о выборе метода лечения РПЖ у мужчин старшего возраста должно основываться на сопоставлении ожидаемой продолжительности жизни и агрессивности онкологического заболевания. Польза от лечения может перевешивать возможный риск у пациентов старшего возраста с агрессивной или системной формой заболевания, даже если у пациента имеются сопутствующие заболевания, которые влияют на его продолжительность жизни. Кроме того, лечение будет более эффективным у пожилых пациентов с относительно длительной ожидаемой продолжительностью жизни.

С другой стороны, у пациентов с неагрессивным течением заболевания и короткой ожидаемой продолжительностью жизни назначение

специфического лечения РПЖ может ухудшить состояние здоровья, качество жизни и ускорить наступление летального исхода. Такие факторы, как возраст, полиморбидность, функциональные нарушения и гериатрические синдромы (включая когнитивные расстройства) имеют клиническую значимость при оценке ожидаемой продолжительности жизни при многих хронических заболеваниях с высокой медико-социальной значимостью, включая и РПЖ [11]. В отличие от лиц более молодого возраста, в пожилом и старческом возрастах РПЖ не встречается в виде изолированного заболевания и всегда сопровождается другими заболеваниями, которые необходимо принимать во внимание. Согласно системе наблюдения Охайо (США) за онкологическими больными, всего 12% пациентов старшего возраста не имели сопутствующих заболеваний или гериатрических синдромов [12], что делает проблему полиморбидности актуальной при выборе тактики ведения пожилого больного.

В гериатрической практике используются разные инструменты для оценки статуса пожилого пациента, которые также можно использовать для определения ожидаемой продолжительности жизни с целью выбора метода лечения пациентов с РПЖ. Шкалы оценки гериатрического статуса (ШГС) включают в себя несколько компонентов: функциональный статус, сопутствующие заболевания, когнитивный статус, самооценка состояния

своего здоровья, мобильность, статус питания, психологический и социальный статусы [13] (табл.).

Комбинация этих методов оценки состояния пациента успешно применяется в клинической практике и исследованиях в онкологии. ШГС помогает выявить ранее не диагностированные состояния, которые могут повлиять на ожидаемую продолжительность жизни, выбрать метод лечения РПЖ, оценить его переносимость и эффективность. В ряде исследований было показано, что у пациентов старшего возраста, которым проводилось лечение по поводу РПЖ, имелись значительные нарушения по данным ШГС в отношении функционального состояния, когнитивных функций и статуса питания [14, 15, 16].

По результатам ШГС пожилых пациентов с РПЖ можно разделить на три группы в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни. Здоровые мужчины с отсутствием значимых функциональных нарушений и заболеваний должны получать то же самое лечение, что и мужчины более молодого возраста с аналогичной стадией заболевания. С другой стороны спектра находятся ослабленные пожилые мужчины с выраженными функциональными нарушениями, значимыми сопутствующими заболеваниями и (или) одним или несколькими гериатрическими синдромами. Ожидаемая продолжительность жизни у этих мужчин невысока, в то время как очень велик риск токсических ос-

ложнений при лечении РПЖ. Гораздо сложнее принимать решение в отношении лечения пациентов с умеренно выраженными когнитивными и функциональными изменениями, которые адекватно контролируются, не являются жизнеугрожающими, без других значимых гериатрических синдромов. Таким пациентам лечение РПЖ должно проводиться только в том случае, если риск канцерспецифической смертности превышает вероятность смертности от сопутствующих заболеваний и (или) выполнять минимально инвазивное лечение, которое поможет улучшить качество жизни или уменьшить клинические проявления РПЖ [17, 18].

Таким образом, применение ШГС для оценки функционального состояния, сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов позволяет распределить пожилых пациентов на три группы: здоровые, относительно здоровые и ослабленные. Здоровые мужчины относятся к 25 % пациентов с максимальной ожидаемой продолжительностью жизни, тогда как ослабленные пациенты — к 25 % с минимальной ожидаемой продолжительностью жизни. Вышепредставленную таблицу можно использовать для оценки ожидаемой продолжительности жизни пациента. ШГС могут быть также полезны врачу в повседневной практике для выбора метода лечения РПЖ с оптимальными результатами.

Лечение локализованного рака простаты

Локализованные и местнораспространенные формы РПЖ составляют около 81 % всех форм, по данным Национального регистра онкологических заболеваний (National Program of Cancer Registries, NPCR) [4]. Возможные варианты лечения включают в себя активное наблюдение, лучевую терапию с или без андрогенной блокады и радикальную простатэктомию. На сегодняшний день отсутствуют сравнительные контролируемые рандомизированные исследования, посвященные изучению разных методов лечения РПЖ у пожилых пациентов. В связи с этим при выборе метода лечения следует учитывать имеющийся клинический опыт, функциональный

статус и возраст пациента, возможные побочные эффекты терапии, предпочтения самого пациента и риск смерти как от РПЖ, так и от сопутствующих заболеваний. А. D'Amico с соавт. [19] разработана система стратификации риска РПЖ, которая разделяет локализованный РПЖ на заболевания низкого, промежуточного и высокого риска в зависимости от балла по шкале Глисона, дооперационного уровня ПСА и клинической стадии. При этом вероятность летального исхода мужчин от РПЖ высокого риска оказалась гораздо выше, чем среди мужчин с низким или промежуточным риском РПЖ. Сравнительный анализ методов лечения, проведенный разными исследователями, показал ухудшение качества жизни у мужчин старше 70 лет при проведении инвазивного лечения (радикальная простатэктомию или лучевая терапия) [20, 21].

Активное наблюдение

Активное наблюдение включает в себя рутинное определение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование наряду с периодическим выполнением биопсии простаты для выявления и оценки агрессивности РПЖ до того момента, как он становится incurable. В двух крупных клинических исследованиях было проведено сравнение смертности от всех причин и канцерспецифической смертности при выполнении радикальной простатэктомии или наблюдении при локализованных формах РПЖ [22, 23]. Оказалось, что радикальная простатэктомию по сравнению с активным 10-летним наблюдением незначительно снижала общую смертность. По данным Scandinavian Prostate Cancer Group, радикальная простатэктомию снижала смертность от РПЖ, но не у мужчин старше 65 лет [22]. Напротив, в исследовании Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) выполнение радикальной простатэктомии было связано со снижением смертности от всех заболеваний у мужчин с уровнем ПСА более 10 нг/мл (ОШ 0,67; 95 % ДИ 0,48–0,94) и, возможно, у мужчин с промежуточным или высоким риском РПЖ, но ее польза у мужчин старше 65 лет оказалась неясной [23].

У пожилых пациентов с РПЖ низкого риска или непродолжительной ожидаемой продолжительностью жизни из-за возраста, общего состояния или серьезных сопутствующих заболеваний активное наблюдение может быть более эффективным [21]. К сожалению, в настоящее время только от 5 до 9 % пациентов с РПЖ низкого риска рекомендована и выполняется тактика активного наблюдения, однако в случае применения мультидисциплинарного подхода к оценке факторов риска этот процент может быть увеличен [24].

Радикальная простатэктомию

Радикальная простатэктомию является методом выбора при лечении локализованного РПЖ. Применение этой методики у пациентов с длительной ожидаемой продолжительностью жизни и РПЖ высокого риска, а также у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет будет малоэффективным [21]. А. Stephenson разработаны нормограммы для прогнозирования смертности от РПЖ после выполнения радикальной простатэктомии [25]. К сожалению, ее валидность у пожилых пациентов оказалась сомнительной, поскольку средний возраст когорты, на основании которой формировалась шкала, и контрольной группы составил 61 год и 60 лет соответственно. По данным аналитической модели Маркова (Decision-Analytic Markov Model), у пожилых пациентов с небольшим количеством сопутствующих заболеваний и с умеренно или низкодифференцируемым локализованным РПЖ радикальная простатэктомию приводит к значительному улучшению как прогноза, так и качества жизни [26].

Сопутствующие заболевания и возраст тесно связаны с риском развития послеоперационных осложнений, к которым относятся недержание мочи, стриктура уретры и импотенция [27]. О значимости полиморбидности в пожилом возрасте свидетельствуют данные С. Begg, показавшего, что индекс коморбидности Романо-Чарлсона коррелирует с высоким риском смерти в течение 60 дней послеоперационного периода [28]. Лишь с началом применения робот-ассистированной лапароско-

пической техники, которая обеспечивает минимальное повреждение нейронов периферической нервной системы и быстрое восстановление после операции, отличные результаты операции были получены у мужчин всех возрастов. Из-за высокого периоперативного риска радикальную простатэктомию, как правило, не предлагают и не выполняют мужчинам старше 75 лет, независимо от ожидаемой продолжительности жизни [27, 29].

Лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия и брахитерапия — два основных вида лучевой терапии, используемые при лечении локализованного РПЖ. У пожилых пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет без значительных факторов риска развития осложнений (сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, метаболический синдром, респираторные нарушения, заболевания желудочно-кишечного тракта) оптимальным методом лечения является лучевая терапия [21]. По мнению некоторых авторов, при проведении лучевой терапии, помимо отсутствия риска периоперационных осложнений, у пациентов ниже риск развития недержания мочи и выше вероятность сохранения эректильной функции по сравнению с радикальной простатэктомией [30, 31].

Важно принимать во внимание тот факт, что курс проведения лучевой терапии составляет восемь недель, и на протяжении этого периода многие пациенты могут испытывать нежелательные симптомы со стороны мочевого пузыря и (или) кишечника. Согласно данным многих авторов, сочетание антиандрогенной терапии и лучевой терапии у пациентов с промежуточным или высоким риском РПЖ улучшает общую выживаемость по сравнению с проведением только лучевой терапии [32, 33, 34]. Практикующему врачу следует прогнозировать ожидаемые риски при проведении гормональной терапии у лиц старшей возрастной группы. Следует также учитывать тот факт, что такие осложнения, как эректильная дисфункция и недержание мочи,

могут развиваться в более отдаленные сроки после лучевой терапии, чем после радикальной простатэктомии. Сочетанное применение гормональной терапии и дистанционной лучевой терапии связано с более высоким риском летального исхода у пациентов с умеренно или значительной выраженными сопутствующими состояниями [35].

Брахитерапия обычно выполняется у пациентов с локализованным РПЖ низкого риска, ее применение также может рассматриваться и у пациентов старшего возраста, но данных по влиянию на выживаемость у данной группы пациентов пока недостаточно.

Гормональная терапия

У больных с локализованным РПЖ, которым невозможно выполнение радикального лечения, первичное применение гормональной терапии оказывает благоприятное влияние на выживаемость по сравнению с отсроченным началом терапии [36]. Однако это лечение не влияет на канцерспецифическую смертность, за исключением пациентов с агрессивным течением заболевания, которое приводит к летальному исходу спустя 3–5 лет после постановки диагноза. Помимо этого, к настоящему времени не выявлено значимых различий в отношении времени перехода заболевания в кастрационно-резистивную форму между немедленным и отсроченным назначением гормональной терапии [36]. Исследование отдаленных осложнений лечения локализованного РПЖ показало, что после радикальной простатэктомии у пациентов в 6,2 и 5,1 раза чаще возникало недержание мочи через 2 и 5 лет соответственно по сравнению с пациентами, получавшими лучевую терапию [30]. Следует отметить, что через 15 лет наблюдения различий между группами пациентов не выявлялось. Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении эректильной дисфункции, несмотря на то, что вероятность ее после радикальной простатэктомии через 2 и 5 лет после операции была выше, но через 15 лет после лечения различий между разными группами лечения не наблю-

далось. С другой стороны, у пациентов после радикальной простатэктомии спустя 2 года и 5 лет симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта были менее выражены, чем после лучевой терапии. Однако через 15 лет наблюдения различия между группами больных не сохранились. При 15-летнем наблюдении за пациентами после лечения локализованного РПЖ у большинства из них отмечалось снижение всех функций организма. Однако у пациентов, которые были в группе активного наблюдения, реже отмечались эректильная дисфункция и недержание мочи, чем в группе активного лечения [19]. Авторы отметили, что, независимо от вида терапии, у больных нередко наблюдались тревожно-депрессивное состояние и ухудшение качества жизни. Плохое качество жизни, наличие тревожно-депрессивного состояния являются не только проявлением тяжелого течения заболевания, но и влекут за собой ухудшение функционального статуса, что ограничивает физическую и социальную активность больных. Это особенно актуально для лиц пожилого возраста, у которых так называемая независимая жизнь неотъемлемо связана с сохранностью психического здоровья и способностью к активному образу жизни. Поэтому при выборе тактики ведения больных пожилого возраста всегда следует оценивать функциональный статус, качество жизни и тревожно-депрессивное состояние [37].

Выбор метода лечения

Для принятия решения о выборе метода лечения РПЖ важно учитывать возраст больных и наличие сопутствующих заболеваний. Более четверти пациентов с РПЖ составляют мужчины в возрасте старше 75 лет. Более половины всех смертей, связанных с РПЖ, которые происходят ежегодно в мире, возникают у мужчин в возрасте старше 75 лет. Лучшим средством оценки общего состояния пациента являются шкалы гериатрических синдромов, при помощи которых пациентов возможно стратифицировать в группы для выбора метода лечения.

Заключение

Крайне важно отслеживать возможные проявления токсичности лечения у пожилых пациентов, поскольку это может негативно повлиять на общий функциональный статус. При правильно подобранной терапии у пожилых пациентов можно добиться сопоставимых с более молодыми пациентами результатов лечения с точки зрения влияния на качество и общую продолжительность жизни. В настоящее время не существует четких критериев для выбора тактики лечения пациентов старшего возраста с РПЖ. В связи с этим проведение дальнейших исследований в этом направлении позволит улучшить результаты лечения и качество жизни этой группы пациентов.

