

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

25 (322) 2017



DIAGNOSTICS
& cancer therapy

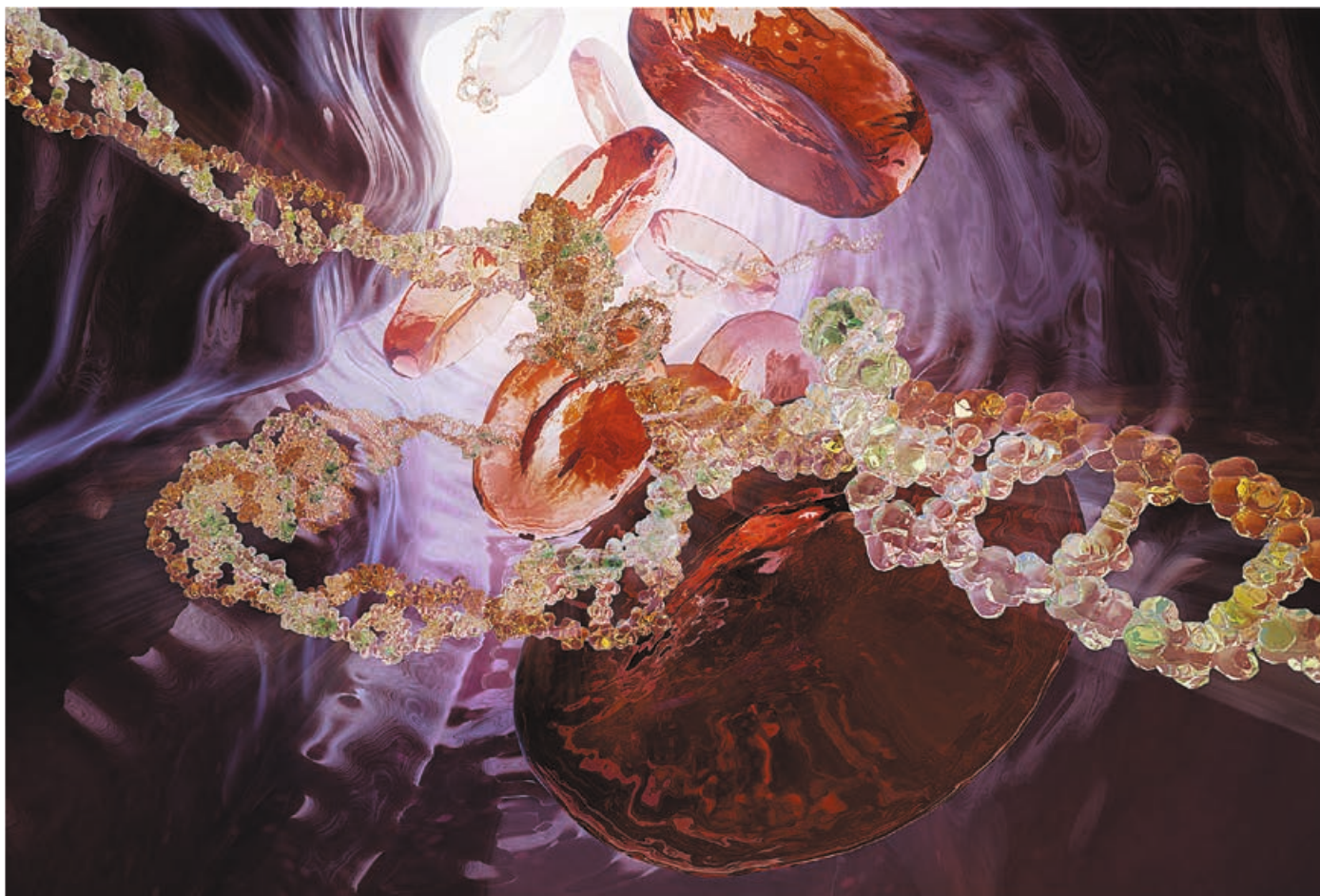
MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА ТОМ № 2 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



Исследование циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови – альтернативный метод определения мутаций гена EGFR при НМРЛ

«АстраЗенека» одной из первых внедрила в практику инновационный метод «жидкостной биопсии», при котором в качестве материала для исследований генетических нарушений используется опухолевая ДНК, свободно циркулирующая в плазме крови

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
цодНК – циркулирующая опухолевая дезоксирибонуклеиновая кислота;
НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого;
EGFR – рецептор эпидермального фактора роста.

- Анализ фрагментов опухолевой ДНК, циркулирующих в кровотоке, позволяет получить информацию о генетических мутациях в опухоли на основании неинвазивного теста и правильно подобрать лечение для пациента
- Использование цодНК для определения мутации гена EGFR является альтернативой, если гистологический или цитологический материал недоступны для молекулярно-генетического исследования

Диагностика и онкотерапия. Том №2 Медицинский алфавит №25 (322) 2017

Серии журналов для специалистов
www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор
издательства Т.В. Синица

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

Объединенная редколлегия журнала «Медицинский алфавит»

Е.В. Артамонова, д.м.н., проф.
В.Г. Акимкин, д.м.н., проф., академик РАН
В.Е. Балан, д.м.н., проф.
Н.Ф. Берестень, д.м.н., проф.
В.А. Голубев, 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., Академик РАН
Т.В. Мартынюк, д.м.н., проф.
О.Н. Минушкин, д.м.н., проф.
Р.Г. Оганов, д.м.н., проф., академик РАН
С.Н. Щербо, д.м.н., проф.

Руководитель направления
«Диагностика и онкотерапия»: Николайчук А.В.
medalfavit1@list.ru

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 27 сентября 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 Лекарственная терапия второй и последующих линий при раке желудка. Шаг вперед после долгих лет застоя?
А.А. Трякин, М.Ю. Федянин
- 12 Опыт применения эрибулина у пациенток с метастатическим раком молочной железы в реальной клинической практике
А.Г. Манихас, Н.А. Раевская, Г.М. Манихас
- 17 Немелкоклеточный рак легкого с активирующими мутациями EGFR: место таргетной терапии в эру иммуноонкологии
Е.В. Артамонова
- 27 Роль брахитерапии в лечении рака предстательной железы
М.Д. Тер-Ованесов, М.Ю. Кукош, И.Г. Русаков, И.В. Пименов
- 35 Эффективность и переносимость перорального винорелбина при метастатическом раке молочной железы
И.А. Королева, М.В. Копп, Ю.В. Косталанова, А.В. Тарасова, А.М. Королева
- 40 Рекомбинантный фактор некроза опухоли тимозин $\alpha 1$ в сочетании с неoadъювантной химиотерапией при раке молочной железы на стадиях IIВ–IIВ
Л.Ю. Владимирова, Н.А. Подзорова, Е.М. Непомнящая, Е.Ю. Златник
- 47 Кавафилтр «Корона». Аспекты клинического применения у онкологических больных. Особенности конструкции и техники выполнения
В.А. Черкасов, Б.И. Долгушин, Ю.Г. Андреев, О.В. Сомонова, Д.Ю. Францев
- 54 Современные подходы к хирургическому лечению немелкоклеточного рака легкого
А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов, Е.В. Билан
- 58 Состояние рентгенорадиологической службы в России. Проект резолюции XI Съезда Российской ассоциации радиологов
Часть 2
- 63 Влияние опухоли щитовидной железы на расположение соседних анатомических структур
Б.М. Уртаев, С.Е. Полювяная, М.Д. Тер-Ованесов, М.Ю. Кукош, О.Н. Тотоева, А.Э. Цибирова
- 68 Подписка

Contents

- 6 *Second and further lines of the therapy in metastatic gastric carcinoma. Step forward after stagnation years?*
A.A. Tryakin, M. U. Fedyanin
- 12 *Experience with use of eribulin in patients with metastatic breast cancer in actual clinical practice*
A. G. Manikhas, G. M. Manikhas, N. A. Raevskaya
- 17 *Non-small cell lung cancer with activating EGFR-mutations: place of targeted therapy in immuno-oncology era*
E. V. Artamonova
- 27 *Role of brachytherapy in therapy of prostate cancer*
M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, I. G. Rusakov, I. V. Pimenov
- 35 *Efficacy and tolerability of oral vinorelbine in metastatic breast cancer*
I. A. Korolyova, M. V. Kopp, Yu. V. Kostalanova, A. V. Tarasova, A. M. Korolyova
- 40 *Recombinant tumor necrosis factor tymosin $\alpha 1$ in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer at stages IIВ–IIВ*
L. Yu. Vladimirova, N. A. Podzorova, E. M. Nepomnyashchaya, E. Yu. Zlatnik
- 47 *Cava filter 'Korona'. Aspects of clinical application in cancer patients. Design features and techniques*
V. A. Cherkasov, B. I. Dolgushin, Yu. G. Andreev, O. V. Somonova, D. Yu. Frantsev
- 54 *Modern approaches to surgical treatment of non-small cell lung cancer*
A. A. Aksarin, M. D. Ter-Ovanesov, E. V. Bilan
- 63 *Influence of thyroid gland tumour on position of adjacent anatomical structures*
B. M. Urtayev, S. E. Polyvyanaya, M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, O. N. Totoeva, A. E. Tsibiriva
- 68 *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 амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член рабочей группы по разработке Практических рекомендаций RUSSCO, Член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOPC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

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

Орлова Рашида Вахидовна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «СПбГУ»

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 «ГКБ 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 Викторович (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 «ИМГМСУ 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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

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 ЧУ ООВО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“»

Паншин 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 РUDN

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

Манзюк Людмила Валентиновна (г. Москва), д.м.н., проф. рук. отделения амбулаторной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии 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 «РUDN»

Семиглазова 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»

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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

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 «РНМИУ имени Н.И. Пирогова»

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

Editorial Board

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., MD, DMScI

Deputy Editor-in-Chief

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

Orlova R. V., MD, DMScI, professor

Scientific Editor

Polikarpova C. B., MD, DMScI, professor

Araablinsky 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

Tkachyov S. I., MD, DMScI, professor

Tyulyandina A. S., MD, PhD

Tyurin I. E., MD, DMScI, professor

Cheremisin V. M., MD, DMScI, professor

Shimanovsky N. L., MD, DMScI, professor,
RAS corr. member

Khokhlova S. V.



РАК ЖЕЛУДКА: СТАТИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ В РОССИИ

Каждый год

регистрируется
более **35 000**

новых случаев
рака желудка¹

Умирает более
21 800 пациентов,
страдающих раком желудка

Каждый день

более **100** человек
узнают, что они
больны раком
желудка

Умирает более
60 человек,
которым поставили диагноз
«рак желудка»

Каждый час

рак желудка
выявляется
у **4-х пациентов**

Умирают
3 пациента

¹ «Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г.»
под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой

Lilly

ООО «Лилли Фарма»
123112, Москва, Пресненская наб., д.10
Тел.: +7 (495) 258 50 05

ONCO-EM-3379-2017-09-11

Лекарственная терапия второй и последующих линий при раке желудка.

Шаг вперед после долгих лет застоя?

А. А. Трякин, д.м.н., зав. отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей

М. Ю. Федянин, к.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Second and further lines of the therapy in metastatic gastric carcinoma. Step forward after stagnation years?

A. A. Tryakin, M. U. Fedyanin

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

Резюме

В данной статье суммированы последние данные, касающиеся лекарственной терапии второй и последующих линий пациентов с метастатическим раком желудка. Рассматриваются различные варианты классической химиотерапии, а также таргетная терапия, в частности, анти-PD моноклональные антитела и рамуцирумаб, достоверно увеличивающие продолжительность жизни пациентов. Применение прогностических моделей, основанных на факторах риска, позволяет отбирать пациентов с наибольшим выигрышем от проведения терапии второй линии.

Ключевые слова: рак желудка, вторая линия, химиотерапия, таргетная терапия, факторы риска, рамуцирумаб.

Summary

This article summarizes the latest data concerning second and later lines treatments of patients with metastatic gastric carcinoma. Different variants of classical chemotherapy as well as targeted therapy (anti-PD checkpoint inhibitors, ramucirumab) significantly improve overall survival. Risk models based on prognostic factors help to select patients with most benefit on second-line treatment.

Key words: stomach cancer, second line, chemotherapy, targeted therapy, risk factors, ramucirumab.

Вступление

Несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению заболеваемости раком желудка за последние годы в Российской Федерации, он все еще занимает пятое место в структуре заболеваемости, продолжая оставаться фатальным в большинстве случаев. Так, в 2014 году в нашей стране был впервые выявлен 21 371 новый случай заболевания и умерли 17 542 (82%) пациентов [1]. Становится очевидно, что подавляющее число больных раком желудка рано или поздно нуждаются в проведении лекарственной терапии в связи с диссеминацией заболевания. Стандартным подходом к терапии первой линии является применение двойных комбинаций на основе препаратов платины (цисплатин, оксалиплатин) и фторпиримидинов (капецитабин, инфузионный 5-фторурацил, S-1), позволяющих увеличить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость до 7 и 10 месяцев соответственно [2, 3]. Следующим шагом в улучшении отдаленных результатов явилась разработка тройных комбинаций с включением доцетаксела (режи-

мы FLOT, DCF, mDCF), широкое применение которых, однако, лимитирует и возросшая их токсичность [4, 5, 6].

До недавнего времени проведение лекарственной терапии в большинстве случаев ограничивалось лишь одной линией. Однако в последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих об ее эффективности и в последующих линиях. Данная статья отражает современное состояние проблемы терапии больных метастатическим раком желудка с прогрессированием после первой линии химиотерапии.

Вторая линия химиотерапии по сравнению с симптоматическим лечением

Преимущество второй линии терапии по сравнению с симптоматическим лечением впервые было показано в небольшом рандомизированном исследовании в Германии, включавшем всего 40 пациентов. Несмотря на малое число пациентов, — плохой набор был обусловлен нежеланием пациентов оказаться в группе наблюдения — удалось показать, что ири-

нотекан во второй линии достоверно увеличил общую выживаемость с 2,4 до 4,0 месяца (относительный риск [ОР] 0,48; $p = 0,0012$) по сравнению с симптоматическим лечением [7]. Исследователи из Южной Кореи рандомизировали 202 пациентов в группы симптоматического лечения или химиотерапии (доцетаксел 60 мг/м² каждые три недели или иринотекан 150 мг/м² каждые две недели). Удалось достичь достоверного увеличения продолжительности жизни с 3,8 до 5,3 месяца (ОР: 0,66; $p = 0,007$), при этом различий в показателях общей выживаемости между двумя препаратами отмечено не было [8]. Позже в исследовании из Великобритании COUGAR-2, сравнивавшем доцетаксел (75 мг/м² каждые три недели) с симптоматическим лечением, были получены практически идентичные результаты: медиана продолжительности жизни возросла с 3,6 до 5,2 месяца (ОР: 0,67; $p = 0,01$) [9].

В 2013 году был опубликован мета-анализ вышеуказанных исследований, который показал снижение риска смерти на 36% (ОР 0,64; $p <$

Таблица 1

Рандомизированные исследования, изучавшие монокимиотерапию во второй линии лечения распространенного рака желудка

	Доцетаксел vs BSC*		Доцетаксел или иринотекан vs BSC		Паклитаксел vs иринотекан	
	Доцетаксел	BSC	Доцетаксел или иринотекан	BSC	Паклитаксел 80 мг/м ² 1-й, 8-й, 15-й дни	Иринотекан 150 мг/м ² каждые 2 недели
Число больных	84	84	133	69	108	111
ОЭ, %	7%	–	7% / 5%	–	21%	14%
ВБП	12,2 недели	Н/д*	Н/д	Н/д	3,6 месяца	2,3 месяца
ОВ	5,2 месяца	3,6 месяца	5,3 месяца	3,8 месяца	9,5 месяца	8,4 месяца
ОР, р	ОР: 0,67; р = 0,01		ОР: 0,657; р = 0,007		Схожая эффективность, но меньшая токсичность еженедельного паклитаксела	

Примечание: * — BSC — наилучшее поддерживающее лечение; Н/д — нет данных.

0,00001) вне зависимости от химиопрепаратов и расовой принадлежности пациентов [10].

В поиске оптимального препарата для второй линии химиотерапии ученые из Японии сравнили иринотекан 150 мг/м² каждые две недели с еженедельным паклитакселем 80 мг/м². При равной эффективности (ОВ: 8,4 и 9,5 месяца; ОР: 1,13; р = 0,38), паклитаксел продемонстрировал лучший профиль безопасности [11].

Монокимиотерапия или комбинации во второй линии лечения?

После того как вторая линия монокимиотерапии продемонстрировала улучшение общей выживаемости, следующим логичным шагом было ее сравнение с полихимиотерапией. В настоящее время известны результаты трех рандомизированных исследований, все проведены на азиатской популяции. В первом из них, включившем всего 59 пациентов, была показана схожая непосредственная и отдаленная эффективность монотерапии иринотеканом каждые две недели и комбинации FOLFIRI [12]. В другом исследовании TCOG GI-0801 130 пациентов, получавших в первой линии терапию на основе S-1, сравнивались иринотекан (150 мг/м²) и комбинация BIRIP (цисплатин 30 мг/м² и иринотекан 60 мг/м²) каждые две недели. Добавление цисплатина привело к достоверному увеличению выживаемости без прогрессирования (с 2,8 до 3,8 месяца; ОР: 0,68; р = 0,03), по-видимому, за счет пациентов, не получавших в первой линии терапии препаратов платины (40% больных) [13]. Ни частота объективных ответов, ни продолжительность жизни, ни токсичность в обеих группах не различались.

В третье исследование также включались больные, получавшие в первой линии терапию на основе S-1 (у 26% монотерапия). При прогрессировании пациенты (n = 304) рандомизировались в группу иринотекана и комбинации иринотекана с S-1. К сожалению, добавление фторпиримидина не привело к улучшению какого-либо из показателей эффективности [14]. Примечательно, что половина пациентов в дальнейшем получили как минимум еще одну линию терапии.

Оптимальная последовательность режимов ECX (эпирубицин, цисплатин, капецитабин) и FOLFIRI в первой — второй линиях терапии изучалась в большом французском исследовании. 416 пациентов РЖ рандомизировались в группы FOLFIRI в первой линии и ECX во второй линии (FOLFIRI → ECX) либо в обратной последовательности (ECX → FOLFIRI) [15]. Вторую и третью линии терапии получили лишь 43 и 19% пациентов. Показатели выживаемости без прогрессирования на первой линии, общей выживаемости и частота объективного ответа не различались в обеих группах, хотя режим FOLFIRI обладал меньшей гематологической токсичностью.

Таргетная терапия во второй и третьей линиях лечения

На протяжении нескольких лет единственным таргетным препаратом, зарегистрированным в первой линии лечения распространенного HER2/неу-позитивного рака желудка, являлся трастузумаб, добавление которого к комбинации цисплатина и фторпиримидинов достоверно улучшило продолжительность жизни [16].

Известны многочисленные неудачные попытки применения таргетной терапии во второй — третьей линиях, включавшие эверолимус (m-TOR ингибитор) [17], сунитиниб (мультикиназный ингибитор) [18], нимотузумаб (анти-EGFR моноклональное антитело) [19], лапатиниб (ингибитор тирозинкиназ EGFR и HER2) [20], олапариб (PARP-ингибитор) [21], TD-M1 (конъюгат трастузумаба с эмтанзином) [22] (табл. 2).

Антиангиогенная терапия при раке желудка

Одним наиболее успешным таргетным подходом, применяемым в лечении рецидивного рака желудка, явилась антиангиогенная терапия. В исследовании III фазы (AVAGAST) добавление бевацизумаба к химиотерапии в первой линии увеличило выживаемость без прогрессирования, и отмечалась тенденция к улучшению общей выживаемости, не достигшей статистической достоверности [27]. При запланированном поданализе наибольший выигрыш от добавления бевацизумаба в выживаемости отмечен у пациентов Американского региона, меньший в Европе. В то же время у пациентов азиатского региона, составивших половину от всех больных, не было отмечено увеличения общей выживаемости. Одним из наиболее вероятных объяснений этих различий явилась более высокая частота применения терапии второй и третьей линий в азиатской популяции больных, составившей 63% по сравнению с американской (20%) и европейской (26%). Другим объяснением могут быть и различия в биологических подтипах опухолей. В проверочном исследовании III фазы AVATAR, про-

Таблица 2
Рандомизированные исследования по применению таргетной терапии в лечении рефрактерного к химиотерапии рака желудка

Исследование, год	Мишень	Дизайн	Число больных	Первичная задача	ОР	р
GOLD (2016) [21]	PARP	Олапариб + паклитаксел vs. паклитаксел	521	ОВ 8,8 vs. 6,9 месяца		р = 0,026*
TyTAN (2014) [20]	HER2	Лопатиниб + паклитаксел vs. паклитаксел	261	ОВ 11 vs. 8,9 месяца	0,84	р = 0,104
Kang (2016) [22]	HER2	T-DM1 vs. паклитаксел / доцетаксел	415	ОВ 7,9 vs. 8,6 месяца	1,15	р = 0,86
Sato T. (2014) [19]	EGFR	Нимотузумаб + иринотекан vs. иринотекан	83	ВБП 2,4 vs. 2,8 месяца	0,86	р = 0,57
GRANITE-1 (2013) [17]	mTOR	Эверолимус vs. плацебо	656	ОВ 5,4 vs. 4,4 месяца	0,9	р = 0,12
Moelher (2013) [18]	Ангиогенез	Сунитиниб / FOLFIRI vs. FOLFIRI	91	ВБП 3,6 vs. 3,3 месяца	1,11	р = 0,66
Li, (2016) [23]	Ангиогенез	Апатиниб vs. плацебо	267	ОВ 6,5 vs. 4,7 месяца	0,71	р = 0,015
REGARD [24]	VEGFR	Рамуцирумаб vs. плацебо	355	ОВ 3,8 vs. 5,2 месяца	0,78	р = 0,047
RAINBOW [25]	VEGFR	Паклитаксел + рамуцирумаб vs. пакли еженедельно	665	ОВ 7,4 vs. 9,6 месяца	0,81	р = 0,02
Kang (2017) [26]	PD1	Ниволумаб vs. плацебо	493	ОВ 5,32 vs. 4,14 месяца	0,63	р < 0,0001

Примечание: * — достоверным являлся критерий $p < 0,025$.