Список литературы

1. Alekseev B. Ya. The combined cancer therapy of a prostate gland // *Onkourologiya*. — 2012. — No. 4. — Page 77–82. Russian (Алексеев Б. Я. Комбинированное лечение рака предстательной железы // *Онкоурология*. — 2012. — № 4. — С. 77–82).
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* — 2013. — Vol. 63, № 1. — P. 11–30.
3. Chissov V. I., Rusakov I. G. Cancer cases of a prostate gland in the Russian Federation // *Experimental and clinical urology*. — 2011. — No. 2–3. — Page 6–7. Russian (Чиссов В. И., Русаков И. Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // *Экспериментальная и клиническая урология*. — 2011. — № 2–3. — С. 6–7).
4. Fung C. Dale W., Mohile S. Prostate cancer in the elderly patient // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 32, № 24. — P. 2523–2530.
5. Zlotta A. R., Egawa S., Pushkar D. et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men // *J. Natl Cancer Inst.* — 2013. — Vol. 105, № 14. — P. 1050–1058.
6. Schroder F. H., Hugosson J., Roobol M. J. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 13. — P. 1320–1328.
7. Dale W., Mohile S. G., Eldadah B. A. et al. Biological, clinical, and psychosocial correlates at the interface of cancer and aging research // *J. Natl Cancer Inst.* — 2012. — Vol. 104, № 8. — P. 581–589.
8. Sajid S., Mohile S. G., Szmulewitz R. et al. Individualized decision-making for older men with prostate cancer: Balancing cancer control with treatment consequences across the clinical spectrum // *Semin. Oncol.* — 2011. — Vol. 38, № 2. — P. 309–325.
9. Dale W. "Staging the aging" when considering androgen deprivation therapy for older men with prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27, № 21. — P. 3420–3422.
10. Scosyrev E., Messing E. M., Mohile S. et al. Prostate cancer in the elderly: Frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality // *Cancer*. — 2012. — Vol. 118, № 12. — P. 3062–3070.
11. Larina V. N., Raspopova T. N. The mineral density of a bone tissue and bone exchange at chronic heart failure. *Cardiology of 2016*: 7: 39–46 (Ларина В. Н., Распопова Т. Н. Минеральная плотность костной ткани и костный обмен при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2016: 7: 39–46. Russian).
12. Koroukian S. M., Murray P., Madigan E. Comorbidity, disability, and geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving home health care // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24, № 15. — P. 2304–2310.
13. Mohile S., Dale W., Hurria A. Geriatric oncology research to improve clinical care // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 9, № 10. — P. 571–578.
14. Hurria A., Cohen H. J., Extermann M. Geriatric Oncology Research in the Cooperative Groups: A Report of a SIOG Special Meeting // *J. Geriatr. Oncol.* — 2010. — Vol. 1, № 1. — P. 40–44.
15. Mohile S. G., Bylow K., Dale W. et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation // *Cancer*. — 2007. — Vol. 109, № 4. — P. 802–810.
16. Hurria A., Togawa K., Mohile S. G. et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29, № 25. — P. 3457–3465.
17. Ketelaars L., Pottel L., Lycke M. et al. Use of the Freund clock drawing test within the Mini-Cog as a screening tool for cognitive impairment in elderly patients with or without cancer // *J. Geriatr. Oncol.* — 2013. — Vol. 4, № 2. — P. 174–182.
18. Mohile S. G., Xian Y., Dale W. et al. Association of a cancer diagnosis with vulnerability and frailty in older Medicare beneficiaries // *J. Natl Cancer Inst.* — 2009. — Vol. 101, № 17. — P. 1206–1215.
19. D'Amico A. V., Moul J., Carroll P. R. et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, № 11. — P. 2163–2172.
20. Fleming C., Wasson J. H., Albertsen P. C. et al. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer: Prostate Patient Outcomes Research Team // *JAMA*. — 1993. — Vol. 269, № 20. — P. 2650–2658.
21. Droz J. P., Balducci L., Bolla M. et al. Management of prostate cancer in older men: Recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology // *BJU Int.* — 2010. — Vol. 106, № 4. — P. 462–469.
22. Bill-Axelsson A., Holmberg L., File'n F. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized trial // *J. Natl Cancer Inst.* — 2008. — Vol. 100, № 16. — P. 1144–1154.
23. Wilt T. J., Brawer M. K., Jones K. M. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367, № 3. — P. 203–213.
24. Aizer A. A., Paly J. J., Zietman A. L. et al. Multidisciplinary care and pursuit of active surveillance in low-risk prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (25): 3071–3076.
25. Stephenson A. J., Kattan M. W., Eastham J. A. et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27, № 26. — P. 4300–4305.
26. Alibhai S. M., Naglie G., Nam R. et al. Do older men benefit from curative therapy of localized prostate cancer? // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, № 17. — P. 3318–3327.
27. Walsh P. C., DeWeese T. L., Eisenberger M. A. Clinical practice. Localized prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, № 26. — P. 2696–2705.
28. Begg C. B., Riedel E. R., Bach P. B. Variations in morbidity after radical prostatectomy // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, № 15. — P. 1138–1144.
29. Siddiqui S. A., Sengupta S., Slezak J. M. et al. Impact of patient age at treatment on outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer // *J. Urol.* — 2006. — Vol. 175, № 3. — P. 952–957.
30. Resnick M. J., Koyama T., Fan K. H. et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368, № 5. — P. 436–445.
31. Poushkar D., Yu., Yudovsky S. O. Correction of erectile dysfunction at the patients who have transferred a radical prostatectomy // *Urology*. — 2014. — No. 2. — P. 68–71. Russian (Пушкар Д. Ю., Юдовский С. О. Коррекция эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию // *Урология*. — 2014. — № 2. — С. 68–71).
32. Bolla M., de Reijke T. M., Van Tienhoven G. et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 24. — P. 2516–2527.
33. D'Amico A. V., Chen M. H., Renshaw A. A. et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial // *JAMA*. — 2008. — Vol. 299, № 3. — P. 289–295.
34. Jones C., Hunt D., McGowan D. et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365, № 2. — P. 107–118.
35. Nanda A., Chen M. H., Moran B. J. et al. Cardiovascular comorbidity and mortality in men with prostate cancer treated with brachytherapy-based radiation with or without hormonal therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2013. — Vol. 85, № 5. — P. 209–215.
36. Studer U. E., Whelan P., Wimpfissinger F. et al. Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer: final results of EORTC Randomized Trial 30891 with 12 years of follow-up // *Eur. Urol.* — 2014. — Vol. 66, № 5. — P. 829–838.
37. Johansson E., Steineck G., Holmberg L. et al. Long-term quality-of-life outcomes after radical prostatectomy or watchful waiting: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomised trial // *Lancet Oncol.* — 2011. — Vol. 12, № 9. — P. 891–899.





Лучшее по материалам международных
конференций и симпозиумов 2017:

ЗАПАД

7-9 июля, Сочи



Место проведения:

г. Сочи, ул. Орджоникидзе, 11А, гостиница Mercure

www.rosoncweb.ru

Возможности лучевой терапии в лечении пациентов с метастатическим поражением позвонков, вызывающим компрессию спинного мозга

С. И. Ткачев, д.м.н., проф., в.н.с. радиологического отделения НИИ КиЭР¹
Д. С. Романов, врач-радиолог радиологического отделения НИИ КиЭР¹
Е. В. Тимошкина, врач-радиолог радиологического отделения НИИ КиЭР¹
А. К. Валиев, к.м.н., с.н.с. отделения вертебральной хирургии НИИ КО¹
А. В. Назаренко, к.м.н., зав. радиологическим отделением НИИ КиЭР¹
В. В. Глебовская, к.м.н., с.н.с. радиологического отделения НИИ КиЭР¹
О. П. Трофимова, д.м.н., в.н.с. радиологического отделения НИИ КиЭР¹
Т. Н. Борисова, к.м.н., с.н.с. радиологического отделения НИИ КиЭР¹
Д. И. Федосеенко, врач-радиолог отделения радиохирургии НИИ КО¹
С. В. Медведев, к.м.н., с.н.с. отделения нейрорадиологии отдела лучевой терапии²

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²Московский научно-исследовательский институт имени П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

Potential of radiotherapy in treatment of patients with metastatic vertebral lesions, causing compression of spinal cord

S. I. Tkachyov, D. S. Romanov, E. V. Timoshkina, A. K. Valiev, A. V. Nazarenko, V. V. Glebovskaya, O. P. Trofimova, T. N. Borisova, D. I. Fedoseenko, S. V. Medvedev

Russian Oncological Scientific Centre n.a. N. N. Blokhin, Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen — a Branch of National Medical Radiological Research Centre; Moscow, Russia

Резюме

Синдром компрессии спинного мозга — тяжелое осложнение метастатического поражения позвоночного столба у онкологических больных. Отсутствие специфического лечения или неэффективность такого лечения ведут к развитию нарушения чувствительной и двигательной функций конечностей, нарушения функции тазовых органов, выраженного болевого синдрома. Своевременно проведенный курс дистанционной лучевой терапии в самостоятельном режиме или составе комплексной терапии позволяет предотвратить инвалидизацию пациента и значительно повысить качество его жизни. В данной статье приведены два примера успешного лечения пациентов с синдромом компрессии спинного мозга с применением дистанционной лучевой терапии в составе комплексного лечения.

Ключевые слова: компрессия спинного мозга, дистанционная лучевая терапия, восстановление функции нижних конечностей.

Summary

Spinal cord compression syndrome is a serious complication of metastatic lesions of the spine in patients with cancer. No specific treatment or ineffectiveness of such treatment lead to the development of sensory disturbances and motor functions of limbs, pelvic organ dysfunction, severe pain syndrome. Timely conducted course of external beam radiotherapy in separate mode or complex therapy prevents the patient's disability, and significantly improve the quality of life. This article provides two examples of the successful treatment of patients with spinal cord compression syndrome with the use of external beam radiation therapy as part of comprehensive treatment.

Key words: spinal cord compression, external beam radiotherapy, efficiency, lower limbs function recover.

Введение

Метастазы в кости при диссеминации злокачественных опухолей встречаются в 50–70% случаев и чаще всего встречаются при раке молочной железы, простаты, легкого, щитовидной железы, почки (37–84% всех случаев всех костных метастазов) [1]. При раке молочной железы наиболее частая локализация метастазов — поясничные позвонки (59%) и грудные позвонки (57%) [2]. Синдром компрессии спинного мозга развивается у 8% больных с метастатическим поражением костной

ткани [3] и возникает вследствие компрессии и (или) образования экстрадурального мягкотканного компонента при метастатическом поражении позвонков: грудных (70%), пояснично-крестцовых (20%) и шейных (10%) [4]. Клиническая картина характеризуется развитием неврологического дефицита различной степени выраженности. Наличие этих симптомов свидетельствует о компрессии спинного мозга [5].

Этим пациентам показано немедленное назначение дегидра-

тационной терапии и проведение хирургического вмешательства или курса дистанционной лучевой терапии для достижения регрессии клинических проявлений. В случае развившегося пареза раннее начало лечения позволяет надеяться на полное восстановление двигательной функции конечностей, поэтому хирургическое лечение или курс лучевой терапии должны проводиться в максимально ранние сроки от появления и развития синдрома сдавления спинного мозга,

несмотря на эффективность применения глюкокортикостероидов. Существуют целый ряд правил и рекомендаций, указывающих на преимущества проведения хирургического вмешательства или лучевого воздействия в каждом клиническом случае. Кандидатами на хирургическое вмешательство являются соматически неотягощенные пациенты, имеющие хорошие показатели индекса Карновского и ECOG, чья ожидаемая продолжительность жизни превышает три месяца. Учитываются также наличие висцеральных метастазов, количество пораженных позвонков, степень злокачественности опухоли [6], ее предполагаемая радиорезистентность [7]. Применение комбинированного лечения (хирургического вмешательства с последующим курсом дистанционной лучевой терапии) может иметь преимущество в сравнении с лучевой терапией в монорежиме [8]. Тем не менее дистанционная лучевая терапия или комплексное консервативное лечение (комбинация лучевой терапии и лекарственной терапии) играет большую роль в лечении таких пациентов. Подведение достаточной дозы, помимо обезболивающего эффекта, дает возможность достижения регрессии мягкотканного экстрадурального компонента, полной или частичной репарации пораженных позвонков и восстановления костной ткани.

В статье приведены два клинических наблюдения пациентов, получивших лечение в радиологическом отделении Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина Минздрава России — больного раком молочной железы и больного аденокарциномой предстательной железы с метастазами в кости и патологическим переломом позвонков, приведших к нижней параплегии.

Клинические случаи **Пациентка Л., 48 лет**

Диагноз: рак левой молочной железы, множественное метастатическое поражение легких, печени, костей скелета, T4N3M1, IV стадия.

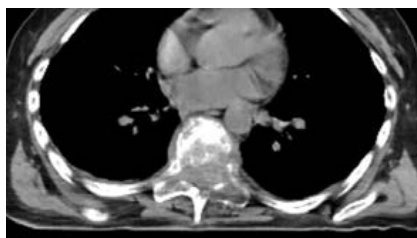


Рисунок 1. Деструктивные изменения позвонков с компрессией спинного мозга (исследование, выполненное до начала лучевой терапии 14.03.13).

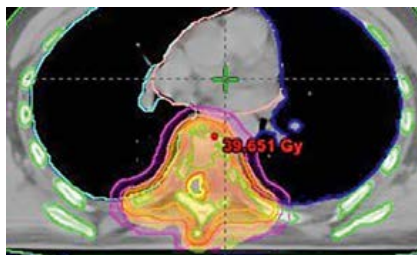


Рисунок 2. Дозное распределение плана лучевой терапии (представлено дозное распределение в пределах 95-процентной изодозной кривой; обращает на себя внимание возможность снижения дозы на спинной мозг посредством применения технологии RapidArc [АТОМИ]).

Считает себя больной с января 2013 года, когда появились жалобы на боли в спине. В конце марта 2013 возникли и постепенно нарастали явления нижнего парапареза и нарушений функции тазовых органов, в течение 5–6 дней развилась параплегия.

Гистологическое исследование: инфильтративный протоковый рак II степени злокачественности с раковыми эмболами в лимфатических щелях. РЭ — 0 баллов; РП — 2 балла из 8; Her 2/neu — (+++); Ki67 = 35 %.

По данным маммографии и УЗИ от 03.04.13 в левой молочной железе определяется опухоль до 7,8 × 4,5 см; в левой аксиллярной области метастатически пораженные лимфатические узлы до 2,0 см, в левой надключичной — до 0,8 см.

По данным сцинтиграфии скелета от 04.04.13 определяются очаги повышенного накопления РФП в области позвонков Th₆ и Th₈₋₉, правой подвздошной кости, переднего отрезка V ребра слева, проксимальных отделов бедренных костей.

По данным КТ органов грудной клетки от 14.03.13 определяются деструктивные изменения позвонков Th₆₋₉ с формированием мягкоткан-

ного компонента и стенозом данным компонентом позвоночного канала на данном уровне (рис. 1). Также определяются множественные метастатические очаги до 0,5 см в обоих легких, метастатические очаги в печени.

Консультация невролога от 15.04.13: клиническая картина компрессии спинного мозга на уровне Th₆. Объективно: нижняя центральная параплегия с проводниковыми нарушениями всех видов чувствительности с уровня Th₆₋₈ дерматомов. Симптом Бабинского с двух сторон. Нарушения функций тазовых органов.

С 18.04.13 по 20.05.13 проведены два курса химиотерапии доксорубицином (25 мг/м²) в комбинации с введениями герцептина.

Лучевая терапия. Одновременно с началом химиотерапии с 18.04.13 по 30.04.13 проведен паллиативный курс конформной дистанционной лучевой терапии под контролем визуализации (IGRT) на ускорителе электронов Varian Clinac 2300iX фотонами энергией 6 МэВ с применением трехмерного планирования (3D-CRT), многолепесткового коллиматора Milenium 120 и динамических клиновидных фильтров.

Область облучения: позвонки Th₄₋₉ с применением технологии RapidArc (АТОМИ), РОД — 4 Гр пять раз в неделю, СОД — 36 Гр (58 иГр) (рис. 2).

Курс дистанционной лучевой терапии проведен в комбинации с лекарственной терапией доксорубицином и герцептином на фоне дегидратационной терапии дексаметазоном (16 мг внутримышечно утром + 8 мг внутримышечно вечером).

Из негативных побочных эффектов проведенного лечения отмечались явления острого лучевого эзофагита I–II степеней.

В процессе проведения курса дистанционной лучевой терапии стало отмечаться появление произвольных движений в пальцах нижних конечностях. 31.12.13 пациентка сообщила о полном восстановлении функций тазовых органов и силы в нижних конечностях. 17.05.14 пациентка сообщила о способности к самостоятельному передвижению с помощью опоры.

Пациент X., 74 года

Диагноз: рак предстательной железы, метастатическое поражение легких, костей скелета, T_xN_xM₁, IV стадия.

В мае 2014 года начали беспокоить боли в поясничной области. В августе верифицирован рак предстательной железы, ПСА — 152 нг/мл.

С 25.08.14 начата гормональная терапия касодексом (150 мг в сутки ежедневно) и золадексом (3,6 мг один раз в 28 дней).

Несмотря на проведение гормональной терапии, с 28.08.14 стала отмечаться и нарастать слабость в нижних конечностях, 05.09.14 установлен нижний парапарез, однако функции органов таза были сохранены, чувствительность в нижних конечностях сохранена частично. Также усилились боли в пояснице, костях таза.

Гистологическое исследование: ацинарная аденокарцинома, индекс Глисона 4 + 4 = 8.