веденном в Китае, также не было показано улучшения результатов от добавления бевацизумаба к цисплатину и капецитабину в первой линии у пациентов с метастатическим раком желудка [28]. Анализ молекулярных факторов в исследовании AVAGAST в качестве факторов, предсказывающих эффективность бевацизумаба, выделил высокий уровень VEGF-A в плазме и низкий уровень нейтропилина-1 в опухоли [29].

Отрицательные результаты исследования с бевацизумабом не перечеркнули дальнейший интерес к изучению антиангиогенной терапии при раке желудка. Следующим препаратом этой группы стал рамуцирумаб, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело к VEGFR 2. В рандомизированном исследовании III фазы REGARD, сравнивавшем плацебо и монотерапию рамуцирумабом, было показано статистически значимое улучшение показателей общей выживаемости (медиана с 3,8 до 5,2 месяца)

(ОР: 0,78) и выживаемости без прогрессирования (медиана с 1,3 до 2,1 месяца) (ОР: 0,48) [24]. Препарат хорошо переносился, основной токсичностью была артериальная гипертензия, развившаяся у 16 % больных (3–5-я степени у 8 %).

В другом исследовании RAINBOW 665 пациентов с прогрессированием после химиотерапии на основе платины и фторпиримидинов рандомизировались в группу паклитаксела (80 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни) с добавлением плацебо или рамуцирумаба 8 мг/кг внутривенно в 1-й, 15-й дни. Добавление рамуцирумаба привело к достоверному увеличению продолжительности жизни (медиана, с 7,4 до 9,6 месяца) (ОР: 0,64), выживаемости до прогрессирования (медиана, с 2,9 до 4,4 месяца) (ОР: 0,64) и частоты объективного ответа с 16 до 28 % [25]. В экспериментальной группе чаще встречалась следующая токсичность III–IV степеней — нейтропения (41 и 19 %), астения (12 и 5 %), артериальная гипертензия (14 и 2 %). Важно,

что добавление рамуцирумаба не сказалось отрицательно на показателях качества жизни и приводило к отсрочке в ухудшении симптомов заболевания [30]. Подгрупповой анализ вновь выявил различный выигрыш от терапии в зависимости от расовой принадлежности. У пациентов из Восточной Азии не было отмечено увеличения продолжительности жизни, хотя она и была наибольшей в обеих группах (12,1 и 10,5 месяца; ОР: 0,99). Совместный анализ исследований RAINBOW и REGARD, доложенный в 2017 году, также показал, что эффективность добавления рамуцирумаба отмечалась вне зависимости от возраста пациентов [31]. В настоящее время планируется исследование III фазы RAINFALL по применению рамуцирумаба в первой линии терапии рака желудка.

Опубликованный в 2017 году сетевой мета-анализ всех рандомизированных исследований при химиорефрактерном раке желудка показал, что комбинация паклитаксела и раму-

Таблица 3
Результаты сетевого метаанализа в отношении общей выживаемости режимов системной терапии химиорефрактерного рака желудка

Режимы терапии	Отношение рисков ОВ (95% ДИ)				
	BSC	Доцетаксел	Паклитаксел	Иринотекан	FOLFIRI
Рамуцирумаб + паклитаксел	0,34 (0,17–0,71)	0,51 (0,23–1,13)	0,81 (0,68–0,96)	0,71 (0,52–0,99)	0,86 (0,45–1,65)

цирумаба выигрывала в отношении общей выживаемости в сравнении практически со всеми режимами химиотерапии (табл. 3) [32].

История изучения антиангиогенной терапии при раке желудка не ограничивается моноклональными антителами. В 2014 году были доложены результаты рандомизированного исследования III фазы, проведенного в Китае, в котором в качестве III линии терапии пациенты получали апатиниб — низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы VEGFR2. По сравнению с плацебо препарат достоверно улучшил показатели общей выживаемости (медианы, со 140 до 195 дней; ОР: 0,71) при удовлетворительной переносимости [67]. В 2015 году были представлены предварительные результаты рандомизированного исследования II фазы по применению другого мультитирозинкиназного ингибитора, в том числе и VEGFR, — регорафениба при химиорефрактерном метастатическом раке желудка (исследование INTEGRATE). В сравнении с плацебо терапия регорафенибом привела к статистически значимому увеличению медианы времени до прогрессирования с 3,9 до 11,1 недели (ОР: 0,41; $p < 0,001$) [33].

Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Последние годы прогресс в лекарственной терапии опухолей был связан, прежде всего, с появлением моноклональных антител, блокирующих контрольные точки иммунного ответа — CTLA и PD-1 (PD-L1) и позволяющих собственным Т-лимфоцитам распознавать и уничтожать опухолевые клетки. В 2017 году были доложены результаты сразу двух больших исследований по применению анти-PD антител в лечении рефрактерного к терапии рака желудка.

Исследователи из Восточной Азии на конференции ASCO GI представили результаты исследования III фазы, сравнивающего плацебо и ниволумаб (3 мг/кг каждые две недели) у 493 пациентов с раком желудка с прогрессированием заболевания после двух и более линий химиотерапии. Применение ниволумаба сопровождалось достоверным увеличением продол-

жительности жизни (медиана, с 4,1 до 5,3 месяца; ОР: 0,63; $p < 0,0001$), выживаемости до прогрессирования (12 месяцев; 1,5 и 7,6%; ОР: 0,6; $p < 0,0001$) и частоты объективного ответа (с 0,0 до 11,2%; $p < 0,0001$) [34].

Позже на конференции ASCO 2017 были доложены результаты другого большого исследования II фазы KEYNOTE-059. В когорте 1 данного исследования 259 пациентов с раком желудка (48 % из США), прошедших не менее двух линий химиотерапии, получали монотерапию пембролизумабом 200 мг каждые три недели. Частота объективного ответа составила 11,6%, медиана выживаемости до прогрессирования — 2,0 месяца и медиана общей выживаемости — 5,6 месяца (при этом 12 месяцев были живы 23,4 % больных) [26]. Гиперэкспрессия PD-L1 выше 1 % ассоциировалась с большей частотой объективных ответов. Разработанная панель на основе экспрессии 18 генов так же, как и гиперэкспрессия PD-L1 выше 1 %, предсказывала большую вероятность объективного ответа. Однако наиболее впечатляющую эффективность пембролизумаб продемонстрировал у семи (2,5 %) пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI-H) — 57,1 %.

Интересно отметить, что в группе химиорефрактерных пациентов добавление к ниволумабу ипилимумаба (антитела к CTLA4) привело к увеличению частоты объективных эффектов с 12 до 24 %, однако показатели общей выживаемости не различались: 12 месяцев были живы 39 % больных в группе ниволумаба против 35 % в группе комбинированной терапии, 24 месяца — 22 против 22 % соответственно. Среди пациентов с экспрессией PD-L1, равной и выше 1 % клеток, получавших комбинацию ниволумаба с ипилимумабом, 50 % больных прожили более 18 месяцев, тогда как в группе монотерапии ниволумабом таких пациентов было только 18 % [35].

Отбор пациентов для терапии второй и последующих линий терапии

Несмотря на то что лекарственная терапия показала свою эффективность во второй и более поздних линиях терапии, эффективность ее в целом

остается невысокой, а реальный выигрыш получают лишь небольшая доля больных. В такой ситуации врачу приходится находить компромисс между желанием продлить жизнь пациента и не ухудшить качество его жизни побочными эффектами терапии. В исследовании Kang (доцетаксел или иринотекан vs. симптоматическая терапия) было показано, что выигрыш от назначения ХТ наблюдался по всех анализируемых подгруппах [8]. В то же время однофакторный анализ этого же исследования, а также меньшего европейского исследования Thuss-Patience [7] в качестве благоприятных прогностических факторов выделил удовлетворительное общее состояние (статус ECOG 0–1), безрецидивный интервал с момента окончания первой линии химиотерапии три месяца и более [10].

Мы в своей работе, проанализировав 126 пациентов раком желудка, получавших вторую линию химиотерапии в РОНЦ имени Н. Н. Блохина в 1995–2008 годах, в качестве неблагоприятных факторов выделили время до прогрессирования на первой линии менее пяти месяцев, уровень гемоглобина ниже 10 г/дл и статус ECOG ≥ 2 [36]. На их основе была разработана прогностическая модель с группами благоприятного (0 факторов), промежуточного (1–2 фактора) и неблагоприятного (3 фактора) прогнозов, медианы ОВ которых составили 13,5, 6,0 и 2,9 месяца соответственно. Столь низкие показатели выживаемости в группе неблагоприятного прогноза, в которую вошли около 40 % пациентов, ставят под сомнение необходимость проведения терапии второй линии данным больным.

Схожие данные представили в 2016 году исследователи из Италии, которые на основе опыта 19 центров и 868 пациентов, получавших вторую линию химиотерапии, в качестве благоприятных факторов выделили статус ECOG (0 против 1 против 2), низкий уровень ЛДГ (< 480 Е/л), отношение нейтрофилов к лимфоцитам $\leq 2,7$ и выживаемость без прогрессирования на первой линии выше 6,8 месяца [37]. Созданная на их основе модель разделила пациентов на три группы с медианами продолжительности жизни от 2,2 до 7,7 месяца (рис. 1).

Факторы	HR	Баллы
ECOG 0	0,28	4
ECOG 1	0,53	2
ЛДГ < 480 Е/л	0,70	1
Нейтрофилы/лимф. = <2,7		1
ВДП на I линии > 6,8 мес.	0,72	1

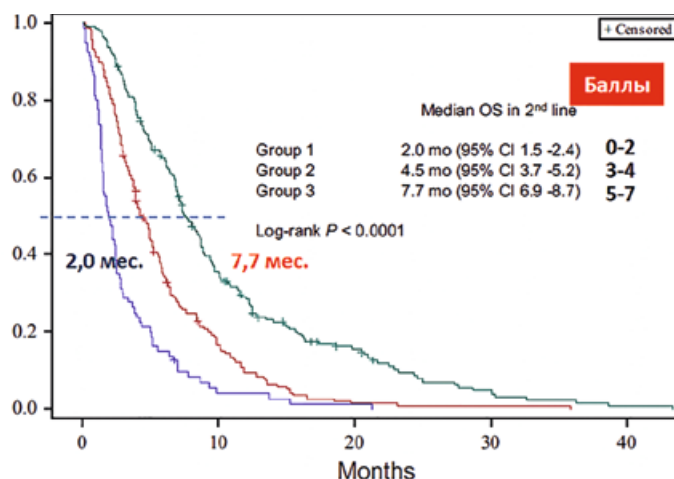


Рисунок 1. Факторы и группы прогноза эффективности второй линии химиотерапии рака желудка [37].

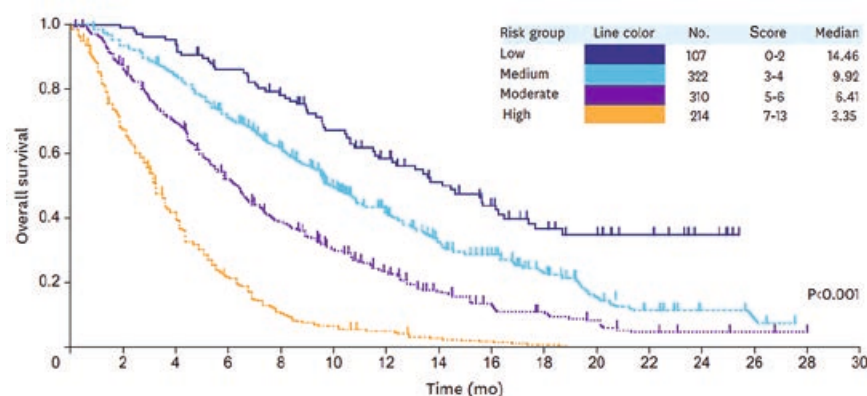


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов, получавших рамуцирумаб в исследованиях REGARD и RAINBOW в зависимости от группы прогноза [38].

В 2017 году также был представлен анализ факторов прогноза 953 пациентов, участвовавших в упоминавшихся ранее исследованиях с рамуцирумабом REGARD и RAINBOW. Доступность данных лабораторных методов исследования позволила расширить прогностическую модель, включив в нее ряд параметров (табл. 4). На основе 12 факторов были

выделены четыре прогностические группы с медианами продолжительности жизни от 3,3 до 14,5 месяца (рис. 2) [38]. Полученные столь впечатляющие результаты выживаемости в группах промежуточного и низкого риска могут быть связаны с включением в данный анализ пациентов из исследований III фазы, а не реальной клинической практики.

Какие практические выводы можно сделать из вышеуказанных анализов факторов прогноза? Нужно ли отказываться от проведения терапии второй и третьей линией всем пациентам с неблагоприятным прогнозом, включающим в различных моделях от 20 до 40 % всех больных? Однозначного ответа на этот вопрос нет. Очевидно, что решение о проведении второй и третьей линией терапии необходимо делать, основываясь на статусе ECOG пациента, переносимости предыдущих линий терапии, характера и выраженности симптомов заболевания.

Заключение

После долгого времени стагнации в лекарственной терапии локализованного и метастатического рака желудка в последнее время мы видим появление новых режимов и препаратов, эффективных не только в первой линии лечения, но и на более поздних

Таблица 4
Результаты многофакторного анализа Cox (объединенный анализ исследований REGARD и RAINBOW) [38]

Факторы прогноза	ОР (99% ДИ) для ОВ	P-value	Баллы
Наличие первичной опухоли	1,31 (1,05–1,62)	0,0014	1
Низкая дифференцировка опухоли	1,33 (1,08–1,64)	0,0005	1
Время до прогрессирования на предыдущей линии менее 6 месяцев	1,35 (1,10–1,66)	0,0002	1
ECOG PS 1	1,39 (1,12–1,73)	0,0001	1
Наличие метастазов по брюшине	1,49 (1,22–1,83)	< 0,0001	1
Повышенный уровень ЩФ	1,28 (1,03–1,60)	0,0030	1
Пониженный уровень лимфоцитов	1,31 (1,05–1,63)	0,0015	1
Повышенный уровень ЛДГ	1,31 (1,05–1,63)	0,0019	1
Пониженный уровень альбумина	1,33 (1,07–1,65)	0,0006	1
Повышенный уровень АСТ	1,37 (1,06–1,76)	0,0014	1
Повышенный уровень нейтрофилов	1,52 (1,17–1,99)	< 0,0001	1
Пониженный уровень натрия	2,04 (1,54–2,71)	< 0,0001	2

линиях. Проведение второй линии терапии в виде монотерапии или с добавлением таргетной терапии (рамуцирумаб) приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни и контролю симптомов болезни. Отсутствие факторов, предсказывающих эффективность терапии второй линии, не позволяет индивидуализировать ее применение. Однако знание факторов прогноза и применение созданных на их основе прогностических моделей позволяют индивидуализировать показания к ее назначению.

Список литературы

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с. ISBN 978-5-85502-219-3.
2. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3; 358 (1): 36–46.
3. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009 Apr; 20 (4): 666–73.
4. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 1; 24 (31): 4991–7.
5. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with esophagogastric cancer: A randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* (2013) 49, 835–842.
6. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20; 33 (33): 3874–9.
7. Thuss-Patience P.C., Kretschmar A., Bichev D., et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer — a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur. J. Cancer* 47, 2306–2314.
8. Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol*. 2012 May 1; 30 (13): 1513–8.
9. Ford H.E., Marshall A., Bridgewater, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory esophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014, 15, 78–86.
10. Kim H.S., Kim H.J., Kim S.Y., et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann. Oncol*. 2013, 24: 2850–2854.
11. Hironaka S., Ueda S., Yasui, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013, 31: 4438–4444.
12. Sym S.J., Hong J., Park J., et al. A randomized-phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2013, 71: 481–488.
13. Higuchi K., Tanabe S., Shimada, et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOGGI-0801/BIRIP trial). *Eur J Cancer* 2014, 50: 1437–1445.
14. Tanabe K, Fujii M, Nishikawa K, et al. Phase II/III study of second-line chemotherapy comparing irinotecan-alone with S-1 plus irinotecan in advanced gastric cancer refractory to first-line treatment with S-1 (JACCRO GC-05). *Ann Oncol*. 2015 Sep; 26 (9): 1916–22.
15. Guimbaud R., Louvet C., Ries P., et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup study. *J. Clin. Oncol*. 2014, 32: 3520–3526.
16. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28; 376 (9742): 687–97.
17. Ohtsu A., Ajan, J.A., Bai Y.X., et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013, 31: 3935–3943.
18. Moehler M.H., Thuss-Patience P.C., Schmol H.J., et al. FOLFIRI plus sunitinib versus FOLFIRI alone in advanced chemorefractory esophagogastric cancer patients: a randomized placebo-controlled multicenter AIO phase II trial. *J. Clin. Oncol*. 4086 (Suppl) (abstr 4086).
19. Satoh T., Lee K.H., Rha S.Y., et al. Randomized phase II trial of nimotuzumab plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014, DOI 10.1007/s10120-014-0420-9.
20. Satoh T., Xu R.H., Chung H.C., et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN-arandomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014, 32: 2039–2049.
21. Bang Y., Boku N., Chin K., et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy: Phase III GOLD. *Annals of Oncology* (2016) 27 (6): 1–36.
22. Kang YK, Shah M, Ohtsu A, et al. A randomized, open-label, multicenter, adaptive phase 2/3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus a taxane (TAX) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 4S; abstr 5).
23. Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol*. 2016 May 1; 34 (13): 1448–54.
24. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014, 383: 31–39.
25. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014, 15: 1224–1235.
26. Kang Y.K., Satoh T., Ryu M-H, et al. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl 4S; abstract 2).
27. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 3968–3976.
28. Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer*. 2015 Jan; 18 (1): 168–76.
29. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10; 30 (17): 2119–27.
30. Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2016; 27: 673–9.
31. Muro K, Cho JK, Bodoky G, et al. Efficacy and safety of ramucirumab (RAM) for metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma across age subgroups in two global phase 3 trials. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (4) suppl (February) 3–3.
32. Büyükkaramikli NC, Blommestein HM, Riemsma R, et al. Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2017 Jun 27. doi: 10.1007/s40273-017-0528-y. [Epub ahead of print].
33. Pavlakakis N, Sjoquist KM, Tsoanis E, et al. INTERATE: A randomized phase II double-blind placebo-controlled study of regorafenib in refractory advanced esophagogastric cancer (AOGC)—A study by the Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG), first results. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 3; abstr 9).
34. Kang Y-K., Satoh T., Ryu M-H, et al. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl 4S; abstract 2).
35. Janjigian YY, Ott P.A., Calvo E, et al. Nivolumab ± ipilimumab in pts with advanced (adv)/metastatic chemotherapy-refractory (CTX-R) gastric (G), esophageal (E), or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: CheckMate 032 study. *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15 suppl (May 2017) 4014–4014.
36. Kanagavel D., Pokataev I.A., Fedyanin M.Y., et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Annals of Oncology* 2010, 21: 1779–1785.
37. Fanotto V., Cordio S., Pasquini G., et al. Prognostic factors in 868 advanced gastric cancer patients treated with second-line chemotherapy in the real world. *Gastric Cancer*, 2017, 20 (5): 825–833.
38. Fuchs C., Muro K., Tomasek J, et al. Prognostic Factor Analysis of Overall Survival in Gastric Cancer from Two Phase III Studies of Second-line Ramucirumab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data. *J Gastric Cancer*. 2017 Jun; 17 (2): 132–144.



Опыт применения эрибулина у пациенток с метастатическим раком молочной железы в реальной клинической практике

А. Г. Манихас, д.м.н., зав. 1-м онкохирургическим (маммологическим) отделением¹

Н. А. Раевская, зав. 10-м онкологическим отделением¹

Г. М. Манихас, д.м.н., проф., действ. член РАЕН, гл. врач¹, зав. кафедрой онкологии²

¹СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Experience with use of eribulin in patients with metastatic breast cancer in actual clinical practice

A. G. Manikhas, G. M. Manikhas, N. A. Raevskaya

City Clinical Oncology Centre, First Saint Petersburg State Medical University n. a. I. P. Pavlov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлены клинические случаи успешного применения химиотерапии эрибулином у пациенток с диссеминированным люминальным и тройным отрицательным раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, эрибулин.

Summary

The article presents clinical cases of successful use of chemotherapy with eribulin in patients with disseminated luminal and triple negative breast cancer.

Key words: breast cancer, chemotherapy, eribulin.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место в структуре общей онкологической заболеваемости и остается основной онкологической патологией у женщин: за период с 2005-го по 2015 год отмечен прирост стандартизированного показателя заболеваемости на 21 % [1].

За последнее десятилетие существенно улучшился прогноз заболевания при HER2-положительном РМЖ благодаря внедрению в клиническую практику таргетных препаратов. При HER2-отрицательном, но гормоноположительном РМЖ используются новые возможности гормонотерапии: ингибиторы ароматазы (ИА) в сочетании с эверолимусом или же ИА вместе с ингибиторами циклин-зависимых киназ 4-го и 6-го типов (CDK 4/6). Однако по-прежнему серьезной проблемой остается лечение пациенток с РМЖ, с «тройным отрицательным» фенотипом, при которых отсутствуют специфические мишени для таргетной и гормональной терапии, чем объясняются крайне агрессивное течение и быстрое прогрессирование заболевания. Медиана выживаемости после выявления метастазов тройного отрицательного РМЖ не превышает 13 месяцев, в то время как у больных

другими подтипами РМЖ — 22 месяца [2, 3].

Метастатический РМЖ (мРМЖ) по-прежнему является неизлечимым заболеванием, и системная лекарственная терапия остается основным методом лечения. Основной целью терапии является продление жизни больного. При этом единственным надежным критерием, определяющим влияние терапии на увеличение продолжительности жизни, является показатель общей выживаемости (ОВ) [4]. Антрациклины и таксаны остаются наиболее эффективными препаратами для лечения РМЖ, но резерв их использования при распространенном процессе ограничен в силу частого применения в неoadъювантных, адъювантных режимах и первой линии мРМЖ. Выбор режимов для последующих линий представляет сложную задачу в ежедневной практике врачей-онкологов из-за отсутствия доказанного преимущества у большинства из зарегистрированных препаратов по показателю ОВ.

Кроме увеличения продолжительности жизни, важнейшей целью является сохранение ее качества, которое может значительно снизиться в результате нежелательных явлений на фоне применения цитостатиков.

Комбинации являются более токсичными, чем монотерапия, и при этом не имеют доказанных преимуществ в отношении увеличения общей выживаемости, поэтому при мРМЖ рекомендовано последовательное назначение монорежимов [5].

В связи с этим большой интерес для онкологов представляет препарат эрибулин. Как известно, эрибулин относится к ингибиторам динамики микротрубочек, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. По своей структуре эрибулин представляет собой упрощенный синтетический аналог галиходрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadai*. Механизм действия эрибулина отличается от других препаратов, мишенью которых служит тубулин. Эрибулин блокирует митоз через образование функционально неактивных тубулиновых агрегатов, необратимо подавляя фазу роста микротрубочек и не влияя на фазу укорачивания [6, 7]. Эрибулин также имеет дополнительные эффекты воздействия на опухоль, которые включают ремоделирование сосудистого русла опухоли, улучшающее перфузию центральной части опухоли

и снижающее ее гипоксию, и фенотипический переход более агрессивных мезенхимальных фенотипов в менее агрессивные эпителиальные посредством инверсии эпителиально-мезенхимального перехода [8, 9, 10].

В настоящее время эрибулин показан пациентам с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты. Эрибулин также показан пациентам с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания (за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты) [6].

Эффективность эрибулина для больных РМЖ после применения антрациклинов и таксанов была продемонстрирована в мультицентровых рандомизированных исследованиях. Крайне важным является то, что эрибулин показал способность в монорежиме увеличивать медиану общей выживаемости больных РМЖ. Результаты клинического исследования III фазы EMBRACE убедительно продемонстрировали достоверное и клинически значимое увеличение общей выживаемости при монотерапии эрибулином по сравнению с терапией по выбору врача в общей популяции пациенток с местнораспространенным РМЖ и мРМЖ, получивших в анамнезе в среднем четыре (от 2 до 5) линии химиотерапии. Медиана общей выживаемости в группе терапии эрибулином составила 13,2 месяца по сравнению с 10,5 месяца в группе сравнения ($p = 0,014$) [11].

В подгрупповом анализе исследования EMBRACE была оценена эффективность эрибулина в зависимости от линии лечения. У пациенток, ранее получивших не более трех линий химиотерапии, включая неоадьювантные режимы, медиана ОБ в группе эрибулина достигла 13,3 месяца, и преимущество в ОБ при назначении эрибулина соста-

вило 2,6 месяца ($OR = 0,77$; $p = 0,039$). В более интенсивно предлеченной подгруппе (более трех линий химиотерапии в анамнезе) медиана ОБ в группе эрибулина составила 11,7 месяца, а преимущество было несколько меньшим (+1,7 месяца) [12]. Таким образом, более раннее назначение эрибулина необходимо для усиления его эффективности и увеличения продолжительности жизни больных мРМЖ.

Во втором открытом рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы сравнивались эффективность и безопасность эрибулина с аналогичными показателями для капецитабина. В данном исследовании в двух параллельных группах терапия назначалась в 1-й, 2-й и 3-й линиях лечения по поводу рецидива болезни и (или) отдаленных метастазов у больных, получавших антрациклины и таксаны (исследование 301). Исследование не продемонстрировало статистически достоверного преимущества эрибулина над капецитабином по показателю общей выживаемости, однако была отмечена тенденция к ее увеличению. Медиана общей выживаемости составила 15,9 и 14,5 месяца для эрибулина и капецитабина соответственно ($p = 0,056$) [13].

Также в настоящее время доступны данные объединенного анализа этих двух регистрационных исследований. Из 1864 больных 1644 пациентки получили химиотерапию эрибулином после первой линии по поводу распространенного заболевания. Достоверная разница в увеличении ОБ при использовании эрибулина отмечалась во всей популяции больных, а также в подгруппе тройного отрицательного РМЖ (различия составили 4,3 месяца; $p = 0,005$) и HER2-негативного РМЖ (3,1 месяца; $p = 0,008$) [14].

Помимо данных международных рандомизированных исследований, для практикующих врачей особую ценность представляют результаты применения эрибулина в рутинной клинической практике. В данной статье представлен собственный опыт успешного и длительного применения эрибулина у двух пациенток: с люминальным и тройным отрицательным мРМЖ.

Клинический случай 1

Пациентка Г., 39 лет, в январе 2006 года обратилась в ГКОД с жалобами на болезненное уплотнение в левой молочной железе. На момент осмотра состояние удовлетворительное, ECOG 0. Гистология от 23.01.2006: инфильтрирующий протоковый рак. 19.01.06 произведена core-биопсия левой молочной железы: внутритроковый РМЖ. Иммуногистохимия: ER — 150, PR — 230, HER-2 neo — 1+. Клинический диагноз: рак левой молочной железы pT2N1M0.

Проведены четыре курса ПХТ по схеме CEF, эффект — стабилизация, но в течение одного года не лечилась. От оперативного лечения отказалась. В июле 2007 года прогрессирование, обратилась в ГКОД с жалобами на отек кожи левой молочной железы. С сентября 2007-го по сентябрь 2009 года пациентка участвовала в клиническом исследовании, принимая тамоксифен в комбинации с золадексом. При плановом обследовании в сентябре 2009 года по данным КТ молочных желез была зарегистрирована положительная динамика в рамках стабилизации. На данном этапе пациентка подписала отказ от дальнейшего участия в исследовании, и ей было рекомендовано продолжить гормонотерапию тамоксифеном в дозе 20 мг с контролем через два месяца.

18.11.2009 при контрольном КТ справа узел в верхнем наружном квадранте без динамики по сравнению с 31.08.2009: 45×23 мм с наличием микрокальцинатов. Отек кожи над узлом и деформация. Молочная железа уплотнена, лимфоузлы на КТ не зафиксированы. Заключение: рак левой молочной железы без существенной динамики.

21.04.2010 на контрольном КТ обеих молочных желез: узел в верхнем наружном квадранте в левой молочной железе стал 47×30 мм. Сохраняется отек кожи. В аксиллярной области часть плотного лимфоузла, ранее не определялся. Справа выраженный фиброаденоматоз. Заключение: рак левой молочной железы, увеличение узла от 09.02.2010.

В сентябре 2010 года после удаления придатков пациентка переведена на терапию анастрозолом в дозе 1 мг, которую получала более 3,5 лет до прогрессирования. В мае 2014 года при оценке эффективности проводимой



А



В

Рисунок 1. Очаговые образования в печени: в 6-м сегменте (А), в левой доле печени (В).

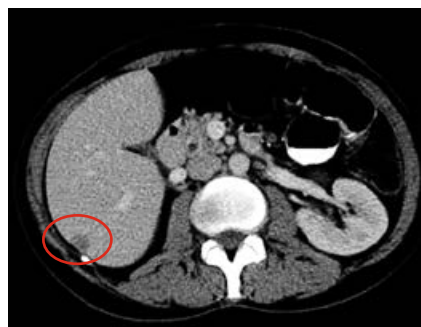


Рисунок 2. Очаговые образования в печени: в 6-м сегменте (А), в левой доле печени (В).

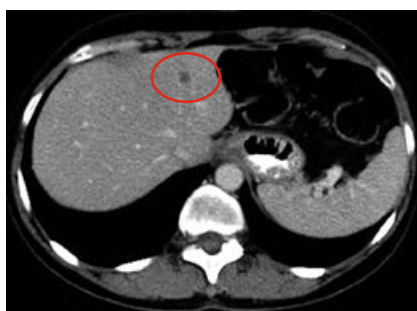


Рисунок 3. Очаговые образования в печени: в 6-м сегменте (А), в левой доле печени (В).

терапии слева отмечены метастазы в аксиллярные лимфатические узлы в подмышечной и подключичной зонах. Рекомендованы лучевая терапия и перевод на третью линию гормонотерапии эксместаном в дозе 25 мг. В августе по данным эхографии от 26.08.2014 диагностирован рост метастазов слева в подмышечной зоне 15×10 и 22×14 мм и в подключичной зоне 13×12 и 13×6 мм по сравнению с предыдущим контрольным обследованием от 05.2014.

С сентября 2014-го по февраль 2015 года пациентка получила монохимиотерапию (МХТ) паклитакселом шесть курсов. 15.01.2015 эхография: в левой подключичной области лимфоузлы 10×6 и 7×6 мм. Эффект — стабилизация. Осложнения: тошнота, астения, миалгия. 31.03.2015 при контрольном обследовании: увеличение количества лимфоузлов до 3–4 в левой подключичной области: 9×8 , 6×8 и 10×8 мм.

С апреля по июль 2015 года пациентке проводилась полихимиотерапия (ПХТ) по схеме СР (цисплатин 120 мг и циклофосфан 966 мг), получила пять курсов с эффектом стабилизации. Нежелательные явления на фоне терапии: тошнота, рвота, лейкопения. Больная от лечения отказалась. Перерыв в лечении продолжался до января 2016 года.

В декабре 2015 года по данным КТ печени от 14.12.2015: субкапсулярно в С2 и С5 определялись образования с неровными и нечеткими контурами размерами $20,0 \times 19,5$ (было 18×14) мм и 6×6 (было 6×5) мм соответственно в сравнении с данными КТ от 25.11.15. В связи с ростом метастазов в печени пациентка получила три курса 4-й линии гормонотерапии фазлодексом в дозе 500 мг внутримышечно с января по май 2016 года. В июне отмечено прогрессирование по очагам в печени.

С июля 2016 года назначена терапия эрибулином $1,4 \text{ мг/м}^2$ в 1-й и 8-й

дни трехнедельного цикла. Осложнения: астения I степени, тошнота I степени, нейтропения II степени. Терапия: Нейпомакс 30 млн МЕ два раза после 1-го, 2-го и 3-го курсов эрибулином.

28.07.2016 при СКТ ОГП: в S4 справа и S9 слева определяются мелкоочаговые образования № 3–4 диаметром 2–4 мм (ранее визуализировались). Отмечаются паратрахеальный узел справа 11 мм и бронхо-пульмональный справа 9 мм. В левой молочной железе патологическое образование, инфильтрирующее кожу размерами 59×32 мм (увеличилось). При СКТ ОБП: печень не увеличена, в левой доле сохраняется патологическое образование пониженной плотности, размеры которого увеличились до 34×30 мм; в 6-м сегменте появилось аналогичное образование 16×18 мм. По сравнению с данными КТ-исследования от 14.12.2015 видна отрицательная динамика (рис. 1).

26.10.2016 при СКТ ОГП: в S4 справа и S9 слева сохраняются мелкоочаговые образования № 3–4 диаметром 2–4 мм (не изменились). Лимфоузлы средостения не изменились: паратрахеальный узел справа 11 мм и бронхо-пульмональный справа 9 мм. В левой молочной железе патологическое образование, инфильтрирующее кожу, размерами 59×32 мм (не изменилось). При СКТ ОБП: печень не увеличена, очаговые образования в ее паренхиме уменьшились: в левой доле 17×16 мм, а в 6-м сегменте 12×8 мм. По сравнению с КТ от 28.07.2016 заметна частичная регрессия (рис. 2).

По данным КТ печени от 07.06.17: печень не увеличена, очаговое образование в 6-м сегменте не визуализируется (следы гиповаскуляризированной зоны), в левой доле уменьшился 8×7 мм (рис. 3).

На седьмом курсе эрибулина была редуция дозы на 25 % в связи с нейтропенией II степени (начальная доза 2 мг). Девятый курс эрибулина — Нейпомакс 30 тыс. МЕ один раз в связи с нейтропенией III степени. После 11-го курса эрибулина возникли лейкопения II степени и нейтропения III степени. Гемостимулирующее лечение: Нейпомакс, дексаметазон. По промежуточной оценке, с 08.07.2016 по 20.02.2017 больная получила девять курсов эрибулина в монорежиме. По данным исследования отмечена стабилизация

процесса в легких, левой молочной железе, по региональным лимфоузлам и в печени. На момент сбора данных больная получила 14 курсов эрибулина, терапия продолжается. Таким образом, на фоне 3-й линии МХТ эрибулином у пациентки с люминальным метастатическим РМЖ достигнут длительный ответ с частичной регрессией очагов в печени.

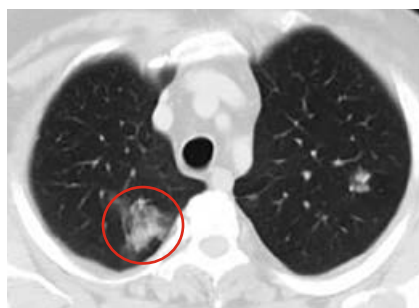
Клинический случай 2

У больной Л. в 2012 году (анамнез пять лет) в возрасте 59 лет был выявлен рак левой молочной железы pT2N1M0, стадия II-b. Сопутствующие заболевания: ИБС, артериальная гипертензия III степени. По поводу основного диагноза было проведено комплексное лечение. 09.04.12 выполнена радикальная мастэктомия слева по Маддену. Гистологическое заключение: инвазивный умеренно дифференцированный рак протокового типа (45 × 35 × 32), G2 на фоне ткани молочной железы и соска обычного строения. В трех лимфатических узлах из 12 метастазы рака. 23.04.12 иммуногистохимическое исследование: ER — 0, PR — 0, HER-2 neo — 0, Ki67 — 70%.

После операции пациентке назначена адъювантная ПХТ по схеме AC (доксорубин 60 мг/м² внутривенно в первый день + циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно в первый день один раз в три недели) шесть циклов, закончена ПХТ в сентябре 2012 года. 27.06.2014 — через год и девять месяцев — прогрессирование: при контрольном обследовании обнаружены метастазы в легкие. 23.06.2014 на рентгенограмме в верхней доле правого легкого за первым ребром определяется округлой формы образование диаметром 2 см с четкими контурами. Заключение: единичный метастаз верхней доли правого легкого.

В качестве первой линии химиотерапии был выбран паклитаксел в монорежиме и проведены восемь циклов с июля по декабрь 2014 года. 08.10.2014 на рентгенограмме — стабилизация. 12.01.2015 на рентгенограмме видна положительная динамика в виде уменьшения размеров образования, но в рамках стабилизации.

04.07.2014 дополнительно проведен анализ на наличие мутаций BRCA I и BRCA II, результат отрицательный.



А



В

Рисунок 4. Очаговые образования в легких: в S1–2 левого легкого (А), в S2 правого легкого (В).

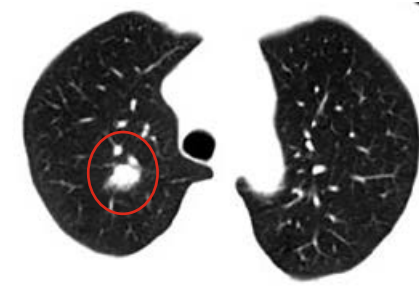
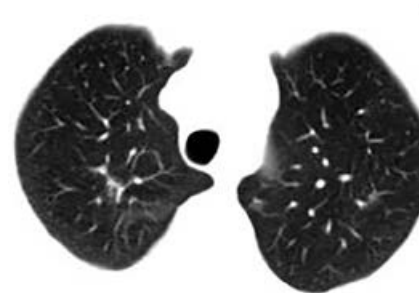


Рисунок 5. Очаговые образования в легких: в S1–2 левого легкого (А), в S2 правого легкого (В).



Рисунок 6. Уменьшение размеров подмышечного лимфоузла слева на фоне терапии эрибулином (справа).

27.04.2015, через четыре месяца, при плановой СКТ грудной клетки зарегистрировано прогрессирование — рост метастаза в верхней доле правого легкого, метастазы в лимфоузлах левой аксиллярной области.

В качестве второй линии ПХТ проведены шесть циклов по схеме СР (цисплатин 1200 мг и циклофосфан 710 мг) с мая по август 2015 года. 16.09.2015 вновь прогрессирование, по данным КТ, рост метастаз в легких, увеличение их количества: справа в S2 34 × 26 мм, остальные диаметром до 11 мм; слева S1 — 9 мм, остальные до 7 мм. В подмышечной области слева ретропекторально отмечалось увеличение лимфатического узла до 40 × 36 мм (рис. 4). По сравнению с представленным КТ грудной клетки от 13.05.2015 отмечена отрицательная динамика.

Принято решение о назначении третьей линии МХТ эрибулином в стандартной дозе 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни трехнедельного цикла. КТ

от 15.06.2016 — положительная динамика: справа S2 — 16 × 13 мм, остальные до 7 мм, слева S1/2 — диаметром 4 мм, остальные до 5 мм (рис. 5).

Также уменьшился подмышечный лимфоузел слева, размер 18 × 10 мм, по сравнению с КТ от 16.09.2015 (рис. 6).

В период с октября 2015-го по май 2017 года пациентке проведены 19 курсов эрибулина, после чего зафиксирована полная регрессия. По данным СКТ грудной клетки от 29.05.2017 в легких очаговые и инфильтративные изменения не определялись. На месте одного из описываемых ранее образований в S2 правого легкого отмечены участки локального фиброза. Описываемый ранее ретропекторальный лимфатический узел не определялся.

На протяжении всего периода лечения отмечались негематологические реакции (слабость I степени) и эпизоды гематологической токсичности (лейкопения I–II степеней, нейтропения IV степени), в связи с чем откладывалось введение эрибулина

до 15-го дня трехнедельного цикла, и во второе введение эрибулин вводился в сниженной дозе 1,1 мг/м².

Таким образом, на фоне третьей линии МХТ эрибулином у пациентки с тройным негативным метастатическим РМЖ достигнут контроль над заболеванием на протяжении 23 месяцев с полным ответом на проводимую терапию.

Заключение

Появление эрибулина в арсенале онкологов значительно расширило возможности увеличения продолжительности жизни пациенток, в том числе у сложной категории больных с прогностически неблагоприятным подтипом тройного негативного РМЖ. Первый клинический случай продемонстрировал эффективность и приемлемый профиль токсичности эрибулина в реальной клинической практике при распространенном люминальном подтипе РМЖ после нескольких линий гормоно- и химиотерапии. Второй клинический случай тройного отрицательного РМЖ уникален тем, что на фоне лечения эрибулином была зафиксирована

стабилизация заболевания, и после проведения 19-го курса терапии эрибулином удалось достигнуть полной регрессии метастатических очагов. При этом возможность снижать дозировку позволило продолжить терапию без снижения ее эффективности и сохранить качество жизни пациенткам.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2017.
2. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR et al. Prognostic markers in triplenegative breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 25–32.
3. Haffty BG, Yang Q, Reiss M et al. Locoregional Relapse and Distant Metastasis in Conservatively Managed Triple Negative Early-Stage. *Breast Cancer. J Clin Oncol* 2006; 24 (36): 5652–7.
4. Ellis L.M., Bernstein D.S., Voest E.E. et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 12. P. 1277–1280.
5. Cardoso F., Costa A., Senkus E. et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *The Breast*, 2017, 31: 244–259
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (ПУ ЛП-001782 от 28.07.2012, с изменениями от 08.02.2017).
7. Towle M.J., Salvato K.A., Wels B.F. et al. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions // *Cancer Res.* 2011. Vol. 71. № 2. P. 496–505.
8. Funahashi Y., Okamoto K., Adachi Y. et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment ab-

normality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models // *Cancer Sci.* 2014. Vol. 105. № 10. P. 1334–1342.

9. Ueda S., Saeki T., Takeuchi H. et al. In vivo imaging of eribulin-induced reoxygenation in advanced breast cancer patients: a comparison to bevacizumab // *Br. J. Cancer.* 2016.
10. Yoshida T, Ozawa Y, Kimura T, et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer* 2014; 110: 1497–505.
11. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a Phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377(9769): 914–923.
12. Blum JL, Twelves CJ, Dutkus C, et al. Impact of the number of prior chemotherapy regimens on overall survival (OS) among subjects with locally recurrent or MBC treated with eribulin mesylate: results from the Phase III EMBRACE study. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), December 8–12, 2010; San Antonio, TX, USA. P. 6–13–01.
13. Kaufman PA, Cortes J, Awada A et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxan. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (6): 594–601.
14. Pivot X., Marné F., Koenigsberg R., Guo M., Berrak E., Wolfer A. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Annals of Oncology.* 2016; 27: 1525–31.

Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.



III Международный онкологический форум «Белые ночи»

С 23 по 25 июня 2017 года в г. Санкт-Петербурге прошел III Петербургский онкологический форум «Белые ночи». В работе форума, который носил междисциплинарный характер, приняли участие лучшие специалисты-онкологи как из России, так и из-за рубежа, а также представители других медицинских специальностей и ученые. Всего мероприятие посетили 3655 человек из 200 российских городов и 40 стран мира.

Фатальность онкологических заболеваний, ежегодно уносящих миллионы жизней, является одним из ключевых вызовов современной мировой медицине. Пациенты со всего земного шара ждут своевременной качественной медицинской помощи и конкретных грамотных действий врачей. И специалисты делают очень многое, чтобы изменить ситуацию к лучшему, разработать и внедрить инновационные технологии и снизить показатели смертности.