По данным КТ от 10.09.14 в обоих легких определяются очаги от 0,4–0,7 см, в S6 левого легкого субплеврально — до 1,7 см. Также определяются метастазы в задних отрезках V ребра слева и VI ребра справа, в рукоятке грудины, телах Th_{1–8}, L_{1–2}, боковых массах крестца, телах подвздошных костей. Также отмечаются метастатическое поражение левого бокового и остистого отростков позвонка L₁, а также деформация тела L₂-позвонка — вероятно, проявление патологического перелома.

По данным МРТ органов малого таза от 10.09.14 предстательная железа увеличена в размерах до 5,2 × 3,8 × 4,2 см преимущественно за счет левой доли. Отмечается распространение опухоли за пределы капсулы на семенные пузырьки. В структуре видимых отделов пояснично-крестцового отдела позвоночника, костей таза и бедренных костей определяются метастазы от 0,2 до 5,0 см.

По данным МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 14.09.14 в позвонках Th₁₁–S₁ визуализируются множественные метастазы различных размеров (вплоть

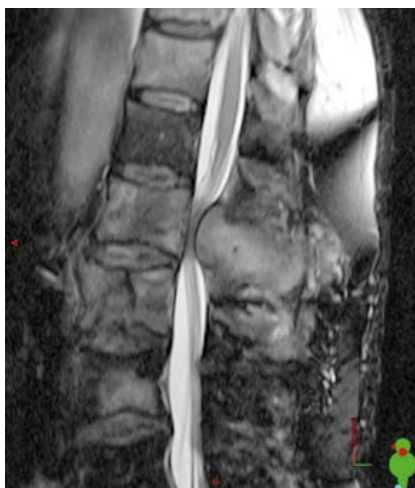


Рисунок 3. Компрессия спинного мозга на уровне позвонка L₁ (исследование, выполненное до начала лучевой терапии 14.09.14; обращает на себя внимание сужение позвоночного канала на уровне L₁ до 0,3 см).

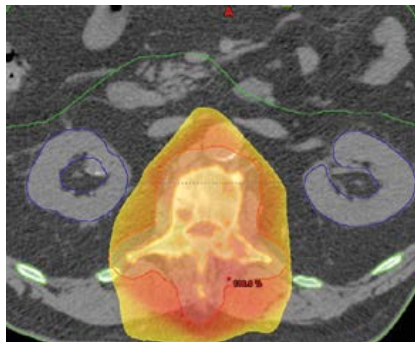


Рисунок 4. Объемы лучевой терапии и дозное распределение плана лучевой терапии (оранжевой линией ограничен объем STV [клинический объем цели]; красной — PTV [запланированный объем лечения с учетом погрешностей укладки пациента]; PTV входит в объем 95-процентной изодозной кривой).



Рисунок 5. Компрессия спинного мозга на уровне позвонка L₁ (исследование, выполненное через семь недель после окончания курса лучевой терапии 06.12.14; обращает на себя внимание увеличение ширины позвоночного канала на уровне позвонка L₁ с 0,3 до 0,6 см).

до тотального поражения позвонка). Данные изменения распространяются на дужку и отростки L₁-позвонка с их расширением и деформацией, с выраженным перифокальным отеком паравerteбральных мягких тканей и муфтообразным сужением позвоночного канала на данном уровне на 79% до 0,3 см. Элементы конского хвоста компримированы и деформированы на данном уровне (рис. 3).

Лучевая терапия. С 15.09.14 по 25.09.14 проведен паллиативный курс конформной дистанционной лучевой терапии под контролем визуализации (IGRT) на ускорителе электронов Varian Clinac 2300iX фотонами энергией 18 МэВ с применением трехмерного планирования (3D-CRT), многолепесткового коллиматора Milenium 120 и динамических клиновидных фильтров.

Область облучения: позвонки L₁–L₅, РОД 4 Гр пять раз в неделю, СОД 24 Гр (34 иГр); затем: локально позвонки L₁, РОД 4 Гр пять раз в неделю, СОД 8 Гр (до СОД 46 иГр) (рис. 4).

Кроме того, последовательно были облучены правая половина таза с крестцом и левая половина таза с исключением из объема облучения значительных объемов крыльев подвздошных костей.

В процессе проведения курса дистанционной лучевой терапии стал отмечать появление сначала спонтанных движений в нижних конечностях, затем сознательных. С 29.09.14 стал опираться на ноги с посторонней помощью, 03.10.14 совершил первый самостоятельный шаг под наблюдением медицинского персонала. При контрольных обследованиях от 18.10.14 и 31.10.14 сообщил, что передвигается по дому с ходунками, отмечает планомерное увеличение силы в нижних конечностях и уверенности походки.

По данным МРТ от 06.12.14 в сравнении с данными исследования от 14.09.14 отмечается уменьшение размеров внескостного компонента в области L₁-позвонка и уменьшение степени стеноза позвоночного канала на этом уровне

(просвет спинномозгового канала увеличился с 0,3 до 0,6 см). Участки поражения в позвонках приобрели более четкие контуры, в их структуре вырос компонент с низким сигналом во всех режимах исследования (пластический компонент — частичная репарация), уменьшилась интенсивность перифокального отека костного мозга и паравертебральных мягких тканей на уровне L₁-позвонка (рис. 5).

При контакте с родственниками больного в ноябре 2016 года они сообщили о контроле уровня ПСА менее 1 нг/мл в течение периода наблюдения (пациенту проводится гормональная терапия), отсутствии значимых жалоб на проявления онкологического заболевания и последствия проведенного лечения (в том числе по данным клинического и биохимического анализов крови в период наблюдения не отмечается значимых отклонений от нормы, несмотря на суммар-

ный объем облучения, включавший не только поясничный отдел позвоночника, но и обе половины таза с крестцом с исключением части крыльев подвздошных костей), значительной физической активности пациента (пациент ежедневно совершает прогулки на расстояние три километра).

Заключение

Лучевая терапия в комбинации с лекарственной терапией является эффективным методом лечения компрессии спинного мозга, позволяющим восстановить чувствительность и двигательные функции нижних конечностей и функцию тазовых органов.

Список литературы

1. А. К. Валиев, Э. Р. Мусаев, Е. А. Сушенцов, К. А. Борзов. Чрескожная вертебропластика при метастатическом поражении позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2009, № 1, стр. 23–27.

2. В. М. Моисеенко, Н. Н. Блинов. Современная тактика лечения больных злокачественными новообразованиями с метастазами в кости (пособие для врачей). СПб., 1996.
3. R. E. Coleman. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin. Cancer Res. 2006; 12 (20 suppl.) 6243s–6249s.
4. А. С. Жабина. Роль бисфосфонатов для профилактики и лечения метастазов в кости. Практическая онкология. Т. 12, № 3.— 2011.
5. W. Boogerd, J. J. van der Sande. Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malign.
6. K. Tomita, N. Kawahara, T. Kobayashi, et al. Surgical strategy for spinal metastases. Spine (Phila. Pa. 1976). 2001 Feb 1; 26 (3): 298–306.
7. Metastatic Spinal Cord Compression. Diagnosis and Management of Patients at Risk of or with Metastatic Spinal Cord Compression. NICE Clinical Guidelines, No. 75. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2008 Nov. ISBN-13: 978-0-9558265-1-1.
8. R. Patchell, P. A. Tibbs, W. F. Regine et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. Lancet 366. 2005. 643–648.



Препарат Кискали® компании «Новартис» зарегистрирован для применения в комбинации с любым ингибитором ароматазы в качестве первой линии терапии метастатического гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы

Управление по контролю качества продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило препарат Кискали® (рибоциклиб, ранее LEE011) в комбинации с ингибитором ароматазы в качестве первичной эндокринной терапии женщин в постменопаузе с распространенным или метастатическим раком молочной железы, имеющим положительный статус HR (рецепторов гормонов) и отрицательный статус HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека второго типа).

Препарат Кискали является ингибитором CDK4/6, зарегистрированным по результатам клинического исследования фазы III, изучавшего эффективность терапии первой линии, в рамках которого первичная конечная точка была достигнута раньше ожидаемого. В ходе заранее запланированного первого промежуточного анализа препарат Кискали продемонстрировал статистически значимое улучшение показателей выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с применением только летрозолола. Рассмотрение и одобре-

ние заявки на регистрацию препарата Кискали проходило по программе приоритетного рассмотрения FDA как препарата со статусом принципиально нового.

Решение FDA основано на показателях высокой эффективности и доказанной безопасности терапии препаратом Кискали в комбинации с летрозололом по сравнению с монотерапией летрозололом в опорном исследовании фазы III MONALEESA-2. В рамках клинического исследования, включившего 668 женщин в постменопаузе с распространенным или метастатическим раком молочной железы HR+/HER2-, которые ранее не получали системного лечения распространенного рака молочной железы, было показано, что препарат Кискали в комбинации с ингибитором ароматазы летрозололом снижает риск прогрессирования заболевания или смерти на 44% по сравнению с монотерапией летрозололом (медиана ВБП не была достигнута [ДИ 95%: 19,3 месяца — не достигнута] по сравнению с 14,7 месяца [ДИ 95%: 13,0–16,5 месяца]; HR = 0,556 [ДИ 95%: 0,429–0,720]; p < 0,0001).

Более половины пациентов, принимавших препарат Кискали в комбинации с летрозололом, были живы и без признаков прогрессирования заболевания на момент проведения промежуточного анализа, поэтому медиана ВБП не может быть установлена. При последующем анализе с дополнительным наблюдением и числом событий прогрессирования заболевания медиана ВБП составила 25,3 месяца при приеме препарата Кискали в комбинации с летрозололом и 16,0 при монотерапии летрозололом. Данные по общей выживаемости еще незрелые и будут представлены позже.

Препарат Кискали предназначен для перорального применения вне зависимости от приема пищи один раз в сутки в дозировке 600 мг (три таблетки по 200 мг) циклами в течение трех недель с последующей одной неделей без лечения. Препарат Кискали предназначен для применения в комбинации с любым ингибитором ароматазы, назначаемым циклами в течение четырех недель.



Влияние IMRT-технологий на результаты лечения больных плоскоклеточным раком анального канала

В. В. Глебовская, к.м.н., с.н.с. радиологического отделения
С. И. Ткачев, д.м.н., проф., в.н.с. радиологического отделения
А. В. Назаренко, к.м.н., зав. радиологическим отделением
А. О. Расулов, д.м.н., зав. хирургическим отделением
С. С. Гордеев, к.м.н., врач хирургического отделения
П. В. Булычкин, врач радиологического отделения
М. Ю. Федянин, к.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии
А. В. Михайлова, медицинский физик, группа клинической дозиметрии радиологического отделения
Ю. Э. Сураева, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения
Д. С. Романов, врач радиологического отделения
Ю. А. Барсуков, д.м.н., в.н.с. хирургического отделения
О. П. Трофимова, д.м.н., в.н.с. радиологического отделения
Ю. М. Тимофеев, д.м.н., в.н.с. хирургического отделения

НИИ клинической и экспериментальной радиологии «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Influence of IMRT-technologies on results of treatment of patients with squamous cell carcinoma of anal canal

V. V. Glebovskaya, S. I. Tkachyov, A. V. Nazarenko, A. O. Rasulov, S. S. Gordeev, P. V. Bulychkin, M. Yu. Fedyanin, A. V. Mikhailova, Yu. A. Suraeva, D. S. Romanov, Yu. A. Barsukov, O. P. Trofimova, Yu. M. Timofeev

Russian Oncological Scientific Centre n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Цель. Химиолучевая терапия в лечении рака анального канала приводит к высокому локальному контролю, но связана со значительной ранней токсичностью. В работе представлен опыт использования технологии лучевой терапии с модуляцией интенсивности и ее влияние на эффективность, частоту и выраженность побочных негативных эффектов у больных плоскоклеточным раком анального канала. **Материалы и методы.** В период с 2011 по 2015 год 112 пациентам с морфологически подтвержденным плоскоклеточным раком анального канала проведена химиолучевая терапия с использованием модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT); двух схем химиотерапии: I — препаратами цисплатин (блеомицин), II — на основе препарата митомицин C. У части больных облучаемые объемы получали различную по величине ежедневную дозу облучения при сохранении одного и того же количества фракций — метод симультантного интегрированного буста (simultaneous integrated boost, SIB). **Результаты.** Стадирование опухолевого процесса выполнялось по системе TNM (седьмая редакция): I стадия — 4 (3,6%) больных, II — 39 (34,8%). Более чем у половины пациентов наблюдались стадии III-A и III-B — 33 (29,5%) и 34 (30,3%) соответственно и IV — у 2 (1,8%) больных. Медиана средней продолжительности наблюдения после окончания ХЛТ у 112 пациентов составила 32 месяца (диапазон 7–60 месяцев). Большинство пациентов женского пола — 94 (83,9%), средний возраст составил 56 лет. Курс лечения без перерыва проведен 65 (58%) больным. Применение технологии IMRT по варианту SIB в сравнении с последовательным уменьшением объема облучения — от полного объема, включающего опухоль и лимфатические узлы, до воздействия на остаток опухоли — продемонстрировало тенденцию к уменьшению показателей локорегионарного рецидивирования: 2 (5,1%) и 6 (14%) больных соответственно ($p = 0,269$). Установлено, что все рецидивы возникли при местнораспространенной форме болезни (III-A и III-B стадии). Применение SIB вызвало тенденцию к уменьшению отдаленного метастазирования: с 7 (16,3%) до 3 (7,7%) больных ($p = 0,318$). Комбинация лечения с включением II схемы ПХТ на основе препарата митомицин C способствовала достоверному увеличению II степени гастроинтестинальной токсичности у 33 (53,2%) больных ($p = 0,021$); гематологической у 37 (59,7%) больных ($p = 0,001$) и дерматологической токсичности III степени у 20 (32,3%) больных ($p = 0,002$). **Выводы.** Применение IMRT-технологий продемонстрировало тенденцию уменьшения локорегионарного рецидивирования и отдаленного метастазирования и является эффективной частью химиолучевого лечения больных плоскоклеточным раком анального канала.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак анального канала, лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT).

Summary

Purpose. Chemoradiotherapy in the treatment of anal canal cancer leads to high local control rates, but is associated with significant early toxicity. This article presents the experience of using intensity modulated radiotherapy and its efficacy, and also frequency and severity of adverse side effects in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. **Materials and Methods.** Between years 2011 and 2015, 112 patients with morphologically confirmed squamous cell carcinoma of the anal canal received chemoradiotherapy using intensity modulated radiotherapy (IMRT); two different chemotherapy regimens were used: cisplatin/bleomycin or mitomycin C. In some patients, the irradiated volumes received a different daily dose of radiation, while maintaining the same number of fractions — the simultaneous integrated boost (SIB) method. **Results:** Staging of the tumor process was performed according to the TNM-system (7th edition): Stage I — 4 (3.6%) patients, II — 39 (34.8%). More than half of the patients had III-A and III-B stages — 33 (29.5%) and 34 (30.3%) respectively, and IV in 2 (1.8%) patients. Median mean follow-up after the end of CRT in 112 patients was 32 months (the range of 7–60 months). The majority of patients were females ($n = 94$; 83.9%), the median age was 56 years. The course of treatment without a break was conducted in 65 (58%) patients. The use of IMRT technology in the SIB variant in comparison with the sequential decrease of the irradiated volume (from total volume including the tumor and lymph nodes up to residual tumor) showed a tendency to decrease the rates of locoregional recurrence: 2 (5.1%) and 6 (14%) patients respectively ($p = 0.269$). It was found that all relapses occurred in patients with advanced disease (III-A and III-B stages). The use of SIB caused a tendency to decrease the rate of distant metastases appearance: from 7 (16.3%) to 3 (7.7%) patients ($p = 0.318$). The combination of radiotherapy and mitomycin C promoted a significant increase in the stage II gastrointestinal toxicity in 33 (53.2%) patients ($p = 0.021$); haematologic toxicity in 37 (59.7%) patients ($p = 0.001$); and stage III dermatological toxicity was found in 20 (32.3%) patients ($p = 0.002$). **Conclusions.** The use of improved IMRT-technologies has shown a tendency to reduce locoregional recurrence rate and distant metastases appearance and is an effective part of chemoradiation treatment of anal canal cancer.