Эти и другие задачи решали ведущие специалисты в рамках форума «Белые ночи». Директор НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова Алексей Михайлович Беляев, говоря о значимости мероприятия для российского здравоохранения, подчеркнул важность события не только для медицинского сообщества, но и для пациентов.

Приветствуя участников в рамках торжественной церемонии открытия, заместитель министра здравоохранения России Сергей Александрович Краевой назвал форум объединяющей площадкой для координации усилий врачей в области хирургии, химиотерапии и лучевой терапии, обратив внимание собравшихся на то, что эти направления в данный момент переживают новый виток своего развития.

Член Федерального собрания Василий Николаевич Иконников огласил приветствие председателя Совета Федерации Федерального собрания России Валентины Ивановны Матвиенко, в котором она пожелала участникам успехов и плодотворной работы, а также обозначила роль мероприятия в контексте развития российской медицины.

Главный онколог России, директор Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина Михаил Иванович Давыдов подчеркнул тот факт, что форум, образовавшийся из конференции по диагностике и лечению рака молочной железы, всего за несколько лет превратился в большое научно-практическое событие.

Также с обращениями к участникам форума во время торжественного открытия выступили заместитель председателя комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга Яна Станиславовна Кабушка и зарубежные гости — директор онкологического центра Йонсей (Сеул, Южная Корея) профессор Сун Хун Нох (Sung Hoon Noh) и председатель научного комитета Европейской школы онкологии ESO (Беллинцона, Швейцария) профессор Франко Кавалли (Franco Cavalli).

Научная программа форума отличалась большим разнообразием: за три дня работы были представлены более 55 тематических направлений, касающихся онкологической патологии у взрослых и детей. В ней приняли участие около 90 зарубежных экспертов, среди которых были европейские, азиатские и американские специалисты.

Всего же были зачитаны 740 докладов, а общее количество участников составило 3655 человек. Форум стал местом, на котором были успешно реализованы различные форматы проведения профессиональных мероприятий — это и традиционные секционные заседания, и любимые многими участниками семинары, и мастер-классы, а также интерактивные, нацеленные на практику прекурсы, и прямые трансляции из операционных.

Специалисты и дальше будут обсуждать актуальные вопросы онкологии, разрабатывать технологии для лечения больных, совершенствовать методы оказания медицинской помощи, но именно такие мероприятия, как III Петербургский онкологический форум позволяют врачам ускорить внедрение в повседневную клиническую практику новых научных достижений и, следовательно, спасти миллионы жизней.



Немелкоклеточный рак легкого с активирующими мутациями EGFR: место таргетной терапии в эру иммуноонкологии

Е. В. Артамонова, д.м.н., вед. научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Non-small cell lung cancer with activating EGFR-mutations: place of targeted therapy in immuno-oncology era

E. V. Artamonova

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

Резюме

В статье обсуждается место таргетной и иммунотерапии в лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями EGFR. По данным подгрупповых анализов и мета-анализа рандомизированных клинических исследований, ингибиторы контрольных точек иммунитета не имеют преимуществ перед химиотерапией у этой категории пациентов. Одним из важных факторов, объясняющих относительно более низкую эффективность анти-PD/PD-L1 — моноклональных антител при НМРЛ EGFRm, является низкая мутационная нагрузка, характерная для опухолей с драйверными мутациями. Напротив, таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами в этой популяции увеличивает выживаемость, обеспечивает очень высокую частоту объективного ответа и характеризуется быстрой наступления регрессии, что очень важно при симптомном течении заболевания и большой распространенности опухолевого процесса. Таким образом, стандартом терапии больных местнораспространенным или метастатическим НМРЛ EGFRm продолжают оставаться тирозинкиназные ингибиторы.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, драйверные мутации, анти-PD/PD-L1 — препараты, тирозинкиназные ингибиторы.

Summary

The article discusses the place of targeted and immunotherapy in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer with activating EGFR mutations. According to subgroup analyzes and meta-analysis of randomized clinical trials, inhibitors of immunity control points have no advantage over chemotherapy in this category of patients. One of the important factors explaining the relatively lower efficacy of anti-PD/PD-L1 monoclonal antibodies in EGFRm NSCLC is the low mutation load characteristic for tumors with driver mutations. On the contrary, targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors in this population increases survival rate, provides a very high frequency of objective response and is characterized by rapid regression, which is very important in the symptomatic course of the disease and the high prevalence of the tumor process. Thus, tyrosine kinase inhibitors continue to be the standard for the therapy of patients with locally distributed or metastatic NSCLC EGFRm.

Key words: non-small cell lung cancer, driver mutations, anti-PD/PD-L1 drugs, tyrosine kinase inhibitors.

Статистика РЛ, актуальность проблемы

Ежегодно в мире диагностируются более 1,825 млн новых случаев рака легкого (РЛ) [1] и более 1,6 млн человек погибают от этой патологии [The Global Burden of Cancer 2013. JAMA Oncol. Published online May 28, 2015. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0735]. В большинстве развитых стран РЛ занимает ведущее место среди причин смерти от злокачественных новообразований, опережая по этому показателю рак молочной железы и рак толстой кишки, вместе взятые [2]. Очень важно, что по прогнозам статистиков и в обозримом будущем РЛ будет оставаться проблемой номер один в онкологии, продолжая не просто удерживать первое место в структуре смертности вплоть до 2030 года, но и существенно опережать по этому показателю другие нозологии [3].

В Российской Федерации количество ежегодно диагностируе-

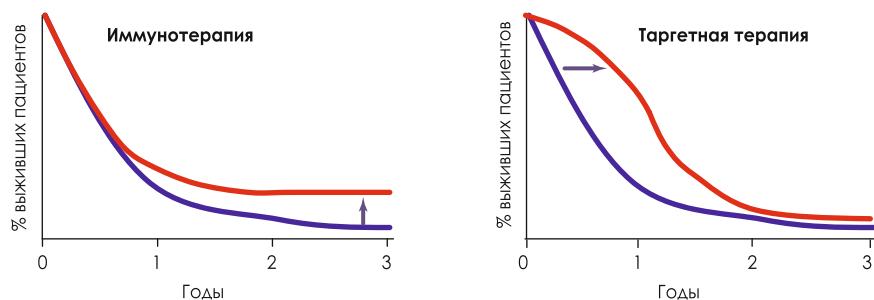
мых случаев рака легкого (локализация — трахея, бронхи, легкие) неуклонно возрастает (в 2011 году 52923, в 2012-м — 55475, в 2013-м — 56051), распространенность РЛ на 100 тыс. человек увеличилась с 76,1 случая в 2001 году до 88,7 в 2013-м. [4]. В структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями в РФ рак легкого занимает третье место (10,5 %), однако среди мужского населения ему принадлежит первое место (18,4 %), а кумулятивный риск развития рака легкого в течение жизни у мужчин в РФ достигает 6,24 %. В большинстве стран заболеваемость и смертность мужчин также в несколько раз выше, чем у женщин, что связано с большей распространенностью курения.

Пятилетняя выживаемость зависит от стадии, на которой выявлено заболевание. По данным American Cancer Society, пятилетняя выживаемость составляет: при

выявлении на стадии IA — 49 %, IB — 45 %, IIA — 30 %, IIB — 31 %, IIIA — 14 %, IIIB — 5 %, IV — 1 %. Удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом (IV стадия) от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака легкого в России в 2013 году составлял 39,4 %; в течение года с момента установления диагноза по-прежнему умирают более половины пациентов (в 2013 году 51,8 %) [5].

Рак легкого редко диагностируется до 40 лет (средний возраст заболевших в РФ 65 лет). У мужчин рак легкого занимал первое место (28 %) в возрастной группе 40–69 лет; второе ранговое место (17,1 %) в возрастной группе 70–84 года и в 85 лет и старше (11,8 %). У женщин рак легкого занимал четвертое ранговое место в возрастной группе 85 лет и старше (5,0 %). Максимальные уровни заболеваемости как у мужчин, так и у женщин

Ответ на иммунотерапию в сравнении с таргетной терапией



Иммунотерапия: более позднее расхождение кривых, некоторая часть пациентов имеют длительный выигрыш выживаемости (плато)

Ribas A, et al. ClinCancer Res. 2012;18:336-341.

Рисунок 1.

фиксируются в возрастной группе 70 лет и старше, что выводит на первый план проблему нежелательных явлений и токсичности терапии.

I. Современная стратегия системного лечения распространенного НМРЛ

Современная системная терапия распространенного НМРЛ включает в себя три направления: химиотерапию, таргетную терапию и иммунотерапию (ингибиторы контрольных точек иммунитета). Выбор оптимальной стратегии для каждого конкретного пациента осуществляется в результате персонализации и предусматривает:

- выявление драйверных мутаций (и, соответственно, назначение таргетной терапии);
- определение гистологического подтипа НМРЛ (выбор режима химиотерапии при отсутствии драйверных мутаций);
- определение экспрессии PD-L1 для назначения анти-PD 1 — моноклональных антител (МКА) в первой линии или решение вопроса о более позднем применении иммуноонкологических препаратов с или без определения экспрессии PD-L1 (в зависимости от выбора конкретного МКА) [6].

Основу системного лечения НМРЛ долгое время составляла химиотерапия (ХТ). В различных научных программах исследовались самые различные схемы и комбинации (платиновые производные цисплатин или карбоплатин в комби-

нации с паклитакселом, доцетакселом, винорелбином, пеметрекседом или гемцитабином, триплеты и т.д.), однако налицо было достижение плато эффективности стандартной ХТ: на всю группу больных НМРЛ однолетняя выживаемость составляла 30–40%, два года переживали только 10–15% пациентов [7, 8, 9, 10], а кривые общей выживаемости (ОВ) при эмпирическом подходе практически не различались в зависимости от применяемой схемы [8].

Настоящим прорывом в лечении распространенного НМРЛ явилось открытие драйверных мутаций и появление таргетных препаратов, блокирующих конкретную мишень в злокачественной клетке. Следующий шаг вперед в лечении НМРЛ связан с исследованиями в области иммуноонкологии: выяснение роли контрольных точек иммунитета в блокаде противоопухолевого иммунного ответа привело к созданию нового класса лекарственных препаратов — блокаторов контрольных точек иммунитета, эффективных при данной нозологии.

Интересно, что кривые выживаемости в исследованиях по таргетной и иммунотерапии выглядят различно (на рис. 1 представлены гипотетические кривые, сравнивающие ХТ и таргетную терапию, ХТ и иммунотерапию).

Так, тирозинкиназные ингибиторы (ТКИ) в целевой популяции пациентов достоверно превосходят ХТ по медиане выживаемости (иначе говоря, половина пациентов и более имеют существенную выгоду от нового лечения), однако позднее паци-

енты группы таргетной терапии прогрессируют, и кривые выживаемости сближаются. Напротив, на первых этапах сравнения ХТ и иммуноонкологических препаратов различий практически нет, медианы выживаемости могут быть даже одинаковыми, однако позднее кривая выживаемости больных, получающих иммунотерапию, выходит на плато. Это значит, что какая-то определенная часть пациентов (например, 30%) не прогрессируют и имеют долгосрочный выигрыш в выживаемости от назначения блокаторов контрольных точек иммунитета. Поэтому после регистрации анти-PD 1/PD-L1 — моноклональных антител (МКА) по показанию НМРЛ возник вопрос о роли этих препаратов у больных с активирующими мутациями и оптимальной последовательности назначения ТКИ и анти-PD 1/PD-L1 — МКА в этой популяции.

II. Таргетная терапия у больных НМРЛ с онкогенными драйверными мутациями

Доказано, что таргетная терапия улучшает клинические исходы у больных с онкогенными драйверными мутациями. Так, Kris et al. [11] проанализировали результаты лечения 938 пациентов с метастатической аденокарциномой легкого, разделив их на три группы:

- нет драйверной мутации;
- есть мутация, но проводилось традиционное лечение;
- есть мутация, проводилась соответствующая таргетная терапия.

Медианы общей выживаемости (ОВ) в первых двух группах были одинаковыми (2,1 и 2,4 года соответственно) в отличие от группы 3, где медиана ОВ была значительно больше и составила 3,5 года.

Так как наиболее часто при НМРЛ встречаются активирующие мутации EGFR (EGFRm), дальнейшее обсуждение проблемы будет касаться именно этой популяции.

II. 1. Местнораспространенный / метастатический НМРЛ EGFRm

В настоящее время мы имеем четкий алгоритм действий для диагностики и лечения этой фор-

мы распространенного НМРЛ. Так, на первом этапе проводится гистологическое исследование, и при выявлении неплазмноклеточного или неопределенного гистологического типа выполняется молекулярно-генетическое исследование, также проведение молекулярно-генетического тестирования рекомендовано при плазмноклеточном типе НМРЛ, обнаруженном у некурящих молодых больных. Если активирующие мутации EGFR выявлены до начала терапии, назначаются ТКИ. Если ответ пришел позже, уже после начала ХТ первой линии, ее можно прервать и сразу перевести пациента на ТКИ, но более оправданным является выполнение плана ХТ (обычно четыре курса) с последующим назначением ТКИ, не дожидаясь прогрессирования.

II.1.1. Почему при наличии драйверной мутации вариантом выбора терапии НМРЛ являются ТКИ?

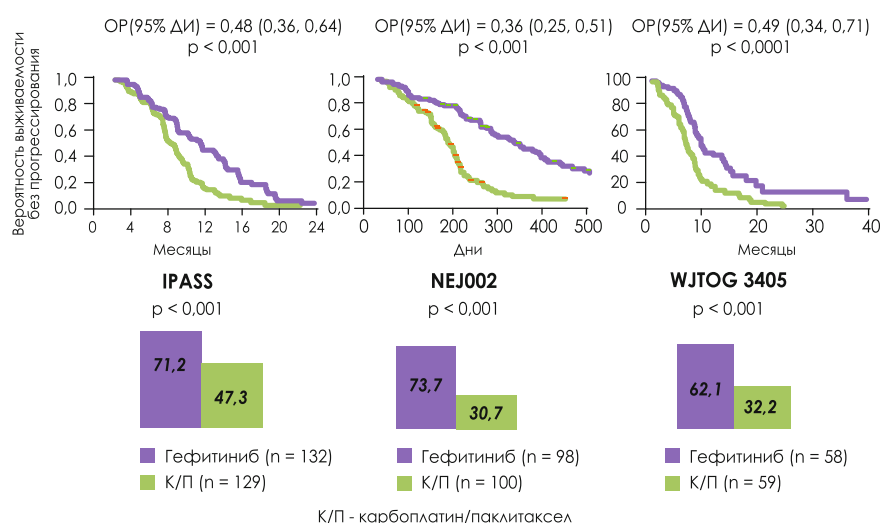
Ответ на этот вопрос получен в многочисленных клинических исследованиях. Так, три рандомизированных исследования по сравнению гефитиниба и ХТ в первой линии лечения НМРЛ EGFRm (IPASS, NEJ002, WJTOG 3405) продемонстрировали его достоверные преимущества как по выживаемости без прогрессирования болезни (ВБП), так и по частоте объективного ответа (ЧОО) [12, 13, 14], рис. 2, табл. 1. Гефитиниб по сравнению с ХТ достоверно улучшал показатели качества жизни, оцененные по шкалам FACT-L и TOI [12] и характеризовался несравнимо более благоприятным профилем токсичности: частота нейтропении III–IV степеней составила 3,7 против 67,1 %, лейкопении III–IV степеней — 1,5 против 35,0 %, анемии III–IV степеней — 2,2 против 10,6 % и тромбоцитопении III–IV степеней — 0,8 против 4,9 % в группах гефитиниба и ХТ соответственно [12].

Аналогичные данные получены и в других программах, сравнивающих другие ТКИ и ХТ у больных НМРЛ EGFRm. Необходимо отметить, что медианы ВБП из различных исследований гефитиниба, эрлотиниба и афатиниба суще-

Таблица 1
Исследования ИТК IIb–III фаз в первой линии терапии НМРЛ EGFRm

Исследование	Фаза	N	Препарат	ВБП, месяцев		ЧОО, %	
				ТКИ	ХТ	ТКИ	ХТ
IPASS [12]	III	132 vs 129	Гефитиниб	9,5	6,3	71,2	47,3
NEJSG 002 [13]	III	114 vs 114	Гефитиниб	10,8	5,4	73,7	30,7
WJTOG3405 [14]	III	86 vs 86	Гефитиниб	9,2	6,3	62,1	32,2
FIRST-signal [15]	III	26 vs 16	Гефитиниб	8,0	6,3	84,6	36,5
EURTAC [16]	III	86 vs 87	Эрлотиниб	9,7	5,2	58,0	15,0
OPTIMAL [17]	III	82 vs 72	Эрлотиниб	13,1	4,6	83,0	36,0
LUX–Lung 3 [18]	III	230 vs 115	Афатиниб	11,1	6,9	56,0	23,0
LUX–Lung 6 [19]	III	242 vs 122	Афатиниб	11,0	5,6	66,9	23,0
LUX–Lung 7 [20]	IIb	160 vs 159	Афатиниб Гефитиниб	11,0 10,9	– –	70 % 56 %	– –

Выживаемость без прогрессирования и частота объективного ответа в 1-й линии терапии у пациентов с мутацией гена EGFR



1. Mok, et al. N Engl J Med 2009;361:947–957; 2. Maemondo, et al. N Engl J Med 2010;362:2380–2388; 3. Mitsudomi, et al. Lancet Oncol 2010;11:121–128;

Рисунок 2.

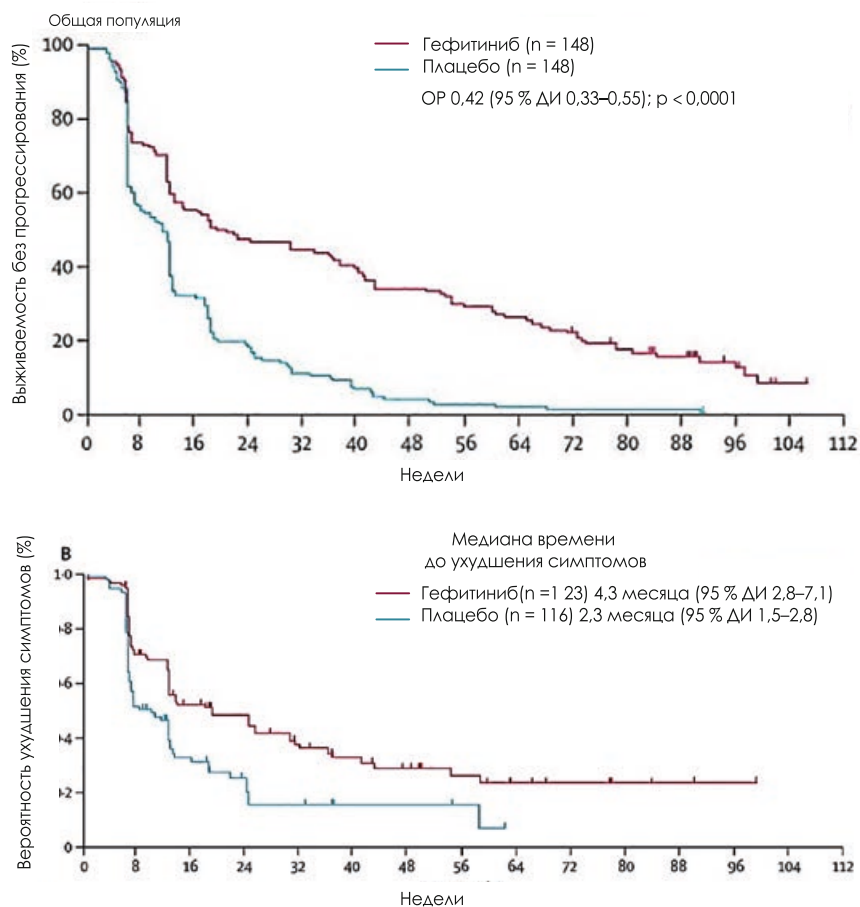
ственно не различаются (табл. 1), что говорит о высокой воспроизводимости полученных результатов. Также нужно отметить чрезвычайно высокую для НМРЛ ЧОО на ТКИ в таргетной популяции: по этому показателю все ТКИ в 2–3 раза превосходят ХТ (табл. 1).

Очень важно, что даже если на ХТ был достигнут контроль заболевания, необходимо назначать ТКИ сразу после окончания ХТ, не дожидаясь прогрессирования болезни (то есть в качестве поддерживающей терапии). Этот вывод был сделан по результатам рандомизированного исследования

III фазы, в котором пациентов с III–IV стадиями НМРЛ после четырех курсов платиносодержащей ХТ без прогрессирования рандомизировали на гефитиниб или плацебо. Включалась широкая популяция пациентов, у больных с EGFRm медианы ВБП составили 16,6 месяца на гефитинибе (95 % доверительный интервал (ДИ): 9,4–22,7 месяца) против 2,8 месяца на плацебо (95 % ДИ: 1,3–4,1 месяца), отношение риска (ОР): 0,17 (95 % ДИ: 0,07–0,42), рис. 3 [21]. Время до ухудшения симптомов рака легкого также было значительно больше в группе гефитиниба по сравнению с плацебо (рис. 3).

Даже если на химиотерапии был достигнут контроль заболевания — назначение ИТК до начала прогрессирования заболевания целесообразно

Двойное слепое многоцентровое рандомизированное исследование: гистологически / цитологически подтвержденный НМРЛ IIIb / IV, статус по ВОЗ 0–2, после 4 циклов платиносодержащей ХТ без прогрессирования заболевания / непереносимой токсичности — гефитиниб: плацебо 1 : 1

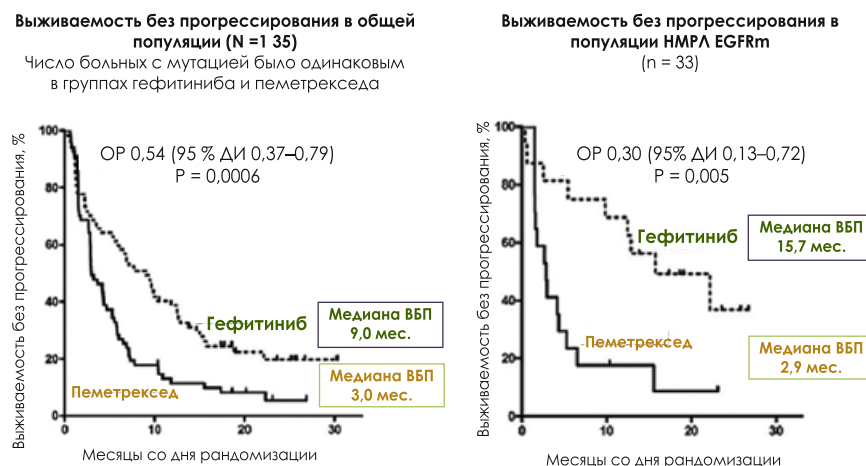


У больных EGFRm+ медиана ВБП составила 16,6 мес. (95 % ДИ 9,4–22,7 мес.) в группе гефитиниба в сравнении с 2,8 месяца в группе плацебо (95 % ДИ 1,3–4,1) (ОР 0,17, 95 % ДИ 0,07–0,42);

Li Zhang et al. Lancet Oncology, Volume 13, Issue 5, May 2012, Pages 466–475

Рисунок 3.

Гефитиниб vs пеметрексед: прямое сравнительное исследование, 2-я линия терапии распространенного неплоскоклеточного НМРЛ



Jong-Mu Sun et al. Cancer, Vol 118, Issue 24, pages 6234–6242, 15 December 2012

Рисунок 4.

Последняя клиническая ситуация касается пациентов с НМРЛ EGFRm, которые по каким-либо причинам не получили ТКИ в рамках первой линии или после нее в качестве поддерживающего лечения. Очевидно, что необходимо назначить ТКИ при прогрессировании болезни: рандомизированное исследование III фазы по сравнению гефитиниба и пеметрекседа во второй линии терапии распространенного неплоскоклеточного НМРЛ показало достоверные преимущества гефитиниба в широкой популяции пациентов независимо от наличия мутации в гене EGFR [22]. Особенно выраженным было превосходство гефитиниба перед ХТ у больных НМРЛ EGFRm: медианы ВБП составили 15,7 против 2,9 месяца (ОР: 0,30; 95 % ДИ: 0,13–0,72), рис. 4 [22].

II.1.2. Почему все-таки целесообразно назначать ТКИ в первой линии лечения?

Если пациент с сенситизирующей мутацией EGFR точно получит таргетную терапию, то особенно не важно, в какой линии дается препарат (ТКИ, затем ХТ или ХТ, затем ТКИ): общая продолжительность жизни будет примерно одинаковой, медиана ОВ составляет 27–28 месяцев. Но если лечение было начато с ХТ, то значительная часть больных с EGFRm не получают таргетную терапию, так как они потом не получают вторую линию лечения: так, по данным исследований WJTOG3405 [14] и IPASS [12], доля пациентов группы ХТ, которые не перешли на вторую линию и, соответственно, никогда не получили гефитиниб, составила 41,0 и 35,7 % соответственно. По результатам мета-анализа 2017 года, включающего шесть исследований по сравнению гефитиниба или эрлотиниба с ХТ при НМРЛ EGFRm, никогда не получили таргетный препарат 26,2 % пациентов группы ХТ [23]. Так как в первой линии ВБП на ХТ по сравнению с ТКИ достоверно меньше, последующее отсутствие ТКИ негативно сказывается на общей продолжительности жизни пациента.

II.1.3. Эффективность ТКИ при мутации T790M

Приобретенная резистентность к ТКИ при EGFRm HMPЛ в значительной части случаев связана с мутацией T790M: частота ее выявления при прогрессировании на ТКИ первых поколений достигает 60%. В РФ ожидает регистрации препарат Осимертиниб, новый необратимый ингибитор тирозинкиназы третьего поколения, который продемонстрировал высокую эффективность у больных с мутацией EGFR T790M. Необходимо отметить, что результаты применения осимертиниба были схожи по своим характеристикам с другими ТКИ: несмотря на исходную предлеченность пациентов, препарат значительно превосходит ХТ по ВБП и обеспечивает очень высокую частоту объективного ответа. Так, в открытое рандомизированное исследование III фазы AURA3 были включены 419 больных с документированной прогрессией на первой линии терапии ТКИ EGFR и подтвержденной мутацией T790M, выполнялась рандомизация на осимертиниб или комбинацию пеметрекседа с платиной (цисплатин или карбоплатин) [24]. Медиана ВБП в группе осимертиниба составила 10,1 месяца, в группе ХТ только 4,4 месяца (ОР: 0,30; 95 % ДИ: 0,23–0,41; $p < 0,001$), ЧОО на осимертинибе достигла 71 % (!) против 31 % на ХТ (отношение шансов (ОШ): 5,39; $p < 0,001$), контроль роста опухоли (КРО) на осимертинибе — 93 %, рис. 5. В азиатской популяции (исследование AURA17) ЧОО на осимертиниб была также высокой и составила 60 %, включая и полные регрессии опухоли, рис. 5 [25].

Таким образом, ведущая роль тирозинкиназных ингибиторов у больных HMPЛ с мутациями EGFR доказана: препараты достоверно (и значительно) превосходят ХТ по ВБП и характеризуются очень высокой ЧОО (так как распространенный HMPЛ протекает, как правило, симптомно, объективный ответ является очень важным показателем). А какова эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета у больных с мутациями EGFR?

Приобретенная резистентность к ИТК EGFRm в 1-й линии часто связана с мутацией T790M: впечатляющие результаты следующей линии таргетной терапии

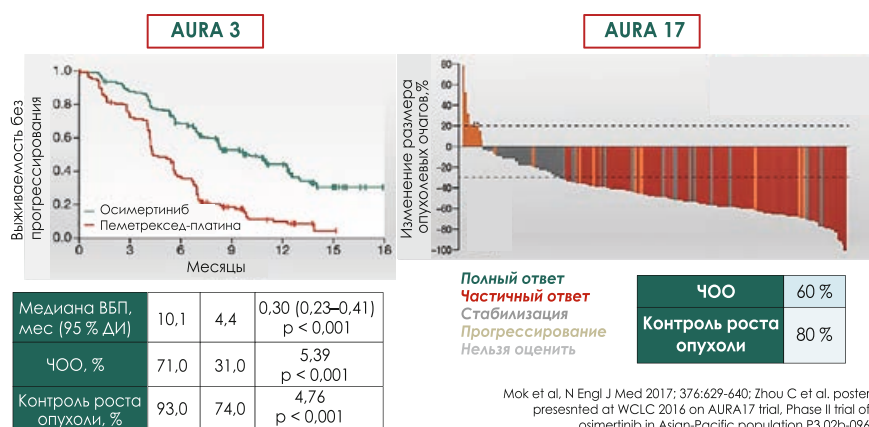


Рисунок 5.

III. Иммуноонкологические препараты во второй линии терапии HMPЛ EGFRm

В лечении HMPЛ в последние два года произошел настоящий переворот, связанный с появлением нового класса иммуноонкологических препаратов — анти-PD 1- и анти-PD-L1 — моноклональных антител (МКА), которые относятся к классу ингибиторов контрольных точек иммунитета. Во всех рандомизированных исследованиях III фазы, сравнивающих иммунотерапию и ХТ во второй линии лечения HMPЛ, продемонстрированы убедительные преимущества анти-PD 1- и анти-PD-L1 — МКА в широкой когорте больных. Однако подгрупповые анализы по оценке эффективности иммунотерапии у больных с мутацией EGFR оказались несколько разочаровывающими.

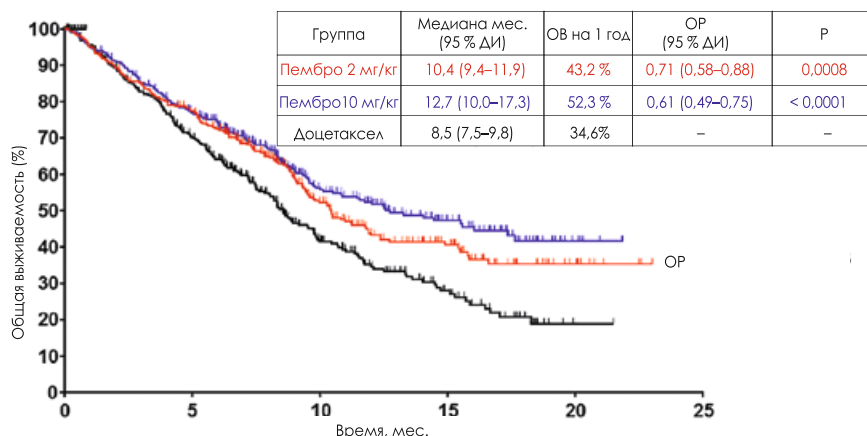
Так, в рандомизированном исследовании III фазы ChekMate-057 (CA209–057) сравнили анти-PD 1 — МКА ниволумаб и доцетаксел во второй линии лечения плоскоклеточного HMPЛ [26, 27, 28]. Ранее больные должны были получить одну предшествующую линию платиносодержащей ХТ, пациенты с мутацией EGFR или транслокацией ALK могли также получать соответствующую таргетную терапию ТКИ. Включение в исследование проводилось независимо от наличия или отсутствия экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками (в группе ниволумба $n = 292$, в группе доцетаксела $n = 290$). Во всей популяции

предлеченного плоскоклеточного HMPЛ ниволумаб достоверно превосходит ХТ по выживаемости, рис. 6. По обновленным данным [27], медианы ОВ составили 12,2 и 9,5 месяца соответственно, ОР: 0,75 (95 % ДИ: 0,63–0,91), показатели однодичной выживаемости — 51 против 39 %, два года живы 29 и 16 % больных в группах ниволумаба и доцетаксела соответственно, рис. 6. ЧОО была также выше на терапии ниволумабом по сравнению с доцетакселем (19 против 12 %: $p = 0,02$) [26]. Очень важно, что для реализации выигрыша от иммунотерапии требовалось определенное время, поэтому медиана ВБП в группе ниволумаба была даже меньше — 2,3 (95 % ДИ: 2,2–3,3) против 4,2 месяца (95 % ДИ: 3,5–4,9) в группе доцетаксела [26]. Подгрупповой анализ ОВ показал, что чем больше прошло времени от окончания предшествующей терапии до рандомизации (иначе говоря, чем медленнее протекало заболевание), тем большим был выигрыш в ОВ: для интервала менее трех месяцев ОР: 0,85 (95 % ДИ: 0,67–1,08), для интервала 3–6 месяцев ОР: 0,69 (95 % ДИ: 0,44–1,08), и для интервала больше шести месяцев ОР: 0,46 (95 % ДИ: 0,27–0,91) что соответствует снижению риска смерти на 15, 31 и 54 % соответственно [26].

Как мы уже говорили ранее, в исследование включались в том числе больные с HMPЛ EGFRm ($n = 82$). При анализе ОВ в этой подгруппе отмечена тенденция к уменьшению продолжительности жизни на те-

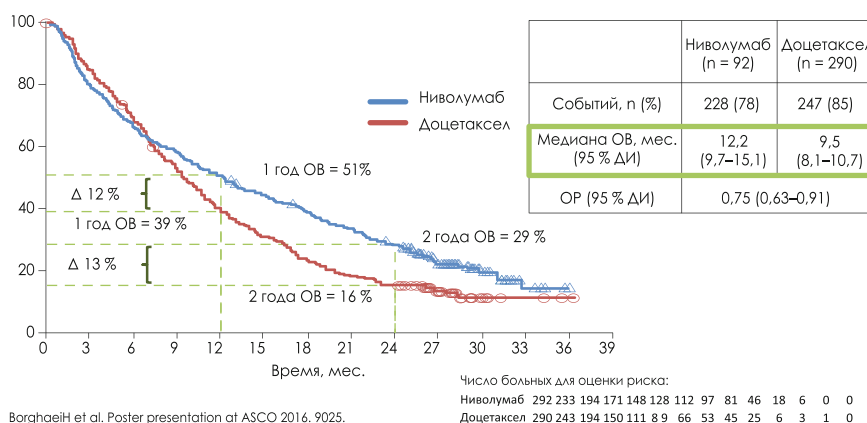
Общая выживаемость в исследованиях KEYNOTE-010 и CheckMate 057 (иммуноонкологические препараты во 2-й линии терапии НМРЛ)

Исследование KEYNOTE-010 (НМРЛ PD-L1+ >1%)



Herbst RS et al. Oral presentation at ESMO Asia Dec 20, 2015, Singapore.

Исследование CheckMate 057 (неплоскоклеточный НМРЛ)



Borghaei H et al. Poster presentation at ASCO 2016, 9025.

Рисунок 6.

Таблица 2
Обзор данных рандомизированных клинических исследований по эффективности анти-PD 1/PD-L1 МКА у больных НМРЛ: сравнение результатов в подгруппах EGFRm и без мутации в гене EGFR

Исследование	Фаза	Линия	Анализ ОВ: отношение риска при сравнении иммунотерапии против ХТ (95% ДИ)	
			EGFRm	Без мутации в гене EGFR
ChekMate-057	III	2	1,18 (0,69–2,00)	0,66 (0,51–0,86)
KEYNOTE-010	III	2	0,8 (0,45–1,70)	0,66 (0,55–0,8)
OAK	III	2+	1,24 Медиана ОВ на иммунотерапии: 10,5 месяца	0,69 Медиана ОВ на иммунотерапии: 15,3 месяца

рапии ниволумабом по сравнению с доцетакселом: ОР: 1,18 (95 % ДИ: 0,69–2,0), табл. 2. Возможным объяснением этого негативного результата является диспропорция в последующей терапии: после выхода из исследования эрлотиниб или афатиниб получили в два раза меньше больных

в группе ниволумаба по сравнению с доцетакселом (10 и 19 % соответственно). Интересно, что для мутации KRAS (n = 62) отмечена прямо противоположная тенденция со снижением относительного риска смерти в группе иммунотерапии на 48 % ОР: 0,52 (95 % ДИ: 0,29–0,95). Таким образом,

проведенный подгрупповой анализ исследования CheckMate-057 позволяет сделать вывод об отсутствии выигрыша от иммунотерапии по сравнению с ХТ доцетакселом в второй линии лечения неплазматического НМРЛ EGFRm [26].

Еще в одном рандомизированном исследовании II–III фаз KEYNOTE-010 сравнили анти-PD 1 — МКА пембролизумаб и монотерапию доцетакселом во второй линии лечения PD-L1-позитивного НМРЛ. Включались предлеченные пациенты как с неплазматическим, так и с плазматическим НМРЛ и экспрессией опухоли PD-L1 > 1 %; использованы два дозовых режима пембролизумаба: 2 мг/кг и 10 мг/кг один раз в три недели. Во всей популяции пембролизумаб, независимо от дозы, достоверно увеличивал продолжительность жизни по сравнению с ХТ: медианы ОВ для пембролизумаба 2 мг/кг, 10 мг/кг и доцетаксела составили 10,4, 12,7 и 8,5 месяца соответственно, отношение риска смерти при сравнении пембролизумаба 2 мг/кг с доцетакселом ОР: 0,71 (95 % ДИ: 0,58–0,88; p = 0,0008), пембролизумаба 10 мг/кг с доцетакселом ОР: 0,61 (95 % ДИ: 0,49–0,75; p < 0,0001) [29], рис. 6. При анализе ВБП отмечена такая же закономерность, как и в предыдущем исследовании с ниволумабом: медианы ВБП для пембролизумаба в дозе 2 мг/кг, 10 мг/кг и доцетаксела практически не различались: 3,9 (95 % ДИ: 0,74–1,05), 4,0 (95 % ДИ: 0,66–0,94) и 4,0 месяца соответственно, но затем кривые ВБП начинали разделяться после шести месяцев терапии и в группах пембролизумаба вышли на плато, то есть определенная часть больных имела длительный выигрыш от иммунотерапии (в данном исследовании около 20 % пациентов продолжали терапию пембролизумабом без прогрессирования болезни в течение более 20 месяцев) [29].

В исследование KEYNOTE-010 также включались пациенты с НМРЛ EGFRm (n = 86), анализ ОВ в этой подгруппе не выявил существенных различий между пембролизумабом и доцетакселом (табл. 2) — ОР: 0,88 (95 % ДИ: 0,45–1,70), что позволяет

сделать вывод об отсутствии выигрыша от иммунотерапии по сравнению с ХТ доцетакселом в второй линии лечения НМРЛ EGFRm с экспрессией PD-L1 > 1%.

Наконец, последнее крупное рандомизированное исследование III фазы, которое мы собирались обсудить, сравнивало анти-PD-L1 — МКА атезолизумаб и доцетаксел у больных НМРЛ, ранее получивших 1–2-ю линии системной терапии, как минимум одна из них была платиносодержащей. В исследование включены 850 пациентов как с плоскоклеточным, так и с неплюскоклеточным раком независимо от экспрессии PD-L1 (интересно, что в этом исследовании экспрессия PD-L1 оценивалась не только на опухолевых, но и на иммунокомпетентных клетках). Промежуточные результаты были доложены на конгрессе ESMO — 2016 в Копенгагене [30]. Как и ожидалось, атезолизумаб достоверно увеличил продолжительность жизни предлеченных больных НМРЛ по сравнению с доцетакселом: медианы ОВ составили 13,8 и 9,6 месяца соответственно, ОР: 0,73; $p = 0,0003$. Выигрыш в отношении продолжительности жизни регистрировался во всех подгруппах, за исключением пациентов с наличием мутации EGFR ($n = 85$), где отмечена тенденция к увеличению риска смерти при проведении иммунотерапии: ОР: 1,24; различия статистически незначимы, табл. 2. ЧОО численно также была выше на ХТ (28%) по сравнению с иммунотерапией (5%), различия недостоверны. Таким образом, иммунотерапия анти-PD-L1 — МКА не имеет преимуществ перед ХТ у предлеченных больных НМРЛ EGFRm, что согласуется с данными двух предыдущих исследований.

После получения этих данных был проведен мета-анализ по оценке эффективности иммунотерапии по сравнению с доцетакселом у предлеченных больных НМРЛ [31]. В мета-анализ включены три обсужденных выше исследования, в которых пациенты получали ингибиторы контрольных точек иммунитета (ниволумаб [$n = 292$], пембролизумаб [$n = 691$], атезолизумаб

[$n = 144$] или доцетаксел [$n = 776$]). В общей популяции иммунотерапия достоверно увеличивала продолжительность жизни по сравнению с доцетакселом ($n = 1903$; ОР = 0,68; 95% ДИ: 0,61–0,77; $p < 0,0001$), выигрыш в ОВ регистрировался также у больных без мутаций EGFR ($n = 1362$, ОР = 0,66; 95% ДИ: 0,58–0,76; $p < 0,0001$). Напротив, в подгруппе НМРЛ EGFRm иммунотерапия не имела преимуществ перед доцетакселом по ОВ ($n = 186$; ОР = 1,05; 95% ДИ: 0,70–1,55; $p < 0,81$), тест на взаимодействие между эффективностью лечения и мутационным статусом достоверен, $p = 0,03$.

IV. Возможные причины меньшей эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета у больных НМРЛ EGFRm

Как оказалось, эффективность иммуноонкологических препаратов зависит от целого ряда факторов, связанных как с характеристиками самой опухоли, так и с особенностями больного и его иммунной системы. Наиболее значимыми предикторами ответа на анти-PD/PD-L1 — терапию являются [32]:

- мутационная нагрузка;
- экспрессия PD-L1 (хотя этот фактор носит динамический характер и далеко не всегда определяет ответ);
- инфильтрация опухоли интра-туморальными Т-лимфоцитами CD8⁺.