Keywords: squamous cell carcinoma of the anal canal, Intensity modulated radiation therapy (IMRT).

Введение

В структуре онкологической заболеваемости эпителиальный рак анального канала составляет не более 4% всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [1, 7]. Современное лечение, преимущество которого было продемонстрировано в шести рандомизированных исследованиях, заключается в комбинированном методе с применением лучевой терапии и химиотерапии с использованием фторпиримидинов, препаратов платины и митомицина С. Было показано, что комбинация лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) приводит к увеличению безрецидивной выживаемости с сохранением сфинктерного аппарата у большинства пациентов, но часто с длительными перерывами в этапах лечения, выраженными как острыми, так и поздними осложнениями из-за высоких доз ЛТ, выполнения ее в конвенциональном 2D-режиме с в связи с отсутствием возможности защиты мягких тканей при включении всех регионарных лимфатических коллекторов [2]. Наиболее крупные протоколы RTOG 9811 и АСТ II основаны на 3D-CRT-конформной ЛТ, применение которой продемонстрировало наилучшие результаты при эскалации дозы ЛТ более 50 Грей и минимальными перерывами в процессе лечения.

Возможность уменьшения частоты возникновения острой токсичности была описана у пациентов, получавших лучевую терапию с модуляцией интенсивности IMRT по поводу новообразований молочных желез, головы и шеи, предстательной железы, в сравнении с 2D-RT конвенциональной лучевой терапией [3–5]. Дозиметрические исследования показывают, что происходит значительное щажение здоровых органов и нормальных тканей при использовании технологии IMRT [6, 8, 9, 11, 12, 16]. В двух ретроспективных исследованиях, включающих лучевую терапию на основе технологии IMRT в комбинации с химиотерапией по поводу рака анального канала, показано снижение частоты ранних гастроинтестинальной и дерматоло-

гической токсичности в сравнении с протоколом RTOG 9811, базирующимся на 3D-конформной лучевой терапии [9, 10, 11, 12].

В онкологическом научном центре проведены все эволюционные этапы в технологиях лучевой терапии от гамма-терапии широкими полями с включением всех зон лимфооттока и близлежащих органов с визуализацией границ полей облучения по анатомии костных структур на рентгеновских снимках, облучением с двух противолежащих полей, когда каждый луч имел прямоугольную апертуру, до применения 3D-конформной лучевой терапии. С внедрением компьютерной томографии (КТ) появилась возможность менять форму пучка по форме реальной зоны поражения, определять границы клинической мишени с применением 3D-планирования и многолепесткового коллиматора, который учитывает геометрические неровности во время лечения, обеспечивая покрытие макро- и микроскопической зон поражения. А комбинация этих методик и сформировала в итоге конформную лучевую терапию. Данная технология активно изучается и реализуется в радиологическом отделении с 2001 года. Пролечены более 100 пациентов. И этот метод был запатентован как эффективный в лечении данной категории больных [13]. А с 2010 года расширение и совершенствование парка оборудования в Российском онкологическом научном центре имени Н. Н. Блохина (РОНЦ) при проведении лучевого лечения способствовало модификации технологии облучения. Появилась возможность применять лучевую терапию, используя технологии 3D-конформной лучевой терапии IMRT, VMAT.

С целью определить клиническую ценность такого подхода в рамках данного исследования мы проанализировали ближайшие и отдаленные результаты лечения, частоту и выраженность ранней токсичности в группе пациентов, получивших IMRT в комбинации с химиотерапией, больных плоскоклеточным раком анального канала.

Материалы и методы

Отбор пациентов

Все больные получали химиолучевую терапию в РОНЦ в период с 2011 по 2015 год. 112 пациентам с морфологически подтвержденным плоскоклеточным раком анального канала проведена химиолучевая терапия с использованием модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT); двух схем химиотерапии: I — препаратами цисплатин (блеомицин), II — на основе препарата митомицин С. У части больных облучаемые объемы получали различную по величине ежедневную дозу облучения при сохранении одного и того же количества фракций: метод симультантного интегрированного буста (simultaneous integrated boost, SIB).

Согласно гистологическому заключению стадирование опухолевого процесса выполнялось по системе TNM (седьмая редакция). I и II стадии установлены у 4 (3,6%) и 39 (34,8%) больных соответственно. Более чем у половины пациентов исследуемой группы наблюдались стадии III-A и III-B опухолевого процесса — 33 (29,5%) и 34 (30,3%) больных соответственно, и IV стадия зафиксирована у 2 (1,8%) больных. Пациенты были обследованы до начала лечения путем сбора полного анамнеза и физического обследования. Медиана средней продолжительности наблюдения 112 пациентов и составила 32 месяца (диапазон 7–60 месяцев). Большинство пациентов женского пола 94 (83,9%), средний возраст составил 56 лет.

Применение данных технологий изучается в РОНЦ с 2011 года. В 2014 году получен патент на изобретение № 2524419 «Способ комплексного лечения ранних стадий плоскоклеточного рака анального канала» [17]. Одна из основных идей — опережение репопуляции опухолевых клеток и укорочение курса ХЛТ, а также подведение к опухоли биологически адекватной дозы 50–60 Грей (уровень эскалации дозы зависит от распространенности опухолевого процесса, а также дозовой нагрузки на критические органы).

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных в I/II группах ПХТ в зависимости от стадии

Стадии	Схема I; абс., %		Схема II; абс., %		p
I	3	6	1	1,6	0,323
II	23	46	16	25,8	0,030
III	22	44	45	72,6	0,003
IV	2	4	0	0	0,197
Всего больных	50	100	62	100	

Химиотерапия

В комбинации с лучевой терапией с целью радиосенсибилизации все пациенты получали различные схемы химиотерапии. В разные временные периоды в клинике использовались различные лечебные подходы. До 2013 года применялась схема препаратами цисплатин 30 мг/м² внутривенно два раза в неделю, блеомицин 15 мг внутримышечно два раза в неделю (схема I), по данной схеме пролечены 50 (44,6%) больных. Также использовались допустимые к применению режимы химиотерапии на основе препарата митомицин С — по Nigro с редукцией доз (схема II): 750 мг/м² внутривенно в 1–4-й, 29–32-й дни + 10 мг/м² внутривенно в 1-й, 29-й дни; капецитабин 1250 мг/м² в сутки в дни лучевой терапии + митомицин С 10 мг/м² внутривенно в первый день; капецитабин 1250 мг/м² в сутки в дни лучевой терапии + митомицин С 10 мг/м² внутривенно в 1-й, 29-й дни. По схеме II пролечены 62 (55,4%) больных. Всем больным лечение выполнено в полном объеме и в планируемые сроки. В группе I схемы ПХТ I стадия зафиксирована всего лишь у 3 (6%) пациентов, II и III стадии заболевания составили большую группу: у 23 (46%) больных и 22 (44%) больных соответственно — с опухолями больших размеров, нередко прорастающих все отделы прямой кишки, с выходом на перианальную область, врастанием в соседние органы. IV стадия выявлена у 2 (4%) больных с отдаленным метастазом в печень. Та же тенденция прослеживается и в группе II схемы ПХТ — у 16 (25,8%) выявлена II стадия болезни, значительно преобладала III стадия у 45 (72,6%) больных. И только у 1 (1,6%) больного зафиксирована первая стадия (табл. 1).

Симуляция на КТ

Планы IMRT были созданы с помощью процесса моделирования на основе снимков КТ. Пациенты были отсканированы в положении лежа на спине, «руки вверх» с применением фиксирующих приспособлений. Топометрическую подготовку и в последующем каждый сеанс лечения мы проводили при наполненном мочевом пузыре для минимизации токсичности тонкой кишки. КТ-изображения были получены с интервалами 2,5–5,0 мм от верхнего поясничного отдела позвоночника до середины бедра на аппарате Lightspeed CT (GE Medical Systems). Далее КТ-изображения экспортировались в систему планирования Eclipse с помощью функции DICOM.

Планирование IMRT

Согласно руководствам Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям (МКРЕ) № 50, 62, 83 (International Commission on Radiological Units guidelines, ICRU) облучаемые зоны и органы риска были оконтурены на сканах КТ. Объем опухоли (GTV) был оконтурен на каждом срезе на основе данных исследований: компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненных не ранее месяца до начала лечения. Отдельные GTV были сделаны для первичной опухоли и для пораженных паховых или тазовых лимфатических узлов. Клинический объем (CTV) был построен автоматически с отступом 1,5–2,5 см для первичной опухоли, пораженных лимфоузлов и 0,8–1,0 см для всех остальных регионарных лимфоузлов. Построенные CTV были в дальнейшем отредактированы

вручную лечащим врачом, чтобы избежать попадания в облучаемую область мышц или костей, которые рассматриваются как естественные барьеры для распространения опухоли. Создание CTV для отдельных лимфатических узлов (мезоректум, пресакральная область, внутренние и наружные подвздошные лимфоузлы, паховые лимфоузлы с обеих сторон), как и оконтуривание критических органов, было выполнено согласно атласу RTOG, составленному согласно консенсусу ряда экспертов: R. J. Myerson, L. A. Kachnic, H. K. Tsai [18]. Отдельное внимание акцентировалось на паховых лимфатических узлах, которые следует включать в поля облучения в любом случае, даже если отсутствуют явные признаки их поражения. Частота их вовлечения возрастает пропорционально увеличению объема первичной опухоли и встречается более чем в 20% случаев у больных с T3-стадией [14, 15]. Затем CTV были вручную отредактированы, как описано ранее. Отступ в 0,8–1,0 см был добавлен ко всем CTV для создания планируемого объема облучения (PTV), чтобы учесть смещение (движение) органов и отклонения в укладке. Данные подходы позволили нам индивидуализировать подготовку плана каждого больного. Предписание дозы зависело от стадии заболевания и применения последовательного или одновременного локального облучения (метод симультантного интегрированного буста-SIB). На PTV регионарных лимфоузлов разовая очаговая доза (РОД) составила 1,6–2,0 Грей в суммарной очаговой дозе (СОД) 44–46 Грей. РОД для PTV пораженных лимфоузлов — 1,9–2,2 Грей в СОД 50–56 Грей. РОД для PTV первичной опухоли составила 2,0–2,2 Грей в СОД 50–64 Грей. Лечение проводилось пять раз в неделю. В соответствии с МКРЕ-83 не менее 98% объема PTV должно получить 95% от предписываемой дозы и не более 2% объема PTV должно получить 107% от предписываемой дозы. Оценка дозной нагрузки на критические органы осуществлялась по ГДО (гисто-

грамме доза — объем) согласно документу QUANTEC. Все лечебные дозиметрические планы облучения пациентов соответствовали вышеперечисленным требованиям.

Оценка токсичности

Оценка степени токсичности — ранней гематологической, гастроинтестинальной, дерматологической — осуществлялась лечащим врачом ежедневно в течение курса ХЛТ и в течение наблюдения после окончания лечения согласно критериям CTCAE4.0. Возникновение наиболее тяжелой степени токсичности, отмеченной пациентом в срок до 90 дней после начала ХЛТ, регистрировалось как ранняя токсичность. Все поздние осложнения (более 90 дней после завершения лечения) оценивались по шкале RTOG для оценки поздних осложнений.

Последующее наблюдение и оценка эффекта проведенного лечения

Ежедневно в течение курса лечения проводился осмотр всех пациентов лечащим врачом, а также все пациенты посещали лечащего врача в определенный срок после завершения курса лечения (4 и 8 недель после завершения лечения; 12 недель, если после восьми недель сохранялись клинические признаки заболевания, затем каждые три месяца в течение двух лет, затем каждые шесть месяцев). В качестве контрольных исследований применялись клиническое и инструментальное обследование: пальцевое ректальное исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза, МРТ органов малого таза. Полный клинический ответ устанавливали после полной регрессии всех пальпируемых ранее объемных образований. Частичный ответ — как уменьшение ранее определяемых очагов на 50 % и более. Рецидивы были верифицированы путем биопсии. Однако проведение биопсии не рекомендуется при частичном ответе на лечение в срок, меньший чем 12 недель после завершения ХЛТ. Биопсия опухоли (иссечение резидуального узла на месте резорбирован-

Таблица 2
Ограничения дозы на критические органы для планирования программы по методике IMRT (перечислены в порядке убывания приоритета)

Орган	Менее 5% (Грей)	Менее 35% (Грей)	Менее 50% (Грей)
Тонкий кишечник	45 (< 20 мл)	35 (< 150 мл)	30 (< 200 мл)
Головки бедренных костей	44	40	30
Подвздошная кость	50	40	30
Наружные половые органы	40	30	20
Мочевой пузырь	50	40	35
Толстый кишечник	(< 20 мл)	(< 150 мл)	(< 200 мл)

ной опухоли) — рискованная манипуляция в зоне облученных тканей, так как после подведения высокой дозы облучения возможен риск длительно незаживающей лучевой язвы в зоне биопсии. При наличии морфологически верифицированной остаточной опухоли пациенту предложен метод брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки; при наличии морфологически верифицированного поражения тазовых лимфатических узлов выполняется аорто-подвздошно-тазовая лимфаденэктомия, при наличии морфологического поражения паховых лимфатических узлов — операция Дюкена на стороне поражения. Проведение брюшно-промежностной экстирпации рекомендовалось в случае, если оставалась опухоль, подтвержденная биопсией спустя 12 недель после окончания лечения, а также при локальном рецидиве или в случае выраженной аноректальной дисфункции. При дальнейшем длительном наблюдении пациенты регулярно сдавали общий и биохимический анализы крови; УЗИ, МРТ органов брюшной полости и малого таза и определение уровня SCC в сыворотке крови на усмотрение лечащего врача.

Методы статистической обработки данных

Формирование базы данных и статистический анализ результатов осуществлялось с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистической программы IBM SPSS Statistics, ver. 22. При сравнении нескольких наборов частот друг с другом на предмет достоверности различий применялся кри-

терий Хи-квадрата, использовались таблицы сопряженности с двухсторонним точным критерием Фишера. Определение достоверности средних различий производилось при помощи t-критерия Стьюдента с двухсторонней доверительной вероятностью совпадения. Анализ взаимосвязи двух переменных происходил с помощью корреляционного анализа с получением двухсторонней достоверности коэффициента корреляции Пирсона. Графики выживаемости производились по Каплан-Мейеру. При оценке статистической значимости различий выживаемости использовался показатель регрессии Кокса. Данные, полученные в результате статистической обработки, считались достоверно статистически значимыми при $p < 0,05$.

Дозные ограничения на критические структуры

При планировании дозных ограничений на критические структуры нами отработаны и апробированы концепции объемов, дозных спецификаций в соответствии с опубликованными данным Quantec и рекомендациями RTOG [19–27].

Для каждого пациента проводится планирование индивидуализированных программ лечения с ограничением на дозолимитирующие органы.

Основные из них:

- мочевой пузырь — (средняя доза) Dose Mean менее 45 Грей; D2 % менее 56 Грей; D30 % менее 35 Грей;
- тонкая кишка — Dose Mean менее 30 Грей; D2 % менее 56 Грей;
- головки бедренных костей — D2 % менее 47 Грей (табл. 2).