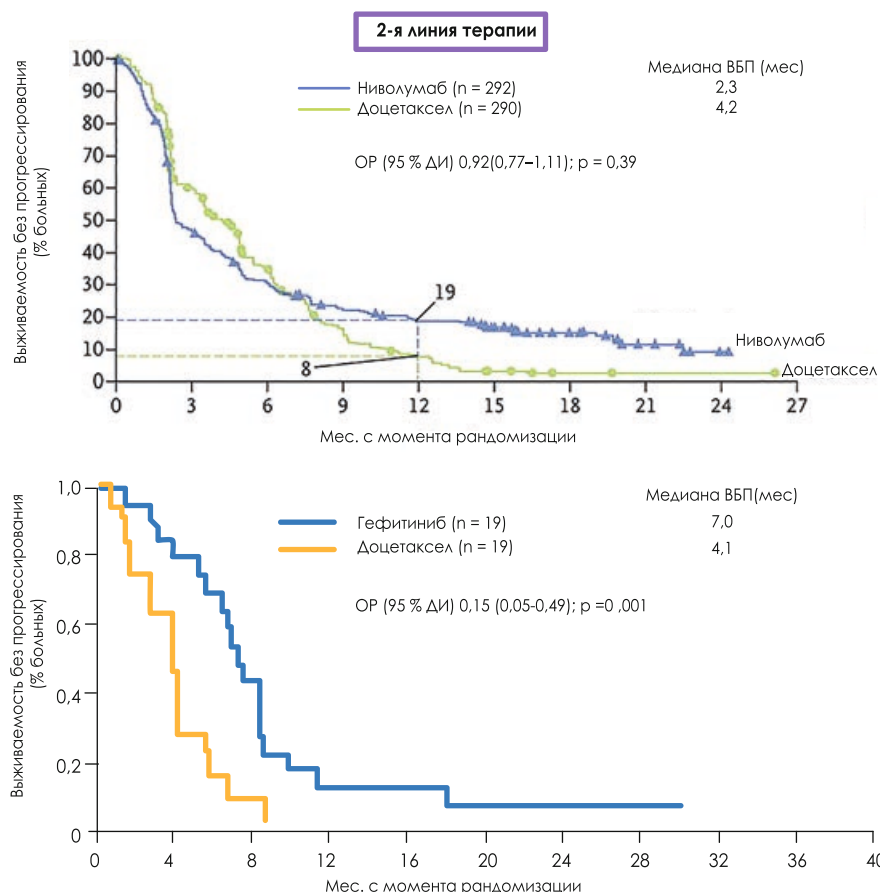
Одним из ключевых факторов эффективности иммунотерапии является мутационная нагрузка, под которой понимают общее количество несинонимичных мутаций в опухоли. Показано, что мутационная нагрузка зависит от типа опухоли: максимальные ее уровни регистрируются при колоректальном раке с микросателлитной нестабильностью, меланоме, мелкоклеточном и немелкоклеточном раке легкого при анализе широкой популяции пациентов [33, 34]. Напротив, НМРЛ у некурящих отличается очень низкой мутационной нагрузкой [34], а именно: у некурящих с высокой частотой обнаруживаются мутации

EGFR, которые являются драйверными. Большая мутационная нагрузка коррелировала с большей пользой от иммунотерапии при раке легкого [35]. ЧОО на анти-PD-L1 — МКА была выше у курильщиков по сравнению с некурящими (26 против 10%) и при диком типе EGFR по сравнению с мутированным (23 против 17%) [36]. Вероятно, именно низкой мутационной нагрузкой (и связанным с ней отсутствием неоантигенов) объясняется меньшая эффективность иммуноонкологических препаратов в популяции НМРЛ EGFRm.

Более сложной (и заслуживающей отдельного обсуждения) является ситуация с экспрессией PD-L1. С одной стороны, наличие мутации EGFR может быть связано с повышенной экспрессией этого лиганда опухолевыми клетками [37, 38]. С другой стороны, эксперименты на клеточных линиях рака легкого EGFRm показали, что экспрессия PD-L1 после применения ингибитора тирозинкиназы может снижаться, что согласуется с данными ретроспективного анализа эффективности пембролизумаба у больных с мутациями EGFR: объективный ответ регистрировался только у ТКИ-«наивных» пациентов, однако выборка была очень мала, что не позволяет сделать какие-либо выводы [39].

Еще одним возможным предиктором эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета является инфильтрация опухоли иммунокомпетентными клетками, ключевую роль играет их субпопуляционный состав. При раннем НМРЛ наличие в опухоли цитотоксических Т-лимфоцитов коррелировало с увеличением безрецидивной выживаемости (БРВ) [40], а высокая инфильтрация опухоли регуляторными Т-лимфоцитами, напротив, ассоциировалась со снижением БРВ [41]. Мультипараметрическая оценка иммунофенотипов при НМРЛ показала, что «горячий» иммунный кластер, ассоциированный с высокой вероятностью ответа на анти-PD 1/PD-L1 — терапию, выявлялся при плоскоклеточном гистологическом типе и опухолях

Особенность иммуноонкологических препаратов: кривые выживаемости без прогрессирования vs ХТ расходятся не сразу (в отличие от ТКИ)



Borghaei et al. N Engl J Med 2015; 373:1627-1639; Douillard et al. J Clin Oncol. 2010 Feb 10;28(5):744-52

Рисунок 7.

с высокой мутационной нагрузкой. HNPJL EGFRmut⁺ характеризовался некоторым снижением CD8⁺, NK, NKT и Gr⁺ и повышением Treg [42]. Gainor с соавт. также проанализировали эффективность ингибиторов PD-1/PD-L1 у 58 больных HNPJL в зависимости от мутации EGFR, транслокации ALK и статуса курения. ЧОО у никогда или мало куривших была в пять раз ниже, чем у «тяжелых» курильщиков (4,2 против 20,6%; p = 0,123). HNPJL с мутациями EGFR был также ассоциирован с низкой эффективностью ингибиторов PD-1/PD-L1, терапия ТКИ EGFR не снижала количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и несущественно влияла на экспрессию PD-L1 [43].

Таким образом, проведенные исследования и подгрупповые анализы свидетельствуют о меньшей эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета у больных с мутациями EGFR.

V. Почему еще таргетная терапия должна быть вариантом выбора при HNPJL EGFRm

Как мы уже говорили ранее, распространенный HNPJL часто протекает симптомно, что само по себе является тяжким бременем и снижает качество жизни больных. Несомненным достоинством ТКИ в таргетной популяции пациентов является очень высокая ЧОО (табл. 1). По данным мета-анализа семи рандомизированных исследований III фазы, в которые включались пациенты с прогрессированием после химиолучевой или химиотерапии, гефитиниб увеличивает вероятность достижения объективного ответа в подгруппе с мутациями EGFR в 2,81 раза (95% ДИ: 1,71–4,62; p < 0,0001) [44]. В целом ЧОО при HNPJL EGFRm в исследованиях гефитиниба составляет 62–84%, эрлотиниба 58–83% и афатиниба 56–70%, табл. 1. В отличие от ТКИ, иммуноонкологические

препараты характеризуются более низкой непосредственной эффективностью: так, наибольшая ЧОО, 42–44%, была зарегистрирована в исследовании с пембролизумабом в подгруппе с высокой (выше 50%) экспрессией PD-L1 [29]. По другим исследованиям ингибиторов контрольных точек иммунитета во второй и более линиях лечения, ЧОО была ниже и колебалась от 13,6 до 20% [28, 30].

Еще одной важнейшей особенностью ТКИ EGFR является быстрота наступления объективного ответа. У пациентов с мутациями EGFR в плохом общем состоянии уменьшение симптомов и общее улучшение наступали настолько быстро, что в зарубежной литературе этот эффект назвали «эффектом Лазаря» (по аналогии с библейской историей воскрешения Лазаря) [45]. В отличие от ТКИ, для реализации выигрыша от иммуноонкологических препаратов, как правило, нужно определенное время, и в течение первых 2–3, а иногда и 5–6 месяцев лечения различий между группами анти-PD-1/PD-L1 — МКА и ХТ не выявляется, рис. 7.

Возможно, перспективной окажется разработка комбинированных подходов, включая как комбинации двух иммуноонкологических препаратов, так и комбинации иммуноонкологического препарата и ТКИ. Дальнейшие исследования в данной области помогут найти оптимальную последовательность применения таргетных и иммуноонкологических препаратов.

В заключение нашего обзора необходимо отметить, что молекулярно нацеленная терапия меняет биологию опухоли, в результате чего прогноз у пациентов с наличием драйверной мутации и возможностью получить соответствующую таргетную терапию становится наилучшим [11], рис. 1. Роль ингибиторов контрольных точек иммунитета у больных HNPJL с мутациями EGFR на сегодняшний день четко не определена, имеются данные о более низкой их эффективности при этой форме болезни. Вариантом выбора лече-

ния у пациентов с драйверными мутациями остается назначение ТКИ, в частности, ТКИ EGFR при HМПЛ EGFRm.

Список литературы

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Alatar ML, Gold KA, Kim ES. / Evolving treatment paradigms in Non-Small Cell Lung Cancer // *Clinical Oncology* 2009; 12, N2: 29–43.
3. Rahib L., Smith B. D., Aizenberg R. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014 74 (11): 2913–21; DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. / Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). // Москва 2015, 250 с.
5. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. / Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. // Москва 2014, 235 с.
6. Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В., Сакаева Д. Д. Практические рекомендации РУССКО по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. (HMPA) Версия 2017 // Злокачественные опухоли. — 2017. С. 22–36.
7. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. // *JCO* 2001, 19 (13): 3210–3218.
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. // *N Engl J Med* 2002, 346 (2): 92–98.
9. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. // *JCO* 2002; 20 (21): 4285–4291.
10. Belani CP; TAX 326 study group. Docetaxel in combination with platinum (cisplatin or carboplatin) in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. // *Semin Oncol*. 2002; 29 (3 Suppl 12): 4–9. Review.
11. Kris M. G., Johnson B. E., Berry L. D., et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA*. 2014; 311 (19): 1998–2006.
12. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. / Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. // *N Engl J Med* 2009; 361: 947–57.
13. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. // *N Engl J Med*. 2010, 362 (25): 2380–8.
14. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. // *Lancet Oncol*. 2010 Feb; 11 (2): 121–8.
15. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *Clin Oncol*. 2012 30 (10): 1122–8.
16. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012, 13: 239–46.
17. Zhou C., Wu Yi-Long, Chen G., et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12, N8: 735–742.
18. Sequist L, Yang J. Ch., Yamamoto N., et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexid in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31, N27: 3327–3334.
19. Wu Y., Zhou C., Hu Ch., et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; V15, N2: 213–222.
20. Park K., Tan E., O'Byrne K., et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; V17, N5: 577–589.
21. Zhang Li, Ma Sh., Song X., et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, Volume 13, Issue 5, May 2012, Pages 466–475.
22. Sun Jong-Mu, Lee Ki H., Kim S. et al. Gefitinib versus pemetrexid as second-line treatment in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01). *Cancer* 2012, Vol 118, Issue 24, pages 6234–6242.
23. Lee C. K., Davies L., Wu Y. L., et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst* 2017, 109 (6): 1–13.
24. Mok T., Wu Yi-Long, Ahn Myung-Ju, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexid in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 629–640.
25. Zhou C et al. Osimertinib (AZD9291) in Asia-Pacific Patients with T790M Mutation-Positive Advanced NSCLC: Open-Label Phase II Study Results. Poster presented at WCLC 2016 on AURA17 trial, Phase II trial of osimertinib in Asian-Pacific population P3.02b-096.
26. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373: 1627–1639, 2015.
27. Borghaei H, Brahmer JR, Horn L, et al: Nivolumab vs docetaxel in patients with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract 9025.
28. Peters S, Cappuzzo F, Horn L, et al: Analysis of early survival in patients with advanced non-squamous NSCLC treated with nivolumab vs docetaxel in CheckMate 057. 2016 World Conference on Lung Cancer. Abstract OA03.05. Presented December 5, 2016.
29. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9; V 387 (N10027): 1540–50.
30. Barlesi F, Park K, Ciardiello F et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. ESMO 2016 Congress, LBA44 PR.
31. Lee Ch. Kh., Man J., Lord S., et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer — A Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 12, 2017, No. 2: 403–407.
32. Suzanne L. Topalian, Janis M. Taube, Robert A. Anders & Drew M. Pardoll. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* 2016, 16, 275–287.
33. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013, 499 (7457): 214–8.
34. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. *Science* 2013; 339 (6127): 1546–1558.
35. Rizvi N. A., Hellmann M. D., Snyder A., et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015 April 3; 348 (6230): 124–128.
36. L. Horn, R. S. Herbst, D. Spigel, et al. An analysis of the relationship of clinical activity to baseline EGFR status, PD-L1 expression and prior treatment history in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) following PD-L1 blockade with MPDL3280A (anti-PDL1). WCLC 2013, Oral Abstract Session 10/29/2013.— MO 18.01.
37. Azuma K, Ota K, Kawahara A, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014, 25 (10): 1935–40.
38. D'Incecco A., Andreozzi M, Ludovini V, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *British Journal of Cancer* 2015, 112 (1): 95–102.
39. Abarca P. MINI03.01 — Prior TKI Therapy in NSCLC EGFR Mutant Patients Associates with Lack of Response to Anti-PD-1 Treatment (ID2172). WCLC 2015, Mini Oral Abstract Session — 9/07/2015.
40. Horne ZD, Jack R, Gray ZI, et al. Increased levels of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with improved recurrence-free survival in stage 1A non-small-cell lung cancer. *J Surg Res*. 2011; 171 (1): p. 1–5.
41. Shimizu K, Nakata M., Hirami Y., et al. Tumor-Infiltrating Foxp3+ Regulatory T Cells Are Correlated With Cyclooxygenase-2 Expression and Are Associated With Recurrence in Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 585–590.
42. Lizotte PH, Ivanova EV, Awad MM, et al. Multiparametric profiling of non-small-cell lung cancers reveals distinct immunophenotypes. *JCI Insight*. 2016 Sep 8; 1 (14): e89014.
43. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res* 2016, 22 (18): 4585–93.
44. Ibrahim EM Frontline gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of published randomized trials. // *Ann Thorac Med* 2010; 5 (3): 153–60.
45. Langer J. The “Lazarus response” in treatment-naïve poor performance status patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27 (no. 9): p. 1350–1354.



Проект программы Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями обсудили на IX Съезде онкологов в Уфе

С 14 по 16 июня 2017 года в Уфе прошел IX Съезд онкологов России, участие в котором приняло более 1500 специалистов из России и стран ближнего и дальнего зарубежья. Программа мероприятия включала комплекс научных и организационных секций, в рамках которых специалисты смогли обсудить вопросы организации и финансирования онкологической помощи населению, образовательные программы в онкологии, вопросы лекарственного обеспечения, маршрутизацию онкологических больных, а также поделиться передовым опытом и результатами научных исследований. Организаторами Съезда выступили Ассоциация онкологов России, Минздрав РФ, Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина.

Традиционно, в рамках Съезда онкологов прошла пресс-конференция, участие в которой приняли ведущие эксперты отрасли. Особое внимание было обращено к проекту Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями, которая была представлена на Съезде. «Главная цель Национальной программы — понизить смертность и повысить качество всех мероприятий, направленных на лечение пациентов» — так прокомментировал проект главный внештатный онколог Минздрава РФ, академик РАН, директор Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина Давыдов Михаил Иванович. Он подчеркнул, что Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями, которая будет представлена Минздраву России уже осенью 2017 года, состоит из нескольких этапов работы на краткосрочный и долгосрочный период.

Создание Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями должно стать одним из приоритетных направлений в системе здравоохранения. Именно эта программа должна обеспечить последовательное развитие онкологической службы в период после завершения государственной программы «Развитие Здравоохранения до 2020 года».

В рамках Национальной программы обсуждаются не только вопросы ранней диагностики, повышение эффективности лечения и снижение показателей смертности, но и во-

просы качества жизни. Кроме этого Национальная стратегия закладывает новые целевые показатели, которые будут оценивать в едином комплексе эффективность диагностики и лечения: смертность от ЗНО, одногодичная летальность, пятилетняя выживаемость, выявление ЗНО по стадиям.

Не менее актуальным стал и вопрос доступности лекарственных препаратов. Специалисты отметили, что в последнее время наблюдается довольно бурный рост фармацевтической промышленности в России и примерно около 75–80% препаратов на рынке это препараты российского производства (в основном, дженерики). При этом вопрос доступности лекарственного обеспечения все равно остается крайне острым. «Главная проблема — это высокая стоимость лекарственных препаратов, учитывая тот факт, что класс этих препаратов постоянно меняется, появляются новые, таргетные и иммунные препараты. Ни одна страна в мире не сможет обеспечить своих пациентов таким лечением. Это проблема в нашей стране пока решена удовлетворительно», — отметил Михаил Иванович Давыдов.

Отвечая на вопросы о состоянии онкологической службы в Республике Башкортостан, Давыдов подчеркнул, что этот регион находится на очень высоком уровне развития здравоохранения. «Я хорошо знаю республиканский диспансер, здесь работают хорошо подготовленные специалисты, которые вы-

полняют полностью все наши рекомендации. В целом, республика в этом смысле выглядит очень привлекательно». Министр здравоохранения Республики Башкортостан Бакиров Анвар Акрамович также отметил, что выживаемость пациентов в Республике с момента постановки диагноза в последние годы стала возрастать. «Ежегодно в республиканском онкодиспансере лечится примерно 12000 человек, и выполняется около 1000 операций в год. У нас есть высокотехнологичное медицинское оборудование, хорошо поставлена работа по эффективной химиотерапии. Этот комплекс мероприятий, который мы проводим в Республике, позволяет сегодня продемонстрировать достаточно хорошие показатели по снижению уровня смертности. И те шаги и решения, которые будут выработаны в рамках Национальной стратегии, позволят нам продолжить эффективное развитие онкологической службы в Республике».

Подводя итоги встречи, специалисты подчеркнули, что Национальная стратегия призвана урегулировать те вопросы и проблемы, которые накопились в онкологической службе сегодня, а также позволит комплексно рассматривать вопросы профилактики, раннего выявления, эффективного лечения и реабилитации в сочетании с внедрением передовых технологий и опыта научно-клинических исследований одинаково эффективно во всех субъектах РФ.



Компания «АстраЗенека» запускает в России процесс технологического трансфера инновационного препарата осимертиниб

12 сентября 2017 года международная биофармацевтическая компания «АстраЗенека» запустила новый высокотехнологичный производственный процесс на своем предприятии в индустриальном парке «Ворсино» (Калужская область) в рамках долгосрочной стратегии локализации производства инновационных лекарственных препаратов на благо российских пациентов.

Компания открыла завод в Калужской области в 2015 г., инвестировав в его строительство 224 млн долларов, и с тех пор продолжает последовательно развивать локальное производство. В ходе торжественной церемонии запуска процесса технологического трансфера в присутствии губернатора Калужской области Анатолия Артамонова, а также вице-президента Общероссийской общественной организации «Деловая Россия» Алексея Орджоникидзе было объявлено о дополнительных инвестициях «АстраЗенека» в приобретение, сооружение, изготовление, доставку, установку и валидацию нового высокотехнологичного оборудования в размере более 700 млн рублей.

Благодаря трансферу технологий завод будет выпускать не только препарат осимертиниб, но также препарат тикагрелор для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, препарат дапаглифлозин для лечения сахарного диабета второго типа, а также еще один онкологический препарат для лечения рака легкого гефитиниб. Всего до 3,5 млн упаковок

инновационных лекарственных препаратов «АстраЗенека» в год. Согласно текущему графику локализации выход их производства на полный цикл запланирован на 2020 год.

Анатолий Артамонов, губернатор Калужской области: «Сегодня на территории Калужской области производится более 5 процентов всех фармацевтических препаратов, которые потребляются в нашей стране. Мы рассчитываем, что в будущем это количество увеличится до 10 процентов. Наша основная задача в отношении производителей состоит в том, чтобы обеспечить оптимальные условия для инвесторов, и я рад быть свидетелем развития производства резидента нашей области, с которым у нас выстроились устойчивые партнерские отношения. Я хочу сказать спасибо компании «АстраЗенека» за то, что они активно ведут благотворительную деятельность и участвуют в социально значимых проектах».

Пэм Ченг, исполнительный вице-президент по производству и информационным технологиям компании «АстраЗенека»: «Пла-

нируя на будущее, мы инвестируем в наши современные производственные мощности, чтобы обеспечить необходимые возможности в нужное время и в нужном месте. Наше производственное предприятие здесь, в Калужской области, — прекрасный пример реализации данной стратегии. Кроме того, это важный элемент нашей международной сети предприятий, который существенно повысит наши возможности на российском рынке».

Леон Ванг, исполнительный вице-президент подразделения «Международные рынки» компании «АстраЗенека»: «Сегодняшнее событие — еще одно важное достижение в России, которая является для нашей компании одним из важнейших рынков. В долгосрочной перспективе мы твердо нацелены расширить здесь свое присутствие, что позволит ускорить процесс обеспечения высококачественными инновационными лекарствами, удовлетворяющими имеющиеся медицинские потребности и улучшающими жизни российских пациентов».

Роль брахитерапии в лечении рака предстательной железы

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

И. Г. Русаков, д.м.н., проф., проф. кафедры онкологии⁴, зам. гл. врача по онкологии³

И. В. Пименов, к.м.н., доцент¹, зав. дневным стационаром²

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

³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Role of brachytherapy in therapy of prostate cancer

M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, I. G. Rusakov, I. V. Pimenov

People's Friendship University of Russia, Municipal Clinical Hospital No. 40, Municipal Clinical Hospital n.a. D. D. Pletnyov, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Проблема выбора оптимального лечебного алгоритма при локализованном и местнораспространенном раке предстательной железы не теряет актуальности на протяжении последних десятилетий. Брахитерапия является эффективным методом лечения рака простаты низкого и промежуточного риска, демонстрируя высокие показатели выживаемости без маркерного рецидива при низкой токсичности лечения. При раке простаты высокого риска прогрессирования брахитерапия является модальностью комбинированного лечения, включающего также дистанционную лучевую терапию и андрогенную депривацию. Вектор дальнейших исследований — это изучение возможностей применения интерстициального облучения при местных рецидивах рака простаты, а также поиск путей удешевления данного метода лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, лучевая терапия рака предстательной железы, низкодозная брахитерапия, высокодозная брахитерапия.

Summary

The issue of choice of optimal treatment algorithm for localized and locally-advanced prostate cancer remains actual for latest decades. Brachytherapy as monotherapy is an effective method for the treatment of low and intermediate risk. It shows remarkable biochemical recurrence-free survival while avoiding normal tissue toxicity. For the high risk disease brachytherapy is one of the modality combined treatment, includes external beam radiotherapy and androgen deprivation. The further investigations is study of possibility to apply contact radiotherapy for local recurrence. Another issue is to find a cheaper cost of treatment.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, radiation therapy of prostate cancer, low-dose rate brachytherapy, high-dose rate brachytherapy.

Эффективная терапия рака предстательной железы (РПЖ) остается актуальной проблемой клинической онкологии на протяжении многих лет. Это связано, с одной стороны, с тем, что данная злокачественная опухоль является самой распространенной у мужчин (ежегодно в мире выявляются более 540 тыс. новых случаев РПЖ), а также с увеличением заболеваемости во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. В США у каждого шестого мужчины в течение жизни был диагностирован РПЖ; в 2009 году данное новообразование составляло 25% от всех злокачественных опухолей. Средняя заболеваемость составила 59,4 случая на 100 тыс. афроамериканцев и 24,6 случая на 100 тыс. белых мужчин [25].

В нашей стране рак простаты занимает третье место, уступая раку легких и желудка. За последнее десятилетие наблюдается значительный рост числа ежегодно регистрируемых случаев РПЖ: 47,8 на 100 тыс. человек в 2006 году до 138,4 в 2016-м, т.е. почти в три раза [5]. Этот факт объясняется широко распространенным скринингом с определением простатспецифического антигена.

В то же время на сегодняшний день нет единых стандартов лечения РПЖ, основывающихся на достижениях доказательной медицины. Особенно дискуссионным остается вопрос лечебной тактики при локализованных и местнораспространенных формах данной опухоли. На сегодняшний день лечебными опциями при местнораспространенном РПЖ

являются: радикальная простатэктомия (радикальная позадилоная простатэктомия, радикальная простатэктомия промежностным доступом, лапароскопическая радикальная и робот-ассистированная радикальная простатэктомия), лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия [ДЛТ], предпочтительно IMRT / IGRT, а также брахитерапия) [6, 12, 27].

Нашли применение и методы фокальной терапии (высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук [HIFU], криодеструкция, радиочастотная абляция, фотодинамическая терапия, радиохирurgia). При локализованном РПЖ благоприятной прогностической группы возможна также тактика отсроченного лечения при тщательном динамическом наблюдении [11, 12, 29, 46, 51].

Таблица 1
Тренды в лечении локализованного рака простаты в США

Группа риска	Активное наблюдение		Радикальная простатэктомия		Брахитерапия		Дистанционная лучевая терапия	
	2004	2011	2004	2011	2004	2011	2004	2011
Низкий	12,4	18,5	40,3	54,4	24,4	11,4	18,2	13,4
Промежуточный	6,1	7,3	48,1	58,5	12,1	6,4	29,7	23,7
Высокий	8,0	7,0	30,6	41,3	8,7	4,1	40,4	38,0

Выбор тактики лечения основывается на потенциале злокачественности опухоли, оцениваемой согласно индексу Глисона, стадии заболевания, а также наличию коморбидного фона и предпочтениях самого пациента.

Несомненно, практикующие онкологи должны иметь четкие ориентиры в показаниях и противопоказаниях к различным методикам лечения и в оценке их эффективности.

Согласно данным National Cancer Data Base (США), трендами в лечении локализованного РПЖ является рост радикальных простатэктомий во всех группах, а также увеличение случаев активного наблюдения в группе низкого риска (табл. 1) [29].

Принимая во внимание успехи онкоурологии, увеличение ожидаемой продолжительности жизни при РПЖ, актуальным является вопрос о качестве жизни (КЖ) пациентов и сравнительной оценке побочных эффектов при реализации различных лечебных модальностей [12]. Именно проблема КЖ при хирургических и консервативных методах лечения была в фокусе масштабного популяционного проспективного исследования NC ProCESS, объединившего 1 141 пациента с раком простаты. Активному клиническому наблюдению подверглись 314 мужчин (27,5%), 469 (41,1%) — радикальной простатэктомии (в 86,6% случаев робот-ассистированной), 249 (21,8%) — ДЛТ (в основном IMRT), 109 (9,6%) — брахитерапии. В ходе исследования установлено, что радикальная простатэктомия вызывает наибольшие расстройства в сексуальной сфере и недержание мочи по сравнению с группой активного клинического наблюдения. ДЛТ и брахитерапия ассоциированы с кратковременной обструкцией мочевыводящих путей и транзиторными дизурическими расстройствами, ДЛТ — с кратко-

временными токсическими реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако спустя 24 месяца наблюдения разница между токсическими эффектами в различных группах нивелировалась [12].

В современных реалиях «золотым стандартом» лучевой терапии является избирательная доставка дозы излучения к опухоли («мишени») с минимальным воздействием на окружающие органы и ткани («критические органы»). Как известно, основными характеристиками брахитерапии являются введение источника излучения (ИИ) в облучаемый объем и резкое падение градиента дозы излучения по мере удаления от него, что позволяет при адекватной дозиметрии максимально щадить окружающие здоровые органы.

Согласно новейшим рекомендациям ESMO, NCCN, а также Американского общества брахитерапии (American Brachytherapy Society) брахитерапия является методом выбора при локализованных формах РПЖ низкого риска прогрессирования, при отсутствии отдаленных метастазов и метастазов в регионарных лимфоузлах, а также при низком риске развития серьезных коморбидных состояний [8, 37]. В VII издании классификации TNM низкий риск для РПЖ — это PSA ниже 10 нг/мл, Глисон — шесть баллов и ниже, стадия T2a и ниже [18].

В настоящее время в лечении РПЖ применяют низкодозную и высокодозную брахитерапию (ВДБ).

Низкодозная брахитерапия

Низкодозная брахитерапия (low dose brachytherapy) (НДБ) с трансперинеальной имплантацией закрытых источников на сегодняшний день является широко используемым методом лечения РПЖ, рассматриваемым в качестве альтернативы хирурги-

ческому методу. При данном виде внутритканевой лучевой терапии используют постоянные импланты с тремя видами радиоактивных источников: ^{103}Pd (период полураспада 17 дней), ^{125}I (период полураспада 60 дней, мощность дозы 0,4 Гр/час), ^{131}Cs (период полураспада 9,7 дня). В большинстве клинических случаев имплантация проводится под контролем УЗИ, реже — КТ [2].

Техника брахитерапии представляет собой определенную модификацию закрытого трансперинеального доступа, как правило, это прямая визуализация игл в простате и их взаимоположения на шаблоне под УЗ-контролем в режиме реального времени. Заряженные ИИ интрастаты вводятся через отверстия шаблона, который представляет собой жесткую матрицу в соответствии с дозиметрическим планом. Микроисточники представлены либо в виде «свободных зерен» (loose seed) или фиксированных на полимерной рассасывающейся нити (stranded seed). Они имплантируются в простату при помощи игл-интрастатов, их количество задается дозиметрическим планом для обеспечения оптимального дозного покрытия органа-мишени. После удаления игл-интрастатов ИИ остаются в предстательной железе, пролонгируя дозную нагрузку в течение 4–6 месяцев. Суммарная очаговая доза (СОД) рассчитывается на весь срок излучения микроисточника (596 суток) и составляет 140–160 Гр по контуру предстательной железы. Нижний предел эффективной дозы D_{90} составляет 144 Гр. Максимальная допустимая дозная нагрузка на уретру составляет 140 Гр. Применение низких энергий гарантирует высокий градиент падения дозы.

С середины 90-х годов прошлого века накоплен значительный опыт применения низкодозной интерсти-

Таблица 2
Эффективность низкодозной брахитерапии

Авторы	Число наблюдений	Прогностические группы	Срок наблюдения, месяцев	Показатель выживаемости без маркерного рецидива
Аполихин с соавт. (2011)	213	Низкий и промежуточный риски	54	5-летняя — 79,0%* 10-летняя — 70,0%*
Бирюков с соавт. (2017)	53	Высокий и промежуточный риски**	66	96,0%
Merrick (2008)	145	Низкий и промежуточный риски	108	97,1%
Taira AV (2011)	1656	Низкий, высокий и промежуточный риски	144	95,6%

Примечания: * — актуальная безрецидивная выживаемость; ** — гормонотерапия аналогами ЛГ / РГ в течение 6–12 месяцев.

Таблица 3
Показатели 12-летней выживаемости при выполнении НДБ

Группа риска	Выживаемость без маркерного рецидива, %	Опухоль-ассоциированная выживаемость, %	Общая выживаемость, %
Низкий	98,6	99,8	77,5
Промежуточный	96,5	99,3	71,1
Высокий	90,5	95,2	69,2

циальной брахитерапии ^{125}I и ^{103}Pd в лечении локализованного РПЖ [9, 14, 36, 55]. В России данный метод лечения начал внедряться в повседневную клиническую практику с начала XXI века.

НДБ имеет значимые клинические преимущества: короткую длительность манипуляции, возможность выполнения в поликлинических условиях (что активно применяется за рубежом), малое число осложнений, быстрое восстановление пациентов в сочетании с высокой эффективностью метода, регистрируемой при длительном периоде наблюдений. У большинства пациентов в отсутствии андрогенной депривации удается сохранить сексуальную функцию. Таким образом, эксперты единодушны во мнении, что НДБ позволяет добиться высоких онкологических и функциональных результатов [1–3, 9, 21, 36, 38, 39, 49, 55].

При анализе отдаленных результатов лечения (общей и безрецидивной выживаемости), частоты ранних и поздних лучевых реакций, качества жизни пациентов большинство авторов рассматривают НДБ как предпочтительную лечебную опцию при раке простаты с низким и промежуточным рисками прогрессирования (табл. 2) [7, 14, 36, 44, 55].

Результаты длительного наблюдения за большим числом больных РПЖ (1 656 пациентов) низкого, промежуточного и высокого рисков,

перенесших НДБ, показали, что по эффективности этот метод лечения ничем не уступает радикальной простатэктомии (табл. 3) [50].

Возраст не является противопоказанием для интерстициальной лучевой терапии: G. S. Merrick с соавт. (2008) доказали возможность проведения НДБ при РПЖ всех групп риска у мужчин старческого возраста (75 лет и старше). Медиана наблюдения — 5,8 года. Опухоль-ассоциированная выживаемость, выживаемость без маркерного рецидива и общая выживаемость составили 99,3, 97,1 и 64,5% соответственно [50].

При этом рядом рандомизированных исследований доказано, что дополнительное дистанционное облучение всего таза при РПЖ низкого и промежуточного рисков не улучшает общей выживаемости [15].

Клинический опыт применения ^{131}Cs не так велик, непосредственные и промежуточные результаты исследований свидетельствуют, что это перспективный ИИ для проведения НДБ [15].

Общезвестным недостатком низкодозной интерстициальной лучевой терапии РПЖ являются высокая стоимость лечения [1, 4, 22, 45]. Так, М. И. Катибов с соавт. [4] при клинико-экономическом анализе оценили сумму прямых медицинских затрат на НДБ с применением ^{125}I в 517 853,1 руб. (за счет высокой стоимости ИИ), что значительно пре-

вышает расходы на радикальную простатэктомию (с лапаротомным и лапароскопическим доступом) и HIFU. Сходные данные демонстрируют и О. И. Аполихин с соавт., отмечая, что на радиоактивные источники приходится 90,6% этой суммы [1].

Имеются ряд противопоказаний к НДБ, большинство авторов относят их к относительным:

1. особенности анатомического строения таза (узкий таз), когда лонная дуга частично «перекрывает» простату и создает трудности для оптимального дозиметрического распределения по передней поверхности органа, обращенного к лобковому симфизу. В диагностике этого состояния помогает компьютерная томография [43];
2. традиционно принято считать, что оптимальный объем простаты для выполнения НДБ находится в интервале от 20 до 60 см³ [15]. По мнению отечественных авторов, противопоказанием для проведения ВДБ является объем простаты более 50 см³ [6], однако Monge с соавт. (2008) считают возможным проведение ВДБ и при большем объеме органа, ожидая при этом большей токсичности лечения [35]. N. N. Stone считает возможным выполнение имплантации «зерен» опытным специалистом и при объеме простаты более 100 см³ [48]. Примечательными являются результаты исследования P. Ghadjar с соавт.

(2014), установивших в ходе многофакторного анализа достоверную зависимость между развитием клинически значимых осложнений со стороны мочевых путей и объемом уретры ($p = 0,001$). В том случае, когда весь объем уретры получает 120 % и более от предписанной дозы (V_{120}), риск отсроченной урогенитальной токсичности, в том числе стриктур бульбарного отдела уретры, возрастает, что может быть объяснено лучевым повреждением кровеносной сети в этой зоне [20]. В тех клинических случаях, когда объем предстательной железы препятствует выполнению интерстициальной лучевой терапии, допустимо проведение неoadъювантной гормонотерапии с последующим выполнением УЗИ / МРТ и решением вопроса о возможности проведения НДБ [15];

3. острый простатит и другие инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы [15];
4. воспалительные заболевания прямой кишки [15].

Осложнения НДБ

Специалисты, занимающиеся НДБ, единодушны во мнении, что данный метод лечения сопряжен с низкой частотой развития ранних (до 100 дней после окончания облучения) и поздних лучевых реакций и осложнений. Так, О. И. Аполихин с соавт. оценивали развитие всех видов осложнений у 12,4 % больных [1].

Среди ранних лучевых осложнений преобладающими являются токсические реакции мочевыделительной системы I–III степеней, такие как недержание мочи, дизурические явления, острая задержка мочеиспускания (от 2,5 до 5,3 %) [1, 2].

Среди поздних осложнений также преобладали лучевые повреждение мочевыделительной системы II–III степеней по шкале RTOG / EORTC (недержание мочи, задержка мочи, стриктура уретры). При этом ни один из авторов не сообщал о поражениях IV–V степеней.

На основании накопленного опыта можно рассматривать следующие факторы риска развития острой за-

держки мочи после брахитерапии: обструктивный синдром мочевыделительной системы в анамнезе, количество баллов по международной шкале оценки симптомов предстательной железы (IPSS) более 15–20; остаточный объем мочи более 100 см³; гиперплазия средней доли предстательной железы [53]. При этом профилактическое назначение альфа-адреноблокаторов перед имплантацией ИИ не оказывает существенного влияния на вероятность развития острой задержки мочи, но позволяет пациенту существенно быстрее вернуться к исходному уровню по шкале IPSS [33].

Частота развития стриктуры уретры в сроки до пяти лет после завершения НДБ составляет 3,3–12 % [1, 2, 21, 38]. Факторами риска данного осложнения являются переоблучение уретры, обусловленное анатомическими особенностями органа или некорректным планом облучения вследствие чрезмерно каудальной дислокации радиоактивных «зерен» [1, 38].

Токсические реакции со стороны ЖКТ, прежде всего прямой кишки (болевой синдром, мукозит, кровотечение, диарея), наблюдались сравнительно редко как в раннем, так и позднем постлучевом периоде: 1,3–9,9 % [1, 2].

При проведении НДБ возможно развитие такого специфического осложнения, как миграция радиоактивных источников за пределы простаты (в легкие и другие органы) через уретру. Описана миграция менее 1 % имплантированных ИИ, причем в большинстве случаев это происходит у пациентов, подвергшихся НДБ с применением радиоактивных «зерен» [48].

В недавнем исследовании К. Mergell с соавт. 990 пациентов были разделены на три группы по виду использованных ИИ: I группа — «свободные зерна»; II — ИИ, фиксированные на нити; III — комбинированная методика. Установлено, что чаще всего ИИ мигрировали в первой группе (43 %), крайне редко (0,9 %) во второй [32]. При этом имеются лишь единичные сообщения о неблагоприятном воздействии мигрировавших ИИ на организм [15].

Применение брахитерапии в качестве дополнительного локализованного облучения мишени (буста)

По мнению большинства отечественных и зарубежных авторов, при раке простаты промежуточного и особенно высокого риска (PSA выше 10 нг/мл, Глисон — семь баллов и выше, стадия T2b–T2c) брахитерапия не может являться единственной терапевтической модальностью, а должна быть дополнена конформной ДЛТ (предпочтительно интенсивно модулированной [IMRT]) или IGRT (ежедневная верификация условий облучения с применением визуализации), а у пациентов высокого риска и гормонотерапией (андрогенной депривацией) [3, 8, 15, 16, 26, 55]. В таком случае брахитерапия используется как буст.

L. L. Kestin с соавт. [26] сообщили о результатах лечения 161 пациента РПЖ T2b–T3c с показателями PSA выше 10 нг/мл. РОД была эскалирована с 5,50 Гр до 10,50 Гр за имплантацию, количество имплантаций составляло 2 или 3. СОД от дистанционного компонента составляла 46 Гр. СОД от сочетанного облучения была изотактивна в среднем 92 Гр (от 73,6 до 118,0 Гр) классического фракционирования. Эффективность сочетанной лучевой терапии (СЛТ) с применением брахитерапии превосходила эффективность ДЛТ как монотерапии: пятилетняя выживаемость без маркерного рецидива при сочетанной лучевой терапии составила 67 % против 44 % ($P < 0,01$). Мультифакторный анализ продемонстрировал, что пятилетний риск биохимического рецидива был значительно выше при проведении только дистанционного облучения.

Анализ отечественных авторов, использующих НДБ и ВДБ в качестве буста при проведении сочетанного облучения в группах промежуточного и высокого риска, показал равноэффективность низко- и высокодозной контактной лучевой терапии [3]. Так, актуальная безрецидивная выживаемость при применении ¹⁹²Ir составила 83,2 %, а при ¹²⁵I — 83,6 %.

Постулат необходимости дополнения брахитерапии дистанционным облучением был непоколебим в тече-

Таблица 4
Эффективность высокодозной брахитерапии ^{192}Ir в качестве единственной модальности

Авторы	Число наблюдений	Прогностические группы	Срок наблюдения, месяцев	Показатель выживаемости без маркерного рецидива, %
А. Ю. Павлов с соавт. (2013)	17	Низкий риск	36,0	100
Prada (2012)	70	Низкий риск	32,0	100
		Промежуточный риск		88,0
Grills (2004)	65	Низкий риск	35,0	98,0
Ghadjar (2014)	36	Низкий и промежуточный риски	60,0	97,0
Tselis с соавт. (2013)	351	Низкий, промежуточный и высокий риски	36,0	98,0
			60,0	94,0*
Rogers (2012)	284	Промежуточный риск	31,9	T2a < 95,1*
				T2b – 100*
				T2c – 77,4*
Mark (2011)	317	Низкий риск	96,0	94,0
		Промежуточный риск		86,0

Примечание: * — актуальная пятилетняя безрецидивная выживаемость.

ние многих лет, пока не появились довольно убедительные рандомизированные исследования, подвергающие сомнению необходимость проведения СЛТ у пациентов РПЖ промежуточного риска. Предполагалось, что дополнение ДЛТ было необходимо для включения в планируемый объем облучения парапростатической клетчатки как зоны, потенциально опасной в плане распространения опухоли у прогностически неблагоприятной группы пациентов. Однако апологеты брахитерапии как монотерапии утверждают, что при детальном патоморфологическом исследовании радиальная протяженность экстрапростатического распространения опухоли (ЭРО) не превышает 5 мм, что покрывается дозным распределением от брахитерапии [13, 47]. J. C. Blasko [10] с соавт. опубликовали отдаленные результаты монотерапии НДБ ^{103}Pd у пациентов промежуточного риска с показателем девятилетней выживаемости без маркерного рецидива в 82 %. При этом дополнительно проведенная ДЛТ не улучшила отдаленных результатов: пятилетняя выживаемость без маркерного рецидива при СЛТ составила 85 % против 84 % при монотерапии НДБ [23].

К тому же современные методы визуализации, такие как эндоректальная МРТ, позволяют получить дополнительную информацию при установлении стадии Т3а–б. Так, ис-

следование Pugh с соавт. [40] продемонстрировало, что данный вид визуализации помогает диагностировать и оценить протяженность ЭРО. ЭРО-негативный результат при эндоректальном МРТ служил прогностическим фактором ограничения радиального распространения опухоли в пределах 5 мм за пределы капсулы простаты (негативное предиктивное значение составило 95,6 %).

В проспективном рандомизированном исследовании ASCENDE-RT пациенты РПЖ высокого риска (276) и промежуточного риска (122) были рандомизированы в две группы: в I группе пациенты получали конформную ДЛТ на всю область таза по четырехпольной методике (РОД: 2 Гр; СОД: 46 Гр); во II группе помимо ДЛТ (РОД: 2 Гр; СОД: 32 Гр) дополнительно проводилась НДБ ^{125}I , минимальная предписанная доза по периферии простаты — 115 Гр. Пациенты обеих групп получали гормонотерапию. Медиана наблюдения составила 6,5 года. Предварительные результаты показали лучшую выживаемость без маркерного рецидива в том рукаве исследования, где применялись все три модальности: гормонотерапия, НДБ и ДЛТ (HR: 0,47) при возрастании поздней уrogenитальной токсичности. Однако следует дождаться конечной точки исследования — общей выживаемости и частоты метастазирования [41].

Интерстициальная лучевая терапия может быть использована как компонент мультимодального лечения и при скомпрометированных тазовых лимфоузлах, однако рандомизированных исследований, посвященных данной теме, явно недостаточно.

Брахитерапия может являться спасительной опцией при локальном рецидиве РПЖ после проведенной ДЛТ, однако при этом закономерно увеличивается токсичность лучевой терапии, резко возрастает риск лучевых повреждений, поэтому контактная лучевая терапия в таких случаях должна проводиться в экспертных центрах лучевой терапии [15]. Спорадические наблюдения, описанные в литературе, не позволяют делать обоснованных выводов об эффективности и безопасности применения брахитерапии в данной сложной клинической ситуации.

Таким образом, НДБ позволяет обеспечить оптимальное распределение высокой радиобиологически эффективной дозы в органе-мишени (предстательной железе) с минимальной токсичностью для окружающих здоровых тканей.

Высокодозная брахитерапия (ВДБ)

В последние годы большое внимание уделяется высокодозной брахитерапии (ВДБ), при которой используются временные импланты ^{192}Ir с энергией гамма излучения 0,30–0,61 МэВ

и периодом полураспада 74,7 дня. ^{192}Ir создает мощность дозы более 12 Гр/ч и обладает высокой удельной радиоактивностью, что позволяет применять ИИ малых размеров для временной имплантации [22, 24, 26, 39].

Высокодозная внутритканевая лучевая терапия с ^{192}Ir является эффективным методом лечения РПЖ низкого и промежуточного рисков, демонстрируя высокие показатели выживаемости без маркерного рецидива (табл. 2) [19, 20, 22, 30, 39, 51, 52].