Таблица 3
Влияние схем ПХТ в группе с (без) SIB-лучевой терапии на частоту локорегионарного прогрессирования; двухлетний период наблюдения

Схема ПХТ	I схема: блеомицин (цисплатин); абс., %		II схема на основе митомицина С; абс., %		р
Группа SIB	0	0,0	2	8,7	0,500
Группа без SIB	3	9,4	3	27,3	0,164

Таблица 4
Влияние схем ПХТ в группе с (без) SIB лучевой терапии на частоту отдаленного метастазирования за двухлетний период наблюдения

Схема ПХТ	I схема: блеомицин (цисплатин); абс., %		II схема на основе митомицина С; абс., %		р
Группа SIB	1	6,3	2	8,7	1
Группа без SIB	5	15,6	2	18,2	1

Таблица 5
Влияние технологий (с [без] применения SIB) на отдаленное метастазирование и локорегионарное прогрессирование за двухлетний период наблюдения

Технологии ЛТ	Группа SIB; абс., %		Группа без SIB; абс., %		р
Отдаленное метастазирование	3	7,7	7	16,3	0,318
Локорегионарное рецидивирование	2	5,1	6	14,0	0,269

Таблица 6
Вид и степень проявления токсичности

Токсичность	0 степень	I степень	II степень	III степень	Всего больных
Гематологическая	6 (12,8%)	14 (29,8%)	18 (38,3%)	9 (19,1%)	47 (100%)
Гастроинтестинальная	3 (6,4%)	19 (40,4%)	18 (38,3%)	7 (14,9%)	
Дерматологическая	2 (4,3%)	7 (14,9%)	28 (59,6%)	10 (21,3%)	

Таблица 7
Токсичность III степени в зависимости от варианта ПХТ

Токсичность	I схема ПХТ	II схема ПХТ	Р, достоверность
Гематологическая	5 (15,6%)	4 (26,7%)	0,438
Гастроинтестинальная	4 (12,5%)	3 (20%)	0,664
Дерматологическая	3 (9,4%)	7 (46,7%)	0,007

Результаты

Эффективность лечения

Двухлетний локорегионарный контроль зафиксирован у 74 (90,2%) из 82 больных. Локорегионарные рецидивы выявлены только у больных стадий III-A, III-B болезни. Зафиксированы 8 (9,8%) рецидивов, из которых 2 (5,1%) больных в группе с применением SIB и у 6 (14%) больных в группе без SIB, ($p = 0,269$). Учитывая тот факт, что больные различались по схемам ХТ, отдельно проанализированы результаты в каждой из проведенных схем ПХТ

в сочетании или без применения SIB. Схема I на основе препаратов цисплатин (блеомицин) проведена 48 (58,5%) пациентам, в том числе у 16 (33,3%) и 32 (66,7%) больных в группах с применением SIB и без SIB соответственно. Схема II — на основе препарата митомицин С проведена 34 (41,5%) пациентам, из них 23 (67,6%) больным в группе SIB и 11 (32,4%) пациентам в группе последовательного локального облучения.

В группе SIB наблюдалось отсутствие локорегионарных рецидивов при применении I схемы ПХТ

и 8,7% (2 из 23 больных) рецидивов при II схеме ПХТ ($p = 0,5$). В группе применения последовательного этапа локального облучения рецидив зафиксирован у 3 из 32 (9,4%) больных и у 3 из 11 (27,3%) пациентов при применении I и II схем ПХТ соответственно ($p = 0,164$) (табл. 3).

В обеих схемах (I и II) ПХТ отдаленное метастазирование зафиксировано в группе SIB у 3 (7,7%) и 7 (16,3%) больных — без SIB соответственно ($p = 0,318$). В группе SIB количество отдаленного метастазирования составило 6,3% (1 из 16 больных) при применении I схемы ПХТ и 8,7% (2 из 23 больных) при применении II схемы ПХТ ($p = 1$). В группе последовательного локального облучения отсутствие отдаленного проявления признаков болезни зафиксировано при применении I схемы ПХТ 15,6% (5 из 32 пациентов) и 18,2% (2 из 11 больных) при использовании II схемы ПХТ ($p = 1$) (табл. 4).

Локорегионарные рецидивы при применении I–II схем ПХТ в зависимости от наличия (отсутствия) SIB выявлены у 2 (5,1%) и 6 (14%) больных соответственно ($p = 0,269$) (табл. 5). При изучении влияния наличия (отсутствия) SIB на возникновение отдаленного метастазирования в схемах I–II ПХТ метастазы зафиксированы в 7,7% (у 3 больных) и 16,3% (у 7 больных) случаев соответственно ($p = 0,318$) (табл. 5).

Токсичность

Вынужденный, незапланированный перерыв в курсе химиолучевой терапии применялся у 47 (42%) больных в связи с одним из видов проявления токсичности II–III степеней или сочетанием нескольких видов токсичности, которая у 18 (38,3%) больных и у 9 (19,1%) пациентов была обусловлена гематологической токсичностью II–III степеней, у 18 (38,3%) и 7 (14,9%) больных II–III степеней гастроинтестинальной токсичности и у 28 (59,6%) и 10 (21,3%) пациентов дерматологической токсичности II–III степеней соответственно (табл. 6).

Отмечена тенденция увеличения гематологической и гастроинтестинальной токсичности III степени

в группе комбинированного лечения, основанного на сочетании ЛТ и II схемы ПХТ — 4 (26,7%) ($p = 0,438$) и 3 (20%) больных ($p = 0,664$) соответственно. Дерматологическая токсичность III степени достоверно выше в группе комбинированного лечения, включающего ЛТ и II схему ПХТ у 7 (46,7%) больных ($p = 0,007$) (табл. 7).

Одноэтапный план лечения на основе IMRT технологий с применением симультантного интегрированного буста SIB (simultaneous integrated boost, SIB) проведен 56 (50,9%) больным. В этой группе отсутствие перерыва зафиксировано у 45 (80,4%) пациентов. В связи с токсичностью III степени перерыв был применен у 11 (19,6%) больных. В том числе в связи с гематологической токсичностью III степени у 4 (36,4%) больных, гастроинтестинальной III степени у 2 (18,2%) больных, дерматологической III степени у 1 (9,1%) больного (табл. 8).

Ранние лучевые повреждения во всей исследуемой группе (112 больных) оценивались по шкале RTOG/EORTC [19–21, 25].

К концу курса лечения ранние повреждения желудочно-кишечного тракта диагностированы у 38 (33,9%) пациентов I степени, II и III степеней у 48 (42,9%) и 16 (14,3%) больных соответственно. Медиана суммарной дозы лучевой терапии, при которой зафиксированы реакции со стороны слизистой прямой кишки и мочевого пузыря, составила 28 Грей (14–46 Грей). Комбинация лечения с включением II схемы ПХТ способствовала достоверному увеличению гастроинтестинальной токсичности II степени к концу курса лечения у 33 (53,2%) больных ($p = 0,021$) (табл. 9).

К концу курса химиолучевого лечения 112 больных отмечено значительное усиление гематологической токсичности у 24 (21,4%) больных I степени, а у 49 (43,8%) и 25 (22,3%) соответственно II и III степени токсичности. Комбинированное лечение с включением II схемы ПХТ способствовало достоверному увеличению гематологической токсичности II степени у 37 (59,7%) больных ($p = 0,001$) (табл. 10).

Таблица 8
Вид и степень токсичности в группе SIB

Токсичность	I степень	II степень	III степень	Всего больных
Гематологическая	2 (18,2%)	5 (45,5%)	4 (36,4%)	11 (100%)
Гастроинтестинальная	6 (54,6%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)	
Дерматологическая	2 (18,2%)	8 (72,7%)	1 (9,1%)	

Таблица 9
Острая гастроинтестинальная токсичность после окончания лечения в зависимости от схемы ПХТ

Токсичность, степень	Схема I; абс., %		Схема II; абс., %		p
0	7	14	3	4,8	0,107
I	21	42	17	27,4	0,114
II	15	30	33	53,2	0,021
III	7	14	9	14,5	1,000
Всего больных	50	100	62	100	

Таблица 10
Острая гематологическая токсичность после окончания лечения в зависимости от схемы ПХТ

Токсичность, степень	Схема I; абс., %		Схема II; абс., %		p
0	12	24	2	3,2	0,001
I	19	38	5	8,1	0,001
II	12	24	37	59,7	0,001
III	7	14	18	29	0,07
Всего б-х	50	100	62	100	

Таблица 11
Ранняя дерматологическая токсичность в зависимости от схемы ПХТ

Токсичность, степень	Схема I; абс., %		Схема II; абс., %		p
0	5	10	0	0	0,016
I	11	22	11	17,7	0,636
II	30	60	31	50	0,342
III	4	8	20	32,3	0,002
Всего б-х	50	100	62	100	

Как уже было описано выше, нам удалось провести большинству пациентов курс комплексного лечения без перерыва. При анализе частоты дерматологических (кожных) реакций к концу курса лечения десквамация I и II степеней была распределена следующим образом: у 22 (19,6%) и 61 (54,5%) больных соответственно. У небольшой группы пациентов — 24 (21,4%) человек была отмечена III степень кожной токсичности и в основном локализовалась в пери-

анальной области и зоне гениталий. Однако в исследуемой группе преобладали больные со стадиями III-A и III-B опухолевого процесса, при которых первичная опухоль при «неудобной» локализации обладает еще и внушительными размерами, ограничивая возможности максимального воздействия на нее лучевым методом. Комбинированное лечение с включением II схемы ПХТ способствовало достоверному увеличению дерматологической токсичности III

степени у 20 (32,3 %) больных ($p = 0,002$) (табл. 11). Однако применение сопроводительной поддерживающей терапии в виде ректальных гелей, мазей и свечей позволило купировать острые осложнения в течение 2–4 недель после окончания лечения.

Выводы

Таким образом, в общей группе преобладает крайне тяжелый контингент больных с местнораспространенным процессом (III–IV стадий), распространяющимся в соседние структуры у ряда больных часто с наличием свищевого хода, выраженным болевым синдромом, некупируемым анальгетическими препаратами.

Сопоставление двух режимов химиолучевой терапии на основе IMRT-технологии с симультантным интегрированным бустом SIB и последовательным режимом локального лучевого воздействия продемонстрировало тенденцию уменьшения локорегионарного рецидивирования в пользу методики применения интегрированного буста: 2 (5,1 %) и 6 (14 %) больных соответственно ($p = 0,269$). Применение SIB вызвало тенденцию к уменьшению отдаленного метастазирования, с 7 (16,3 %) до 3 (7,7 %) больных ($p = 0,318$).

Установлено, что все рецидивы возникли при местнораспространенной форме болезни (в III-A и III-B стадиях).

Комбинация лечения с включением II схемы ПХТ на основе препарата митомицин С способствовала достоверному увеличению II степени гастроинтестинальной токсичности у 33 (53,2 %) больных ($p = 0,021$); II степени гематологической у 37 (59,7 %) больных ($p = 0,001$) и дерматологической токсичности III степени у 20 (32,3 %) больных ($p = 0,002$).

Обсуждение

В рандомизированных исследованиях ХЛТ была определена как стандарт лечения больных ранним и местнораспространенным раком анального канала [2, 11, 28–31, 32]. Однако основные сложности по-прежнему связаны с высокой степе-

нью токсичности. Попытки снизить частоту осложнений путем замены режима ХТ привели к снижению эффективности лечения [2, 32]. Другой подход уменьшения побочных эффектов химиолучевой терапии — применение более совершенных технологий лучевой терапии. Результаты канадского исследования II фазы по применению 3D-конформной лучевой терапии позволили предположить, что данная технология может потенциально уменьшить необходимость в перерывах лечения [33]. Чуть позже появился отчет Salama et al., в котором сообщается об использовании последовательного буста технологий IMRT как части II этапа лечения рака анального канала [10], а также мультицентровое исследование L. Kachnic et al. по использованию технологии IMRT с одновременным воздействием на лимфоузлы и первичную опухоль методом SIB [11].

Наше исследование, проведенное на большом количестве больных (112 человек), является первым в России по введению в практику технологии IMRT на основе 3D-планирования для лечения больных раком анального канала. Проводя сравнения с рандомизированными исследованиями, необходимо отметить, что у небольшой группы пациентов к концу курса III степень кожной токсичности составила 21,4 % (24 больных) и была достоверно выше в группе больных, получающих ПХТ II схемы. Наши данные выгодно отличают эту группу в сравнении с исследованием RTOG 9811, основанном на 3D-конформной ЛТ в комбинации с ММС, в котором кожные реакции III степени и выше зафиксированы в 48 % случаев [2], и от исследования Salama et al., основанного на применении последовательного буста технологией IMRT (38 % случаев) [10]. В недавно завершенном исследовании RTOG 0529, основанном также на применении технологии IMRT в комбинации с 5-ФУ и ММС, частота развития ранней дерматологической токсичности III степени и выше составила 21 %. А в исследовании L. Kachnic et al. приняли участие всего лишь 43 пациента, среди которых III степень кожной токсичности составила 10 %.

При использовании 3D-CRT в комбинации с ХЛТ ранняя гастроинтестинальная токсичность также является частым симптомом. В исследовании RTOG 9811 в 35 % случаев отмечались реакции со стороны желудочно-кишечного тракта III и IV степеней, прежде всего диарея [2]. Salama et al. сообщили о ранней гастроинтестинальной токсичности в 15,1 % случаев при использовании технологии IMRT [10]. В нашем исследовании применение IMRT привело к снижению частоты возникновения гастроинтестинальной токсичности II степени до 42,9 % (48 больных), III степени у 16 (14,3 %) больных. И достоверно выше этот вид токсичности преобладал в группе больных, леченых на основе II схемы ПХТ. Мультицентровый анализ Kachnic et al. показал, что только суммарная доза свыше 50,4 Грей в значительной степени связана с увеличением частоты гастроинтестинальной токсичности III степени (до 7 %).

К концу курса превалирует группа больных со II и III степенями острой гематологической токсичности — 49 (43,8 %) и 25 (22,3 %) соответственно, из них достоверно выше в группе больных с применением ПХТ на основе препарата ММС. Тем не менее этот показатель ниже, чем сообщено в исследовании RTOG 9811 на основе 3D-CRT ЛТ, в котором 61 % пациентов имели токсичность III–IV степеней, а также 59 % пациентов с токсичностью III–IV степеней в исследовании Salama et al., которых лечили ХЛТ с применением IMRT-технологии [2, 10]. Высокие показатели гематологической токсичности III степени также зафиксированы и в исследовании Kachnic et al. (51 %).

Пациенты в нашем исследовании весьма хорошо переносят одновременную ЛТ технологиями IMRT в комбинации с химиотерапией. Только 47 (42 %) пациентам потребовался перерыв в лечении. Этот показатель аналогичен тому, о котором сообщают Salama et al., Kachnic et al. (40 %), а также значительно ниже, чем в исследовании RTOG 9811 (61 %) [2, 10]. Сокращение длительности перерывов в лечении имеет значимое прогностическое значение.

В нашем исследовании двухлетний локальный контроль зафиксирован у 74 (90,2%) из 82 больных, что выгодно отличается от других протоколов [2, 10, 32]. Высокие ранние результаты лечения, связанные с применением IMRT-технологий, могут быть обусловлены использованием стандартизированного оконтуривания отдельных объемов на основе атласа, как это было описано в разделе «Методы». [18]. Формирование этого атласа было мотивировано неадекватным оконтуриванием отдельных объемов (в первую очередь мезоректума) в огромном количестве случаев, включенных в исследование RTOG 0529 [20,21].

В нашем исследовании отмечалась некоторая неоднородность в схемах проведенной химиотерапии, а также их дозирование. Хотя изменения в режимах химиотерапии могут повлиять на токсичность, что было описано ранее, и очень маловероятно, что схемы без применения 5-ФУ и ММС привели бы к большей или в лучшем случае равнозначной эффективности лечения по таким параметрам, как выживаемость без признаков заболевания.

Список литературы

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics 2009. CA Cancer J. Clin. 2009; 59: 225–249.
- Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: A randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 1914–1921.
- Morris DE, Emami B, Mauch PM, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005; 62: 3–19.
- Donovan E, Bleakley N, Denholm E, et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. Radiother. Oncol. 2007; 82: 254–264.
- Nuttin C, A'Hern R, Rogers MS, et al. First results of a phase III multi-center randomized controlled trial of intensity modulated (IMRT) versus conventional radiotherapy (RT) in head and neck cancer (PARSPORT: ISRCTN 48243537; VCRUK/03/005). J. Clin. Oncol. 2009; 27: 18s.
- Chen YJ, Liu A, Tsai PT, et al. Organ sparing by conformal avoidance intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: Dosimetric evaluation of coverage of pelvis and inguinal/femoral nodes. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005; 63:274–281.
- Siegel R., D. Naishadham, et al. «Cancer statistics, 2013» CA Cancer J. Clin. 2013; 63 (1): 11–30.
- Menkarios C, Azria D, Laliberte B, et al. Optimal organsparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: A comparison of conventional and IMRT plans. Radiat Oncol. (London, England) 2007; 2:41.
- Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: Toxicity and clinical outcome. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005; 63: 354–361.
- Salama JK, Mell LK, Schomas DA, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: A multicenter experience. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 4581–4586.
- Kachnic LA, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 82, № 1, pp. 153–158, 2012.
- Ткачев С.И., Глебовская В.В., Расулов А.О., Царюк В.Ф., Алиев В.А., Водяник В.В. Современные технологии лучевой терапии: IMRT, VMRT с использованием симулированного интегрированного буста (SIB) в комплексном лечении плоскоклеточного рака анального канала / Журнал: «Современная онкология» Том 16, 2014, № 2. С. 60–66.
- Ткачев С.И., Глебовская В.В., Барсуков Ю.А., Тимофеев Ю.М. / Патент на изобретение № 2427399 «Способ лечения плоскоклеточного рака анального канала», 2011.
- Stearns MW, et al. Cancer of the anal canal / Curr. Probl. Cancer 1980.
- Billimoria KY, et al. Dis. Colon Rectum, 2009.
- Ткачев С.И., Глебовская В.В., О.В. Зайченко, Р.А. Гутник. «Принципы подготовки и проведения лучевой терапии у больных плоскоклеточным раком анального канала» / «Медицинская физика».— 2013.— № 2 (58).— С. 43–50.
- Давыдов М.И., Ткачев С.И., Глебовская В.В. / Патент на изобретение № 2524419 «Способ комплексного лечения ранних стадий плоскоклеточного рака анального канала», 2014.
- Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: A radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009; 74: 824–830.
- Gay et al., 2012 / RTOG pelvic normal tissue panel.
- Kachnic L, Myerson R, Williams J, 2006 / RTOG 0529: a phase II evaluation of dose-painted IMRT in combination with 5-Fluorouracil and mitomycin-C for reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. Accessed on January 5, 2012.
- Kachnic L et al., 2013 / RTOG 0529: Demonstrated prospectively that IMRT is feasible and less toxic when compared to the mitomycin-C arm of RTOG 9811.
- Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991; 21: 109–122.
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin. Radiat. Oncol. 2003; 13: 176–181.
- Bazan JG, Luxton G, Kozak MM et al (2013) Impact of chemotherapy on normal tissue complication probability models of acute hematologic toxicity in patients receiving pelvic intensity modulated radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 87 (5): 983–991.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al (2010) Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76 (3 Suppl): S10–S19.
- Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC et al (2006) Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 66 (5): 1356–1365.
- Mell LK, Schomas DA, Salama JK et al (2008) Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 70 (5): 1431–1437.
- Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: A preliminary report. Dis. Colon. Rectum 1974; 17: 354–356.
- Nigro ND, Seydel HG, Considine B, et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 1983; 51: 1826–1829.
- Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK co-ordinating committee on cancer research. Lancet 1996; 348: 1049–1054.
- Bartelink H, Roelofs F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: Results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 2040–2049.
- Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase II randomized intergroup study. J. Clin. Oncol. 1996; 14: 2526–2539.
- Vuong T, Devic S, Belliveau P, et al. Contribution of conformal therapy in the treatment of anal canal carcinoma with combined chemotherapy and radiotherapy: Results of a phase II study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003; 56: 823–831.



Новые подходы к выполнению плановых онкологических операций на органах малого таза

А. Г. Тагирова, к.м.н., докторант кафедры госпитальной хирургии

С. Е. Польшанная, студентка 5-го курса лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

New approaches to planned cancer operations on pelvic organs

A. G. Tagirova, S. E. Polyvyanaya

Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

В статье авторами представлены подходы к лечению и профилактике осложнений при операциях на малом тазу по поводу злокачественных новообразований различных органов. Предлагаемые подходы позволили сократить число повторных операций, снизить число послеоперационных осложнений с 49,1 до 18,6% и снизить время пребывания пациентов в стационаре.

Ключевые слова: опухоли малого таза, осложнения, лечение.

Summary

In this article, the authors present approaches to the treatment and prevention of complications during operations on the pelvis, regarding malignant neoplasms of various organs. The proposed approach allowed to reduce the number of repeated operations and reduce postoperative complications from 49.1% to 18.6%, shortening the time patients stay in a hospital.

Key words: pelvic tumors, complications, treatment.

Актуальность проблемы

Хирургическое лечение больных с местнораспространенными опухолями органов малого таза при проведении комбинированных и расширенных операций, как правило, сопровождается большим количеством осложнений: спаечная кишечная непроходимость, кровотечения, тромбозы, абсцессы, лимфокисты, послеоперационные грыжи и т.д. [1, 4, 5].

Во всем мире очевиден интерес к изучению связей лимфатического русла малого таза в связи с практической необходимостью знаний этой проблемы для нужд клинической хирургии, а послеоперационные осложнения, связанные с нарушением лимфодренажной системы, являются одной из сложных и далеко не решенных задач в хирургии, гинекологии и онкологии [3, 7].

Свыше 5% всех случаев лапаротомий в отдаленном периоде осложняются развитием послеоперационных вентральных грыж, а после выполнения аллогерниопластики в 12% случаев пациенты отмечают хронический болевой синдром в области операции [6].

В последние годы при злокачественных опухолях органов мало-

го таза основная роль в лечении опухолей органов малого таза отводится хирургическому лечению или лучевой терапии как самостоятельному методу. Оперативные вмешательства в том или ином варианте применяются у 45–50% больных злокачественными опухолями органов малого таза, но, несмотря на использование различных операций, разработку новых режимов лучевой и химиотерапии, результаты лечения не вполне удовлетворяют [2].

Таким образом, количество осложнений после хирургических вмешательств на органах малого таза велико, они разнообразны и, несмотря на современные методы обследования и лечения, не найдено оптимального алгоритма ведения таких больных. Все это диктует необходимость поиска новых, эффективных подходов к профилактике различных послеоперационных осложнений.

Целью настоящего исследования является внедрение в клиническую практику комплексной системы новых и усовершенствованных методов лечения осложнений у пациентов, оперированных на органах малого таза в плановом порядке.

Материалы и методы исследования

Больные были разделены на две группы: первую — основную группу составили пациенты, оперированные в плановом порядке на органах малого таза, которым проведены разработанные комплексные меры по профилактике и лечению различных послеоперационных осложнений; второй группе проводилось стандартное плановое хирургическое лечение. Средний возраст пролеченных пациентов с хирургической патологией органов малого таза составил $63 \pm 1,14$ года.

Нами обследованы и пролечены 836 пациентов со злокачественной патологией органов малого таза. Виды оперативных вмешательств, произведенные пациентам обеих групп, выполнялись посредством лапаротомии. Большинство проведенных оперативных вмешательств посредством лапаротомии выполнялись при раке эндометрия, яичника и прямой кишки 688 (80,2%) (табл. 1).

Объем первичных оперативных вмешательств во всех группах расширялся в первую очередь за счет лимфаденэктомии при наличии регионарных метастазов злокачественных опухолей.

Химиолучевая терапия проводилась после соответствующей консультации со специалистом радиологом или химиотерапевтом. У 283 больных с лечебной целью применяли лучевую терапию у пациентов раком шейки матки, простаты и прямой кишки в предоперационном периоде. Химиотерапия в схеме лечения местнораспространенного рака органов малого таза чаще представляла из себя комбинацию различных препаратов: томудекс, 5-фторурацил, цисплатин, золадекс и другие.

После всеобщего анализа в группе сравнения выявлены различные по виду и степени выраженности осложнения, которые имелись у 146 (33,8 %) из 432 оперированных посредством лапаротомии. Среди них наиболее часто встречались проблемы со стороны лимфатической системы (длительная лимфорея [более семи суток], серомы, лимфокисты, лимфостаз) — $14,58 \pm 0,21$ % (63 человека). Что касается лимфоистечения, то отправной точкой длительной лимфорее мы считаем семь суток по той причине, что лимфорея продолжительностью менее недели практически не удлиняет проведенный в стационаре койко-день.

На втором месте среди осложнений у пациентов, оперированных на органах малого таза, стоит спечная болезнь — $12,26 \pm 0,23$ % (53 человека).

На третьем месте у оперированных на органах малого таза больных отмечены гнойно-воспалительные осложнения (нагноение ран, абсцессы, несостоятельность анастомоза и пр.) — $8,33 \pm 0,12$ % (36 человек).

В наших наблюдениях реже встречались послеоперационные кровотечения, требующие повторной операции — $3,5 \pm 0,10$ % (15 человек) и послеоперационные вентральные грыжи в отдаленном послеоперационном периоде, что отмечено лишь в $3,7 \pm 0,11$ % (16 человек) случаев.

Тромбофлебит глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии выявлены у $1,62 \pm 0,08$ % (7 человек) больных, причиной эмболии служил тромбофлебит вен нижних конечностей и малого таза.

Таблица 1
Оперативные вмешательства (лапаротомический доступ)

Операции	I группа	II группа
Экстирпация матки + резекция большого сальника	173 11	162 13
Надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекция большого сальника	63	67
Операция Вертейма	23	24
БПЭ (брюшно-промежностная экстирпация)	39	36
БАР (брюшно-анальная резекция)	16	18
Передняя резекция прямой кишки	17	19
Операция Гартмана	14	17
Цистэктомия	14	13
Резекция мочевого пузыря	23	24
Простатэктомия	21	19
Комбинированные операции	12	14
Всего	426	432

Важно подчеркнуть, что возникновение лучевых повреждений является неизбежным при проведении сочетанной лучевой терапии. В наших наблюдениях у 22 ($6,0 \pm 0,2$ %) из более чем 300 ранее получавших лучевую терапию больных имелись лучевые реакции со стороны мочевого пузыря и (или) прямой кишки, потребовавшие проведения комплекса лечебных мероприятий. Отметим, что мочевой пузырь и прямая кишка — два органа, которые наиболее часто страдают от лучевой терапии. При этом сочетание лучевого цистита и энтероколита было у 6 ($27,27 \pm 0,18$ %) из этих пациенток.

Радикальным хирургическим лечением злокачественных новообразований органов малого таза достигается повышенная пятилетняя выживаемость с 30–40 до 60–70 %, по данным основных источников литературы. При этом реальных успехов в предупреждении кровотечений мы достигли с помощью аппарата Liga Shure, который способен заваривать крупные кровеносные и лимфатические сосуды и был использован на операциях у 139 больных, и получен один случай послеоперационного кровотечения (на один случай тромбоза глубоких вен нижних конечностей и эмболии мелких ветвей легочной артерии среди пациентов основной группы).

Помимо гемостаза, данным аппаратом возможно предупреждение обильной послеоперационной лим-

форей, но особая осторожность необходима при обработке тканей, находящихся рядом с мочеточниками, подвздошными артериями и венами во избежание их попадания в зажим. Профилактическое воздействие аппарата Liga Sure на раневую поверхность вызывало микрокоагуляцию лимфатических сосудов и их облитерацию, что практически в два раза уменьшало объемы послеоперационной лимфорее.

Для снижения числа нежелательных последствий лимфаденэктомии в полости малого таза предлагается уменьшение ее объема, что несовместимо с принципами абластики, тогда как возможности раннего выявления и купирования осложнений лимфаденэктомии практически не обсуждаются.

После тщательного обследования исследуемых пациентов удалось установить, что у 158 человек из оперированных имелись косвенные признаки дисплазии соединительной ткани, у некоторых пациентов встречались более трех нозологий одновременно.

Эти заболевания довольно часто сочетались с поражением органов зрения, наличием рубцов на коже в виде «папиросной бумаги» и другими признаками дисплазии, поэтому мы продолжили обследование у 432 оперированных посредством лапаротомии пациентов основной группы (из них 73 человека были с клиническими проявлениями дисплазии соединительной ткани).

При обследовании отмечено, что чаще всего у больных с дисплазией соединительной ткани при наличии грыж различной локализации отмечается повышение уровней С-концевых тепепептидов, оксипролина в крови и ДПИД в моче. Повышение же уровня оксипролина в моче также отмечается, но лишь в $53,8 \pm 0,38\%$ случаев, а количество гликозаминогликанов повышается вообще меньше, чем в половине исследуемых случаев. Характерно, что у пациентов с грыжами при отсутствии дисплазии соединительной ткани также отмечается повышение ДПИД в моче в $33,3 \pm 0,28\%$ случаев, что может явиться хорошим прогностическим признаком в отношении развития данной патологии, однако небольшое количество больных не позволяет достоверно судить об этом.

Результаты комплексного обследования показали, что из 16 пациентов, у которых развились вентральные грыжи, 11 были в возрасте более 50 лет, при этом диагностический коэффициент признаков дисплазии соединительной ткани у них в среднем составил $13,1 \pm 1,2$ балла.

При анализе трудовой деятельности пациентов установлено, что напряженный физический труд имели в первой группе 42 ($9,86 \pm 0,38\%$) оперированных пациента, во второй — 55 ($12,7 \pm 0,21\%$) больных. При этом продолжительность физической работы была, как правило, не менее одного года. Достоверными факторами риска развития вентральных грыж (по убыванию) стали дисплазия соединительной ткани умеренной и сильной степеней выраженности, уровень оксипролина более 27 мг в сутки и наследственный фактор. Выполненные аборт или имеющиеся в анамнезе выкидыши у лиц женского пола и возраст для развития данной патологии были значимы не достоверны.

Наиболее значимыми биохимическими маркерами распада коллагена у больных с дисплазией соединительной ткани являются С-концевые тепепептиды, оксипролин в крови, пирилинкс D в моче, которые в сочетании с умеренно выраженной или выраженной дисплазией соедини-

тельной ткани дают высокий риск образования вентральных грыж после оперативных вмешательств на органах малого таза. Полученные при обследовании данные у больных с повышенным коллагеноразрушением позволили определить высокий риск развития грыж после выполненных лапаротомий, и это побудило нас разработать тактику ведения пациентов оперированных на органах малого таза, у которых имеется дисплазия соединительной ткани.

Подобные проблемы не только доставляют пациентам болевые ощущения в животе и приводят к функциональным расстройствам, но и негативно отражаются на психоэмоциональной сфере из-за выраженного косметического дефекта. Поэтому возникает необходимость в применении метаболической терапии, направленной на улучшение синтеза коллагена. Применялась следующая схема лечения: магнерот по одной таблетке три раза в день три месяца как регулятор синтеза коллагена; аскорбиновая кислота по одной таблетке три раза в день три месяца; рибоксин по одной таблетке три раза в день три месяца и детралекс по одной таблетке два раза в день три недели.

Естественно, что метаболическая терапия, направленная на улучшение процессов коллагенообразования, подходит для назначения пациентам со всеми злокачественными новообразованиями органов малого таза, включая рак яичников и эндометрия. В целом проводили три курса в год с перерывами по $3-4 \pm 0,21$ недели.

Применение синтетических материалов при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости навело нас на мысль о их применении на фоне умеренно выраженной или выраженной дисплазии соединительной ткани с наличием высокого уровня маркеров распада коллагена у 47 пациентов в качестве заключительного этапа оперативного пособия. Выбор пал на использование бесфиксационной пластики как наиболее простого способа укрепления апоневроза.

В основной группе (первая группа) проведено дополнительное укрепление апоневроза во время ушива-

ния лапаротомной раны. В $40,42 \pm 0,18\%$ случаев (19 оперативных вмешательств) были оперированы пациенты мужского пола и в $59,57 \pm 0,22\%$ случаев — женского (28 операций).

В процессе оперативного вмешательства тщательно проводился анализ физиологического состояния тканей в области ушивания раны на предмет атрофической дегенерации мышц, целостности апоневроза и фасций, поскольку использование «некачественных» тканей ведет к нарушению питания в рубце и еще большим нарушениям, возникновению чрезмерного натяжения. Выполняемое нами оперативное пособие отличалось минимальной травматичностью и было технически легко воспроизводимым. Как залог успеха в результате проведения операции должна наступать минимальная дезорганизация слоев брюшной стенки.

Все выполненные операции по сути являлись аллогерниопластиками, то есть носили характер подобия ненапряжных герниопластик. По аналогии с исследованиями М. Б. Кумукова (2013) нами использовались имплантаты, которые в ходе выполнения операции имплантировались в подапоневротическое пространство. В основной группе у всех 47 пациентов были установлены имплантаты при ушивании лапаротомной раны. Отсутствие необходимости фиксации имплантата дополнительными шовными материалами приводило к снижению травматичности операции и сказывалось на уменьшении степени выраженности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. Сроки послеоперационного наблюдения за прооперированными больными составили до пяти лет. Интересно отметить, что в первой группе среди больных через пять лет послеоперационного периода количество вентральных грыж наблюдалось в $1,17 \pm 0,25\%$ случаев (отмечено у пяти больных). У трех пациентов имелись признаки дисплазии соединительной ткани, и у двух пациентов их не было. Вентральные грыжи во второй группе пациентов выявлены в $3,70 \pm 0,53\%$ случаев (16), а наличие дисплазии соединительной ткани было отмечено у 11 из них.

Причиной грыж в двух случаях мы считаем нагноение и вторичное заживление послеоперационной раны. Ни одному из этих пациентов не устанавливалась сетка для укрепления апоневроза.

В целом у больных с дисплазией соединительной ткани вентральные грыжи развивается в два раза чаще, чем у больных без патологии соединительной ткани. А применение методики аллопластики апоневроза с имплантатами технически позволяет в три раза эффективнее избежать формирования вентральных грыж.

Таким образом, применение с целью профилактики послеоперационных вентральных грыж консервативной терапии, направленной на коррекцию дисплазии соединительной ткани и сетчатых имплантатов для укрепления апоневроза у пациентов с выраженной дисплазией соединительной ткани, обеспечивает повышение клинической эффективности лечения более чем в три раза при выполнении лапаротомий в хирургическом лечении патологии органов малого таза.

В результате внедрения новых подходов комплексного и комбинированного лечения при местнораспространенных опухолях органов малого таза (табл. 2) послеоперационная летальность уменьшилась с $4,20 \pm 0,38\%$ (18 человек) до $1,2 \pm 0,16\%$ (5 человек).

Так как некоторые осложнения встречались у одних и тех же пациентов, то в целом без осложнений послеоперационный период протекал у 286 больных ($66,2 \pm 0,8\%$) группы сравнения и у 357 пациентов основной группы ($83,8 \pm 0,7\%$).

Продолжительность койко-дня у оперированных больных в основной группе составила $10,30 \pm 0,76$, а в группе сравнения $14,70 \pm 0,61$. Таким образом, примененные нами методы позволили повысить эффективность лечения оперированных больных с новообразованиями органов малого таза.

Заключение

К неудовлетворительным результатам лечения больных, оперированных в плановом порядке, с хирургической патологией органов малого таза приводят ряд осложнений, причиной

Таблица 2
Осложнения после лапаротомных операций на органах малого таза

Осложнения после операций	II группа (n = 432)	I группа (n = 426)
Кровотечение	15 (3,47%)	1 (0,24%)
Нагноение послеоперационной раны	15 (3,74%)	6 (1,14%)
Анастомозит	4 (0,93%)	2 (0,48%)
Перитонит	5 (1,16%)	1 (0,24%)
Несостоятельность анастомоза	8 (1,85%)	3 (0,70%)
Острая язва желудка	2 (0,46%)	1 (0,24%)
Язвенный колит	1 (0,23%)	2 (0,48%)
Лимфорея, лимфокисты	56 (12,96%)	20 (4,70%)
Свищ	1 (0,23%)	0 (0%)
Лимфостаз	7 (1,62%)	4 (0,94%)
Спаечная болезнь (кишечная непроходимость)	53 (9) (12,26%)	17 (3) (3,99%)
Абсцесс	4 (0,93%)	2 (1,4%)
Пиелонефрит	1 (0,23%)	0 (0%)
Недержание мочи (стойкое)	2 (0,46%)	3 (2,1%)
Эвентрация	1 (0,23%)	0 (0%)
Вентральная грыжа	16 (3,70%)	5 (3,5%)
Импотенция (удаление простаты)	13 (3,0%)	10 (7,0%)
Стриктура уретры	1 (0,23%)	1 (0,7%)
Всего	212 (49,07%)	79 (18,55%)

которых является отсутствие комплексного подхода к их профилактике. В структуре осложнений оперативного лечения лимфорея и лимфокисты встречаются у 12,96% больных, спаечная болезнь у 12,26%, гнойно-воспалительные осложнения у 8,80%, кровотечения у 3,50%, послеоперационные вентральные грыжи у 3,70% и тромбоэмболии у 1,62% больных.

Предлагаемые подходы к лечению у пациентов с плановой хирургической патологией органов малого таза позволили сократить число повторных операций, снизить число послеоперационных осложнений с 49,1 до 18,6% и снизить время пребывания пациентов в стационаре в среднем на $4,50 \pm 0,42$ койко-дня.

Список литературы

1. Ромашенко П. Н. Прогнозирование эффективности хирургического лечения хромаффинном / П. Н. Ромашенко, Н. А. Майстренко, В. С. Довганюк, С. М. Маркин // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. — 2005. — № 1 (13), прилож. — С. 373.
2. Каприн А. Д. Химиотерапевтическое лечение больных метастатическим андрогенонезависимым раком предстательной железы препаратами группы таксанов / А. Д. Каприн, А. А. Костин, А. В. Семен // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». — Москва, 2005. — С. 91–92.
3. Крейнина Ю. М. Особенности неоадьювантной терапии при органосохраняющем лечении распространенного рака шейки матки / Ю. М. Крейнина, Л. А. Ашрафян, В. А. Титова, С. А. Те // Материалы региональной научно-практической конференции НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН «Рак репродуктивных органов: профилактика, диагностика и лечение». — Томск, 2002. — С. 66–67.
4. Полякова Г. А. Морфологические маркеры злокачественности феохромоцитом: сравнительное изучение метастазирующих, неметастазирующих и рецидивирующих опухолей / Г. А. Полякова, П. Н. Ромашенко, С. А. Калашников // Клиническая морфология новообразований эндокринных желез: материалы II науч. конф. — М., 2007. — С. 137–141.
5. Хасанов А. Г. Способ хирургического лечения и профилактики послеоперационных перитонеальных спаек / А. Г. Хасанов, И. Ф. Суфияров, С. С. Нигматзянов, Р. М. Матигуллин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова, № 3, 2008, С. 43–45.
6. Кумуков М. Б. Способ укладки самофиксирующегося имплантата при бесфиксационной алогерниопластике / М. Б. Кумуков, М. Н. Навид, Д. Ю. Богданов, М. Ю. Шухтин // Материалы VIII Конференции «Актуальные вопросы герниологии». — 2011. — С. 124–125.
7. Xu C. FAM172A expression in circulating tumor cells for prediction of high-risk subgroups of colorectal cancer. / Xu C, Zhang C, Wang H, Yang H, Li G, Fei Z, Li W. // Onco Targets Ther. 2017 Mar 30; 10: 1933–1939.



Н. И. Рожкова

Состояние рентгенорадиологической службы в России

Проект резолюции XI Съезда Российской ассоциации радиологов (23 мая 2016 года)

Часть 1

Успех реализации национальных программ, направленных на сохранение здоровья нации и развития таких приоритетных отраслей медицины, как рентгенорадиология, онкология и др., возможен за счет разработки принципиально новых подходов к организационной структуре службы лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики на основе междисциплинарной интеграции, цифровых и информационных технологий, обеспечивающих внедрение в практическое здравоохранение радиологических методов диагностики и лечения на основе их грамотной и эффективной эксплуатации.

Российская ассоциация радиологов (в 2017 году переименована в Российское общество рентгенологов и радиологов) объединяет специалистов по всем направлениям рентгенорадиологии для решения концептуальных задач и имеет своей целью долговременное планирование материально-технического обеспечения, развитие, внедрение и эффективное использование новейших технологий в ЛПУ Российской Федерации, повышение квалификации специалистов, развитие научных исследований, а также подготовку молодого поколения врачей для поднятия престижа специальности.

Радиология на современном этапе — это многокомпонентное направление медицины, включающее лучевую диагностику на основе всех видов ионизирующего и неионизирующего излучения, лучевую терапию, ядерную медицину и медицинскую физику.

Возможности **лучевых методов диагностики** способствуют выявлению ранних форм патологических изменений, что позитивно меняет структуру заболеваемости. Их рациональное использование позволяет экономить значительные средства на дорогостоящем лечении запущенных форм заболеваний и их осложнений, а высвободившиеся средства направить на профилактику.

Активное внедрение **интервенционной радиологии** в лечебно-диагностический процесс при заболеваниях основных локализаций обеспечивает одновременную высокоточную диагностику и щадящее стационарозамещающее лечение, обеспечивающее тысячи спасенных жизней, снижение инвалидизации, сотни тысяч сэкономленных средств.

На новом витке развития находится и **ядерная медицина**. За сравнительно короткий срок радионуклидная диагностика обогатилась современными нанотехнологиями, что внесло существенный вклад в совершенствование лечебно-диагностического процесса.

Радиотерапия претерпела серьезные изменения. Вектор ее воздействия направлен на внедрение высокоэффективного органосохраняющего лечения онкологических больных на основе развития прецизионного, конформного, высокоэнергетического протонного облучения с гарантией высокого качества. Лучевое терапевтическое воздействие различной природы оказывается полезным и в ряде случаев незаменимым при ряде доброкачественных заболеваний.

Лучевая диагностика

За прошедший период лучевая диагностика от решения проблем здоровья на уровне изучения субстрата «тени» перешла к возможности изучения тончайших структурных изменений на уровне молекулярной радиологии.

Вместе с тем, несмотря на значительное обновление парка оборудования, состояние материально-технического обеспечения службы лучевой диагностики в России не везде соответствует требованиям времени.

Отчасти значительное старение материально-технической базы службы лучевой диагностики приводит к преобладанию низкоэффективных технологий, росту рабочих мест над численностью кадрового состава, заметному оттоку медицинского персонала среднего звена, обусловленному отсутствием материальной заинтересованности в освоении новейших технологий.

В течение последних 10 лет отмечается позитивный сдвиг. Наблюдается бурное развитие медицинских технологий, связанных с проведением лучевых исследований. Так, к настоящему времени выполнены более 215 млн лучевых исследований, более 700 тыс. диагностических и лечебных технологий интервенционной радиологии, более 70 млн профилактических исследований в год, 67,1 млн флюорографий, 3,5 млн маммографий. Для этих целей используются около 100 тыс. аппаратов для лучевой диагностики. Нагрузка на врача по количеству исследований увеличилась за последние 20 лет более чем в два раза. Вместе с тем штатное расписание сохраняется неизменным и состоит из 25 тыс. специалистов в области рентгенологии (16 тыс. физических лиц) и 24 тыс. специалистов

по ультразвуковой диагностике (более 10 тыс. физических лиц). В области радионуклидной диагностики и радиотерапевтов по штатному расписанию 2548 врачей.

Основные стратегические направления развития лучевой диагностики

1. Совершенствование методов лучевой диагностики и их всесторонняя интеграция на основе развития цифровых и компьютерных технологий.
2. Расширение сферы применения новых высокотехнологичных методов диагностики: УЗИ, РКТ, МРТ, ПЭТ.
3. Замена трудоемких и инвазивных методов с высоким потенциальным риском возникновения осложнений на более технологичные и менее опасные для пациентов и персонала.
4. Максимально возможное ограничение облучения пациентов и персонала при использовании источников ионизирующего излучения в диагностических целях.
5. Быстрое и всестороннее развитие интервенционной радиологии, интеграция лучевой диагностики с другими медицинскими специальностями, в частности, с молекулярно-биологическими методами исследования.
6. Совершенствование и ускорение внедрения информационных цифровых технологий, обеспечивающих высокую организацию труда, процесса обучения и обмена информацией.

Эти тенденции в целом справедливы для большинства стран с развитой системой здравоохранения, в том числе и для Российской Федерации. Однако степень их выраженности во многом зависит от уровня экономического, технологического и социального развития регионов страны.

1. Общие направления развития лучевой диагностики

Первое направление характеризуется революционным прорывом в области компьютерных техноло-

гий — созданием нового поколения рентгеновских диагностических аппаратов, основанных на цифровых технологиях, обеспечивающих получение высококачественных снимков благодаря использованию самой современной цепи формирования изображений, широкому динамическому диапазону, специальным алгоритмам и расширенному программному обеспечению. Повсеместное внедрение компьютерных технологий, замена аналоговых изображений на цифровые позволили разработать стандартные программы для формирования электронных сетей, а также универсальных систем архивирования и передачи данных о пациенте.

Переход на цифровые технологии позволяет значительно уменьшить влияние факторов, ухудшающих качество рентгеновского изображения, и способствует правильной его трактовке врачом — лучевым диагностом.

К преимуществам цифровых технологий в целом относят малые затраты на расходные материалы, их доставку, хранение и размещение; отсутствие потребности в проявочном оборудовании; исключение повторных исследований из-за технического брака, экономию рабочего времени лаборанта, затрачиваемого на обработку пленки.

Внедрение систем для компьютерной рентгенографии устраняет многие трудности, присущие традиционным пленочным системам, а перевод исследований в цифровую область дает неограниченные возможности для хранения, обработки и пересылки информации.

Эффективность цифровых технологий по всем параметрам превосходит традиционную пленочную рентгенологию, удешевляет диагностику в три раза.

Второе направление характеризуется расширением диагностических возможностей высокотехнологичных методов лучевого исследования — РКТ, МРТ, объем знаний о которых ежегодно возрастает: открываются принципиально новые диагностические возможности этих методов, расширяется спектр методик исследования, за счет чего увеличива-

ются объем и качество получаемой информации о пациенте. Развитие данных технологий принципиально изменило структуру мышления врача. На смену традиционному принципу «от простого к сложному» алгоритмы обследования больных стали строиться на основе использования минимального числа наиболее информативных лучевых методов для каждого конкретного случая.

Третье направление диктует необходимость максимального снижения дозовой нагрузки на пациентов и персонал при проведении лечебно-диагностических процедур с использованием источников ионизирующего излучения за счет более широкого применением методов УЗИ и МРТ для распознавания патологии внутренних органов, в частности, головного мозга, позвоночника и спинного мозга, паренхиматозных органов живота, сосудов и др. Примером может служить практически полная замена на УЗИ ряда рентгеноконтрастных исследований желчных путей, в частности, пероральной холецистографии, внутривенной холеграфии и пр. Частично задачу снижения доз решает переход на цифровые технологии.

Четвертое направление характеризуется бурным развитием интервенционной радиологии. Интервенционная радиология — сформировавшееся самостоятельное направление в медицине в рамках специальности «лучевая диагностика». Основой метода является междисциплинарная интеграция, которая позволяет осуществлять хирургические вмешательства в амбулаторных условиях одновременно с диагностической и лечебной целью под контролем рентгенографии, ультразвукового исследования, рентгеновской компьютерной, магнитно-резонансной томографии, оптических систем и пр., что создает значительную экономию материальных, кадровых, технических ресурсов и комфортное морально-психологическое состояние пациента. Возможность получения значительного тканевого материала на дооперационном этапе рождает новое направление в медицине, интегрирующее лучевую диагностику

с нанотехнологиями, основанными на молекулярно-биологических исследованиях, дающими информацию о тканевых факторах прогноза, рецепторах гормонов и пр., существенным образом влияющую на выбор оптимальной лечебной тактики, увеличивающей продолжительность и качество жизни пациента.

К настоящему времени в службе лучевой диагностики выполняются более 215 млн исследований. Среди них в 30 % случаев есть необходимость в инвазивных вмешательствах под контролем лучевых методов исследования, что дало импульс более широкому развитию интервенционной радиологии.

В этой связи возрастает роль междисциплинарной интеграции, согласно которой перестраивается система подготовки кадров и повышения квалификации врачей, которым необходимо осваивать широкий разноплановый спектр методик.

По-новому начинает выглядеть организационная структура деятельности рентгено-операционных блоков, табель их оснащения, нормы нагрузки, учетно-отчетная документация, условия радиационной безопасности и их соответствие санитарным нормам.

Организационную структуру службы качественно улучшат активное внедрение в практику информационных технологий: КАД — компьютеризированное автоматизированное устройство для осуществления скрининга и диагностики; АРМ врача — лучевого диагноста, позволяющее полноценно использовать возможности единой радиологической информационной сети для получения всех видов визуальной информации на рабочем столе; телемедицинские центры для осуществления производственных контактов и пр.

В целом новые возможности лучевой диагностики в корне изменили условия организации деятельности отделений лучевой диагностики, табель оснащения, структуру и нормы нагрузки, формы и систему подготовки кадров, которым необходимо владеть широким спектром знаний и практических навыков для реали-

зации возможностей высокоэффективных ресурсосберегающих технологий. Необходимо своевременное обновление нормативной документации, регламентирующей деятельность службы, норм радиационной безопасности и пр.

Исходя из анализа условий и факторов, оказывающих существенное влияние на развитие российской рентгенорадиологии и на решение предстоящих перед ней проблем, необходимо выделить следующие **первоочередные задачи**.

1. Разработать программу системных мероприятий по реформированию отрасли, включая оптимизацию структуры и широкое внедрение информационных технологий, повышение роли службы лучевой диагностики на уровне первичного звена медицинской помощи, усиление профилактической составляющей на основе разработки бездозовых методов скрининга, развитие специализированных ресурсосберегающих технологий, создание условий улучшения управляемости отрасли с усилением мотивации и повышением оплаты труда медицинского персонала низшего, среднего и высшего звеньев.
2. Разработать целевую программу развития службы лучевой диагностики с учетом динамичного ускорения технического прогресса с учетом глобальных тенденций, состояния здоровья нации, развития инновационной сферы, динамики развития ЛПУ сети, путей сближения научной и практической медицины.
3. Разработать стратегию инвестиций для расширения спектра научного поиска с учетом повышения конкурентоспособности отечественной научной продукции и медицинских услуг на мировом рынке, повышения эффективности научного сотрудничества России с международными организациями на основе анализа динамики сети медицинских научных и образовательных учреждений, динамики количества и качества выполняемых НИР и НИОКР по медицине, динамики

патентов и публикаций в стране и за рубежом, динамики карьерного роста научных сотрудников с учетом возрастных категорий и ученых степеней.

4. Содействовать разработке отечественного оборудования и инструментария, в том числе для интервенционной радиологии.
5. Активнее способствовать развитию системы непрерывной подготовки кадров для практической медицины высшего и среднего звеньев с учетом возрастания роли междисциплинарной интеграции, своевременного пополнения багажа знаний и приобретения практических навыков для реализации быстро развивающихся технологий.
6. Разработать концепцию и реализовать систему информационного обеспечения службы с учетом внедрения средств телемедицины, АРМ врача — лучевого диагноста, компьютерной автоматизированной диагностики (КАД), компьютерных систем единого информационного внутри- и межбольничного пространства на основе как российских, так и мировых стандартов и пр., с учетом необходимости подготовки кадров.

Состояние ядерной медицины и лучевой терапии в РФ.

Предложения по развитию отрасли

Как и многие другие специальности ядерная медицина понесла значительные потери в ходе преобразований нашего государства в конце 80-х и 90-х годов прошлого столетия. Практически не обновлялся и катастрофически устарел парк гамма-камер и гамма-томографов, прекратила существования система централизованных закупок радиодиагностического оборудования.

Но за последние 3–4 года произошел реальный скачок в области развития ядерной медицины. Это связано как с долгожданным пересмотром норм радиационной безопасности (НРБ), так и с созданием новых отделений радионуклидной терапии.

Начинают использоваться громадный потенциал отечественной атомной отрасли и большой клиниче-

ский опыт для разработки и создания новых диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов — наша реальная возможность не только импортозамещения, но и завоевания новых позиций на мировом рынке. Перспективы развития ядерной медицины связаны с рядом ведущих направлений:

- создание РФП для наблюдения и оценки физиологических функций отдельных органов и систем, а также для лечения;
- развитие современных аппаратных средств регистрации излучений;
- разработка математических и компьютерных методов обработки информации, полученной в ходе исследования (математическая реконструкция томографических срезов, математические моделирование динамических процессов, трехмерная визуализация исследуемых объектов).

Реализация планов возможна при тесном взаимодействии компетентных специализированных крупных медицинских клиник, производств, министерств и ведомств в рамках стратегического партнерства с Минздравом, Минпромторгом, ГК «Росатом», НИЦ «КИ», ФГБУ «НМИРЦ». Такое содружество может успешно реализовать планы по:

- строительству необходимого в РФ опытно-промышленного производства с центром доклинических исследований РФП;
- разработке и клинической апробации новых РФП и РН медицинского назначения.

На сегодня список отечественных радиофармпрепаратов, прошедших доклинические и клинические испытания, включает в себя:

- ^{99m}Tc — микросферы альбумина — для диагностики заболеваний легких (проведены клинические исследования);
- ^{188}Re — фосфорен — для лечения костных метастазов (проведены клинические исследования);
- ^{99m}Tc — альбумин — для исследования гемодинамических характеристик (проведены доклинические исследования).

А в период с 2015 по 2017 планируются доклинические испытания рения 188-го — микросфер альбумина для лечения опухолей и метастазов печени и самария 153-го — полимера для лечения солидных опухолей.

В 2015–2020 годах намечается разработка технологии получения и биологические исследования оригинальных радиофармпрепаратов:

- ^{90}Y — микросферы альбумина 5–10 мкм для лечения синовитов;
- ^{188}Re — моноклональные антитела CD-20 для лечения лимфом;
- ^{188}Re — пептид для лечения опухолей предстательной железы;
- ^{68}Ga — фолиевая кислота для ПЭТ солидных опухолей;
- ^{68}Ga — аминоклюкоза для ПЭТ солидных опухолей;
- ^{68}Ga — моноклональные антитела CD-20 для ПЭТ лимфом;
- ^{68}Ga — пептид для ПЭТ опухолей предстательной железы.

Реализация планов, несомненно, выведет Россию на ведущие роли мирового рынка ядерной медицинской продукции.

В соответствии с протоколом научного совета от 26 ноября 2014 года была создана рабочая группа «Ядерная медицина» в составе секции научного совета «Онкология» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В ее состав вошли более 60 специалистов. Среди них руководители и представители общероссийских профильных медицинских учреждений, научно-исследовательских институтов, производства, представители государственной власти, ведущие эксперты и носители специальности.

Среди направлений работы ведущими являются аудит, прогнозирование, аналитика, развитие системы подготовки специалистов, повышения квалификации и профессиональной переподготовки кадров для ядерной медицины. Главной целью рабочая группа ставит внесение изменений в нормативные правовые акты Президента Российской Федерации, Правительства Российской Федерации и федеральных органов исполнительной власти с целью развития инфраструктуры центров ядерной медицины и диагностики, совершенствования

методов ядерной медицины и диагностики. Разработка новых технологических решений и развитие производственного потенциала.

За год работы группе удалось решить ряд вопросов, в частности:

- разработан проект регламента (порядка) работы группы ЯМ (РМ);
- разработана **программа аудита** планируемых к строительству радиологических (ионно-протонных) комплексов и их конфигураций.
- внесены изменения в **приложение № 1** (научная платформа медицинской науки «Онкология») **к приказу № 283 от 2013 года** в части ядерной (радиационной) медицины;
- внесены предложения в Законопроект о внесении поправок в **Градостроительный кодекс РФ** (в отношении объектов радиационной медицины);
- начата работа по созданию **Национального атласа** объектов ядерной (радиационной) медицины, что позволит определять стратегию развития и эффективно использовать имеющиеся ресурсы.

Важным достижением явилось подписание 23 октября 2015 года председателем Правительства РФ Д. А. Медведевым распоряжения об утверждении дорожной карты «Развитие центров ядерной медицины», подготовленной членами рабочей группы, согласованной с 13 профильными министерствами и ведомствами. По итогам будет сформирована межведомственная рабочая группа, план работы которой обещает быть насыщенным и сложным, выполнимым на высоком уровне при поддержке на самом высоком уровне.

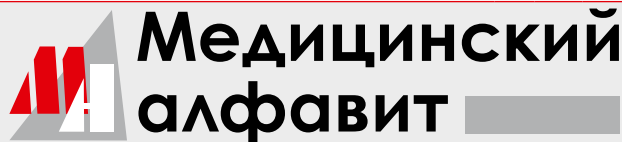
*Почетный президент РАР,
профессор Н. И. Рожкова,
руководитель Национального
центра онкологии репродуктивных
органов МНИОИ имени
П. А. Герцена — филиал ФГБУ
«НМИРЦ» Минздрава РФ*

27.03.2017

*Продолжение читайте
в следующем номере.*



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2017 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru



Лучшее по материалам международных
конференций и симпозиумов 2017:

ВОСТОК

15-17 сентября, Иркутск



Место проведения:

г. Иркутск, ул. Чкалова, 15 Отель «Кортъярд Марриотт Иркутск Сити Центр»

www.rosoncweb.ru

ПЕРВЫЙ

ИНГИБИТОР
CDK4/6^{1,2}

ИБРАНСА®

МЕНЯЕТ СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ

HR+/HER2- мРМЖ⁵⁻⁹

PALOMA-2:

Рандомизированное двойное
слепое исследование III фазы³
(N=666)

PALOMA-3:

Рандомизированное двойное
слепое исследование III фазы⁴
(N=521)

ИБРАНСА® + ингибитор ароматазы у больных в постменопаузе в 1-й линии терапии > 2-х лет мВБП ³		Пре-/перименопауза [†]	✓	ИБРАНСА® + фулвестрант после прогрессирования на гормонотерапии (включая прогрессию во время или < 12 месяцев после завершения адъювантной гормонотерапии) в 2 раза снижает риск прогрессирования, сохраняя качество жизни ⁴
	✓	Постменопауза	✓	
	✓	1-я линия	✓	
		Последующие линии	✓	
	✓	Метаастазы в кости	✓	
	✓	Висцеральные метастазы	✓	

†PALOMA-3: все женщины в перименопаузе получали гозерелин в течение всего исследования⁴

CDK 4/6 = циклинзависимые киназы 4 и 6 типа; мВБП = медиана выживаемости без прогрессирования; мРМЖ = метастатический рак молочной железы.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ибранса®

Регистрационный номер: ЛП-003878. Международное непатентованное название: палбоциклиб. Лекарственная форма: капсулы. Состав 1 капсула содержит: Активное вещество: палбоциклиб 75 мг, 100 мг, 125 мг. Фармако-терапевтическая группа: ингибитор протеинтирозинкиназы. Код АТХ: L01XE33. Показания к применению: Препарат Ибранса® в сочетании с гормонотерапией показан для лечения местно-распространенного или метастатического рака молочной железы, положительного по гормональным рецепторам (HR+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-), в сочетании с ингибитором ароматазы в качестве 1-й линии терапии у женщин в постменопаузе; в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию. Противопоказания: повышенная чувствительность к палбоциклибу и другим компонентам препарата; умеренное или тяжелое нарушение функции печени (общий билирубин > 1,5 x ВГН при любом уровне активности АСТ) (применение при данных состояниях не изучалось); тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) (применение при данном состоянии не изучалось); необходимость в проведении гемодиализа (применение при данном состоянии не изучалось); беременность и период грудного вскармливания (находящихся и строго контролируемых исследований не проводилось); детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). С осторожностью: Препарат Ибранса® следует применять с осторожностью у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозогалактозной мальабсорбцией. Следует избегать одновременного приема палбоциклиба с мощными индукторами и ингибиторами изофермента CYP3A, а также ингибиторами протонной помпы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Способ применения и дозы: препарат Ибранса следует принимать внутрь вместе с пищей, приблизительно в одно и то же время каждый день. Капсулы следует проглатывать целиком (не разжевывая, не разламывая и не открывая их перед проглатыванием). Нельзя проглатывать капсулы, если они разломаны, имеют трещины или их целостность нарушена иным образом. Рекомендуемая схема приема: 125 мг один раз в сутки в течение 21 дня, с последующим перерывом на 7 дней (схема 3/1) (таким образом, полный цикл составляет 28 дней), в сочетании с фулвестрантом в дозе 500 мг, внутримышечно в 1, 15 и 29 день и далее 1 раз в месяц. Терапию продолжают до тех пор, пока наблюдается положительный эффект от лечения. При развитии рвоты или пропуске дозы не следует принимать дополнительную дозу препарата, а принять следующую дозу в обычное для нее время. Перед началом и во время лечения препаратом Ибранса® в сочетании с фулвестрантом, женщины в перименопаузе должны пройти курс лечения агонистом релизинг-фактора лютенизирующего гормона (ЛГ-РГ) в соответствии с локальной клинической практикой. Модификация дозы: Модификация дозы препарата Ибранса® рекомендуется с учетом индивидуальной безопасности и переносимости. Лечение некоторых нежелательных реакций может потребовать временного прекращения приема препарата/переноса приема на более поздний срок и/или снижения дозы, либо полной отмены препарата в соответствии с графиком снижения дозы, приведенным в полной инструкции по медицинскому применению (также см. разделы «Особые указания» и «Побочные действия»). Перед применением необходимо внимательно изучить инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Побочные действия: Следующие побочные явления отмечались: очень часто (≥ 1/10) и часто (≥ 1/100 и < 1/100): очень часто - инфекции, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; пониженный аппетит; головная боль; стоматит; тошнота, диарея, рвота, запор; утомляемость; сыпь; алоpecia часто - нечеткость зрения, увеличение слезотечения, сухость глаз; дисгевзия; носовое кровотечение, сухость кожных покровов, общая слабость, гипертермия. Передозировка: Антидот палбоциклиба неизвестен. Медицинская помощь при передозировке препаратом Ибранса® должна включать общую поддерживающую терапию. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Полная информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения: ЛП-003878 от 3.03.2017).

Список литературы: 1. McCain J. P&T. 2015;40(8):511-520. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ИБРАНСА® (ЛП-003878 от 03.03.2017). 3. Finn RS, et al. ASCO 2016; oral communication. 4. Cristofani M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-430. 5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer Version 1.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed June 2016. 6. Rugo HS, et al. J Clin Oncol. 23 May 2016. Epub ahead of print. 7. Gavila J, et al. Clin Transl Oncol. 2015;17:946-955. 8. Guidelines of the AGO breast committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer 2016. <http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2016/>. Accessed June 2016. 9. <http://www.breastcancersociety.ru/news/view/698>



ООО «Пфайзер Инновации»:

Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10.

БЦ «Башня на набережной» (Блок С).

Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

ИБРАНСА®
палбоциклиб