Авторами предложены различные режимы фракционирования, разовые и суммарные очаговые дозы, различное число фракций за одну имплантацию при проведении ВДБ. Так, при применении брахитерапии ^{192}Ir в качестве единственной модальности (при промежуточном риске) наиболее распространённой опцией в клинической практике является подведение разовой очаговой дозы 9,5 Гр, суммарной дозы 38 Гр за четыре фракции [17, 22, 31, 54]. При проведении ВДБ в данном режиме I. S. Grills с соавт. [51] сообщали о 98-процентной четырехлетней выживаемости без маркерного рецидива.

Другие авторы предпочитали применять ВДБ при РПЖ низкого и промежуточного рисков РОД в 6,0–6,5 Гр (СОД: 39–54 Гр) [28, 42] или 7 Гр (СОД: 42 Гр) с числом фракций, равным 6 [16, 30].

Следует отдельно остановиться на исследовании P. J. Prada с соавт. [12], в котором за единственную имплантацию однократно подводилась очаговая доза в 20,5 Гр (что изотактивно по линейно-квадратичной модели более 90 Гр классического фракционирования) в сочетании с трансперинеальным введением 6–8 см³ гиалуроновой кислоты в параректальную клетчатку под контролем УЗИ. Инъекция последней позволяет создать некий защитный объем (более 2 см³) между прямой кишкой и органом-мишенью (простатой), что позволяет снизить дозу облучения в критическом органе (прямой кишке). Данная модификация ВДБ была выполнена 70 пациентам при РПЖ благоприятной прогностической группы. Ранних и поздних урогенитальных токсических реакций II–III стадий зафиксировано не было, у одного пациента (1,4%) наблюдалась острая задержка мочи. Последующее наблю-

дение показало, что у 89% пациентов (все они не получали гормонотерапию) удалось сохранить сексуальную функцию. К особому достижению авторы относят отсутствие осложнений со стороны ЖКТ при использовании разработанной ими методики.

Заключение

Обобщая данные доказательной медицины, можно сделать вывод, что контактная лучевая терапия с использованием радиоактивных источников высокой и низкой доз активности является эффективным и безопасным методом лечения больных раком простаты с благоприятным прогнозом. При локализованном РПЖ с промежуточным и неблагоприятным прогнозом методом выбора следует считать проведение комбинированного лечения с брахитерапией в качестве буста. Вектор дальнейших исследований — это изучение возможностей использовать интерстициальное облучение при местных рецидивах рака простаты, а также поиск путей удешевления брахитерапии.

Список литературы

1. Аполихин О. И., Сивков А. В., Ощепков В. Н. и др. 10-летний опыт брахитерапии рака предстательной железы: клинические результаты и экономические оценки. Вестник РНЦПР МЗ РФ. 2011. № 11. http://vestnik.rncpr.ru/vestnik/v11/papers/apolih3_v11.htm.
2. Бирюков В. А., Лепилина О. Г., Санин Д. Б. и др. Брахитерапия ^{125}I в лечении рака предстательной железы у пациентов Группы промежуточного и высокого риска. III Петербургский онкологический форум «Белые ночи-2017». Сборник тезисов. М., 2017. С. 103–104.
3. Герасимов А. А., Малоинвазивные методы радикального лечения больных раком предстательной железы промежуточной и неблагоприятной прогностической групп. Дисс. канд. мед. наук. М., 2014. 131 с.
4. Катибов М. И., Аполихин О. И. Оперативное лечение рака предстательной железы: клинико-экономический анализ. Материалы VIII Конгресса Российского общества урологов. М., 2013. С. 55–56.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Москва, 2017. 236 с.
6. Харченко В. П., Каприн А. Д., Паньшин Г. А. и др. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы: технология будущего. Вопросы онкологии. 2008; 54 (6): С. 765–767.
7. Alemozaffar M., Regan M., Cooperberg MR., et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. JAMA. 2011; 306: 1205–1214.
8. Ash D. Advances in radiotherapy for prostate cancer. Br. J. Radiol. 2005; 78 (2): 112–116.
9. Battermann J., Boon T., Moerland A., et al. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. Radiotherapy and Oncology. 2000; 57: 315–321.
10. Blasko J., Grimm P., Sylvester J., et al. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. Radiotherapy and Oncology. 2000; 57: 273–278.

11. Chen R., Rumble R., Loblaw D. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. J. Clin. Oncol. 2016; 34 (18): 2182–2190.
12. Chen R., Basak R., Meyer A., et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. JAMA. 2017; 317 (11): 1141–1150.
13. Davis B., Pisansky T., Wilson T., et al. The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy. Cancer. 1999; 85: 2630–2637.
14. Davis B., Horwitz E., Lee W., et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2012; 11: 6–19.
15. Davis B., Taira A., Ngien P., et al. ACR appropriates criteria permanent source brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy. Elsevier // <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2016.10.002>.
16. Demanes D. J. High dose rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005; 61 (5): 1306–1316.
17. Duchesne G., Peters L. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose rate brachytherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999; 44: 747–748.
18. Edge S. B. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer, 2010.
19. Fowler J. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. Acta Oncol. 2005; 44: 265–276.
20. Ghadjar P., Oesch S., Rentsch C., et al. Late toxicity and five year outcomes after high-dose rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. Radiation Oncology. 2014; 9: 122–130.
21. Gomez-Iruriaga Pina A., Crook J., Borg J., et al. Median 5 year follow-up of ^{125}I iodine brachytherapy as monotherapy in men aged < or = 55 years with favorable prostate cancer. Urology. 2010; 75: 1412–1416.
22. Grills I., et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. Journal of Urology. 2004; 171 (3): 1098–1104.
23. Grimm P., Blasko J., Sylvester J., et al. 10-year biomedical prostate-specific antigen control of prostate cancer with ^{125}I brachytherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001; 51: 31–40.
24. Gulley L. Prostate cancer / Updates in radiation therapy for prostate cancer dose matters. E. C. White, et al. New York Demos Med. Publ., 2011: 481–500.
25. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009; 59: 225–249.
26. Kestin L., Martinez A., Stromberg J., et al. Matched-pair analysis of conformal high-dose rate brachytherapy boost versus external beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. J. Clin. Oncol. 2000; 18 (15): 2869–2880.
27. Kollmeier M., Zelefsky M. Intensity-modulated radiation therapy for clinically localized prostate cancer // Radiotherapy in prostate cancer. Ed. Geintz HANS., Mack Roach III., Nicholas van As, 2014. P. 95–102.
28. Konishi K., Yoshioka Y., Isohashi F., et al. Correlation between dosimetric parameters and late rectal and urinary toxicities in patients treated with high-dose rate brachytherapy used as monotherapy for prostate cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009; 75: 1003–1007.
29. Lowrance W., Eastham J., Savage C., et al. Contemporary open and robotic radical prostatectomy practice pattern, 2012.
30. Mark R. J. Interstitial high dose rate brachytherapy as monotherapy for early stage prostate cancer: median 8-year results in 317 patients. Brachytherapy. 2011; 10 (1): S17.

31. Martin T, Baltas, Kurek R et al. 3D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study. *Strahlentherapie und onkologie*. 2004; 180 (4): 225–231.
32. Merrell K, Davis B, Goulet C, et al. PO-1039: Comparison of seed migration to the chest after permanent prostate brachytherapy with loose, stranded or mixed seeds. *Radiother. Oncol.* 2015; 115: S560–S561.
33. Merrick GS, Bulter WM, Walner KE, et al. Long-term urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy. *Urology*. 2002; 60: 650–655.
34. Merrick GS, Walner KE, Galbreath EW, et al. Prostate brachytherapy in men > or = 75 years of age. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72 (2): 415–420.
35. Monroe AT., Faricy PO., Jennings SB, et al. High-dose rate brachytherapy for large prostate volumes (> or =50 cc) — Uncompromised dosimetric coverage and acceptable toxicity. *Brachytherapy*. 2008; 72 (2): 7–11.
36. Morris WJ., Keyes M., Spadinger I, et al. Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer*. 2013; 119: 1537–1546.
37. Parker C., Gillissen S., Heidenreich A., et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015; 26 (suppl 5): 69–77.
38. Prada P.J., Helvia M., Juan G, et al. 125 low-dose rate brachytherapy in localized prostate cancer. Preliminary results after 5 years. *Arch. Esp. Urol.* 2005; 58 (3). P. 213–226.
39. Prada P.J., Jimenez I., Gonzales-Suarez H., et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary result. *Brachytherapy*. 2012; 11 (2): 105–110.
40. Pugh TJ., Frank SJ, Achim M., et al. Endorectal magnetic resonance imaging for predicting pathologic T3 disease in Gleason score 7 prostate cancer: implication for prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2013; 12: 204–209.
41. Rodda SL, Tyldesley S, Keyes M, et al. Low-dose rate prostate brachytherapy is superior to dose-escalated EBRT for unfavorable risk prostate cancer: the results of the ASCENDE-RT randomized control trial. *Radiation Oncol.* 2015; 93 (3). 191–192.
42. Rogers CL, Alder SC, Rogers RL, et al. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. *J. Urol.* 2012; 181 (1): 109–116.
43. Ryu B, Bax J, Edirisinge C, et al. Prostate brachytherapy with oblique needles to treat large glands and overcome pubic arch interference. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83: 1463–1472.
44. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J., et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1250–1261.
45. Satoh T, Ishiyama H, Matsumoto K., et al. Prostate-specific antigen “bounce” after permanent ¹²⁵I implant brachytherapy in Japanese men: A multi-institutional pooled analysis. *BJU Int.* 2009; 103: 1064–1068.
46. Sheets NC, Goldin GH., Meyer AM., et al. Intensity modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*. 2012; 307 (15): 1611–1620.
47. Sohaya C., Kupelian PA., Levin HS., et al. Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer. *Urology*. 2000; 55: 382–386.
48. Stone NN., Stock RG. Reduction of pulmonary migration of permanent interstitial sources in patients undergoing prostate brachytherapy. *Urology*. 2005; 66: 119–123.
49. Sylvester JE., Grimm PD., Wong J., et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following ¹²⁵I prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81: 376–381.
50. Taira AV, Merrick GS, Butler WM, et al. Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 79: 1336–1342.
51. Tselis N., Tunn UW., Chatzikonstantinou G., et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a hypofractionated two-implant approach in 351 consecutive patients. *Radiation Oncology*. 2013; 8: 115–122.
52. Tselis N., Zamboglou N. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer // *Radiotherapy in prostate cancer*. Ed. Geintz HANS., Mack Roach III., Nicholas van As 2014. P. 211–214.
53. Wallner K., Smathers S., Sutlief S., et al. Prostate brachytherapy in patients with median lobe hyperplasia. *Int. J. Cancer*. 2000; 90. P. 152–156.
54. Zamboglou N. High dose rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (1): 672–678.
55. Zelefsky MJ., Yamada Y., Cohen G.N., et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent ¹²⁵I-implantation for patients with clinically localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67. Suppl. 1: 65–70.





КОГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

Даты проведения: 8–10 ноября 2017

Место проведения: Конгресс-центр здания Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат 36/9, ст.м. «Краснопресненская», «Баррикадная»)

Основная тема: Абдоминальная рентгенология и радиология

Президент Конгресса
член-корр. РАН Григорий Григорьевич Кармазановский

Президент РОРР
проф. Валентин Евгеньевич Синицын

Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество рентгенологов и радиологов

В программе конгресса:

- Заседание профильной комиссии по лучевой диагностике Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Заседания рабочих групп: Клинические рекомендации в лучевой диагностике
- Школы и мастер-классы от представителей медицинской промышленности
- Конкурс молодых радиологов
- Сессии для рентгенлаборантов
- Студенческая Олимпиада по лучевой диагностике
- Выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных средств

При участии

- European Society of Radiology
- Ассоциация медицинских физиков России
- Радиационно-онкологическое сообщество
- Общество ядерной медицины
- Национальное общество нейрорадиологов
- Общество интервенционных онкорадиологов

- Общество торакальных радиологов
- Общество специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
- Российская ассоциация маммологов
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- ОО «Человек и его здоровье»

Основные направления конгресса:

Медицинская визуализация:

- заболевания ЖКТ и брюшной полости
- маммология, женское здоровье
- неврология и нейрохирургия
- фтизиатрия и пульмонология
- сердечно-сосудистые заболевания
- неотложная диагностика
- онкология
- педиатрия
- системные заболевания

Ядерная медицина
Медицинская физика
Лучевая терапия
Ультразвуковая диагностика
Интервенционная радиология
Радиобиология, радиохимия
Информационные технологии, телемедицина
Радиационная гигиена и лучевая безопасность



Важные события и даты:

Подача заявок на доклады и публикацию тезисов
— до 1 сентября 2017 г.

Гарантированное бронирование проживания в отеле
— до 15 сентября 2017 г.

Тезисы публикуются бесплатно, с правилами оформления тезисов можете ознакомиться на сайте congress-ph.ru

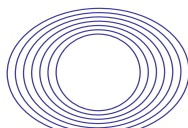
14-16 НОЯБРЯ 2017

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

Эффективность и переносимость перорального винорелбина при метастатическом раке молочной железы

И. А. Королева, д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования¹

М. В. Копп, д.м.н., проф.¹

Ю. В. Косталанова, зав. химиотерапевтическим отделением № 2²

А. В. Тарасова, зав. химиотерапевтическим отделением № 1²

А. М. Королева, клинический ординатор кафедры онкологии³

¹ЧУ ООВО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“», г. Самара

²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

Efficacy and tolerability of oral vinorelbine in metastatic breast cancer

I. A. Korolyova, M. V. Kopp, Yu. V. Kostalanova, A. V. Tarasova, A. M. Korolyova

Samara Medical University 'REAVIZ', Samara Regional Clinical Cancer Centre, Samara State Medical University, Samara, Russia

Резюме

В статье представлены результаты применения перорального винорелбина во второй и третьей линиях химиотерапии метастатического рака молочной железы. Больные получали винорелбин внутрь в режиме 60 мг/м² один раз в неделю (1-й, 8-й, 15-й дни лечения), цикл 21 день, с последующим повышением дозы до 80 мг/м². Контроль болезни (частичный ответ + стабилизация) был достигнут у 13 из 17 больных. Пероральная химиотерапия винорелбином имеет удовлетворительный профиль токсичности, может проводиться амбулаторно, требует минимального поддерживающего лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, пероральная химиотерапия, винорелбин.

Summary

The article presents the results of oral use of vinorelbine for the second and third lines of chemotherapy of metastatic breast cancer. Patients received vinorelbine per os 60 mg/m² 1 time per week (1st, 8th, 15th day of treatment), 21 day cycle, with subsequent dose escalation up to 80 mg/m². The disease control (partial response + stabilization) was achieved in 13 of 17 patients. Oral chemotherapy with vinorelbine has a satisfactory profile of toxicity, can be performed in outpatient department, requires minimal maintenance.

Key words: breast cancer, oral chemotherapy, vinorelbine.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) составляет почти четверть всех злокачественных опухолей у женщин. Для развитых стран характерна высокая заболеваемость РМЖ. Так, в Европе выявляются более 360 тысяч новых случаев в год, а в США — более 230 тысяч [1]. В России в структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ занимает первое место. Несмотря на то что РМЖ относится к опухолям наружных локализаций, в момент выявления первичной опухоли около 30% больных РМЖ уже имеют отдаленные метастазы [2]. При локальных формах РМЖ (T1–2N0M0) у 10–20% больных отдаленные метастазы выявляются в течение 2–3-х лет после радикальной операции. У 30–40% больных РМЖ стадии T2–3N1–2M0 метастазы диагностируются в сроки 5–10 и более лет [3, 4]. Средняя продолжительность жизни с момента выявления метастазов варьирует от 2,0 до 3,5 года, 25–30% пациенток живут более пяти лет, 10% свыше 10 лет [5]. Главной задачей лечения метастатиче-

ского РМЖ является продление жизни пациентки с удовлетворительным ее качеством. Если еще 15 лет назад средняя продолжительность жизни при метастатическом РМЖ составляла 12–24 месяца, то к 2005 году она увеличилась до 24–32 месяцев [6]. Достигнутые успехи химиотерапии позволяют сегодня рассматривать метастатический РМЖ как хроническую болезнь, протекающую с периодическими ухудшениями состояния, требующими лечения, и медленным постепенным ухудшением от обострения к обострению. Химиотерапия при метастатическом РМЖ в настоящее время преимущественно проводится амбулаторно, многие пациентки продолжают работать или активно занимаются своей семьей. Изменение отношения врачей и больных к диссеминированному РМЖ привело к тому, что, кроме желания получить максимально эффективное лечение, больные хотят сохранить качество жизни и иметь возможность вести максимально нормальную жизнь на фоне проведения химиотерапии.

Проблема пути введения цитостатиков не стояла так остро, пока в арсенале онкологов было несколько препаратов, и больные получали только 1–2 линии химиотерапии (ХТ). С появлением новых химиопрепаратов, увеличением числа линий лекарственного лечения проблема пути введения цитостатиков стала весьма актуальной. Большинство цитостатиков могут быть введены только внутривенно и при введении оказывают негативное влияние на стенку периферической вены. Химическое повреждение эндотелия внутренней оболочки вены приводит к развитию флебита. В острой фазе пациент страдает от болевых ощущений, женщин часто беспокоит внешнее изменение кожи рук. С точки зрения онколога, главное негативное последствие — невозможность использования данной вены для последующих введений, при введении цитостатика в измененную вену возрастает риск экстравазации препарата, что в свою очередь приводит к химическому повреждению мягких тканей. Выраженность повреждения мягких тканей

в зоне экстравазации зависит прежде всего от конкретного вида препарата, его pH, объема препарата, попавшего в подкожную клетчатку.

Появление пероральных химиопрепаратов, несомненно, является примером того, как применение новой технологии обеспечило пациентам новое качество жизни и действительно «развязало» им руки.

Исследование, посвященное предпочтениям пациентов, продемонстрировало, что 89% пациентов предпочитают пероральную, а не внутривенную паллиативную химиотерапию. Были названы следующие причины предпочтения пероральной терапии: удобство (57%), осложнения и другие проблемы внутривенного доступа (55%), возможность домашнего, а не стационарного лечения (33%). Больные также хотели, чтобы такое лечение не уступало по эффективности (70%) или по продолжительности ответа (74%) [7]. Сегодня можно сказать, что пероральная химиотерапия при условии ее равной эффективности с внутривенной обеспечивает более высокое качество жизни по сравнению с внутривенной химиотерапией в условиях стационара, позволяет сохранить привычный уклад жизни больных, способствует психологической стабильности больных, снижает прямые и косвенные затраты, связанные с госпитализацией, не имеет рисков, связанных с установкой и ношением внутривенных катетеров и венозных портов. К сожалению, цитостатиков, имеющих и внутривенную, и пероральную форму, не так много.

Винорелбин относится к группе винкоалколоидов и, следовательно, разрушает микротрубочки делящихся опухолевых клеток. В экспериментальных исследованиях было установлено, что винорелбин (5-норангидровинбластин) блокирует образование микротрубочек, участвующих в поддержании формы, подвижности, адгезии клеток и их внутриклеточной целостности. Очень важной особенностью винорелбина является то, что сродство винорелбина к микротрубочкам митотического веретена на несколько порядков больше, чем к аксональным микротрубочкам, поэтому винорелбин обладает существенно меньшей нейротоксичностью. Винорелбин эффективен при висцеральных и невисцеральных метаста-

зах РМЖ. По данным исследований, частота объективного ответа составила при метастазах в легкие 50–75%, в печень — 25–50%, в лимфоузлы — 63–78%, в кожу — 40–100% и мягкие ткани — 50% [8, 9, 10].

При проведении терапии винорелбином в дозе 25–30 мг/м² еженедельно в качестве первой линии при распространенном РМЖ объективный эффект зарегистрирован у 41–60% больных. Медиана продолжительности ремиссии составила 17–36 недель, а медиана выживаемости — от 41 до 82 недель. При этом один год прожили 80% пациентов [11]. В отечественном многоцентровом исследовании больные метастатическим РМЖ получали в первой линии режим: винорелбин 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни, доксорубин 50 мг/м² в 1-й день, цикл 21 день. Была продемонстрирована высокая эффективность данного режима у пациенток с распространенным раком молочной железы, объективный ответ был получен у 62,5% больных с медианой времени до прогрессирования 15 месяцев и медианой выживаемости 21 месяц [12]. Главным недостатком внутривенной формы винорелбина является токсическое воздействие препарата на эндотелий внутренней оболочки вены. За счет химического воздействия винорелбина развивается флебит, а затем происходит склеротическое изменение стенки вены. Разработка пероральной формы винорелбина позволила избежать данного нежелательного действия препарата. С учетом биодоступности пероральной формы винорелбина 40% количества препарата, принятого внутрь в дозе 60 мг/м², соответствует внутривенному введению в дозе 25 мг/м². Пероральный винорелбин является препаратом средней эметогенности, что также делает его очень удобным для амбулаторного применения. В исследовании III фазы (n = 88) сравнивались режимы капецитабин + внутривенный винорелбин и капецитабин + пероральный винорелбин. Капецитабин назначался в обеих группах в дозе 1000 мг/м² два раза в день 14 дней. В группе А винорелбин вводился внутривенно в дозе 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни, в группе В — перорально в дозе 60 мг/м² в 1-й и 8-й дни, продолжительность цикла в обеих группах была 21 день. Общий ответ в группе А составил 73,2% (95% ДИ

56,4–82,8), а группе В — 76% (95% ДИ 62,0–86,0). Не было выявлено различий в медиане выживаемости без прогрессирования — 8,2 и 8,8 месяца соответственно — и медиане общей выживаемости — 32,4 и 34,3 месяца соответственно. Статистически значимые различия были продемонстрированы в качестве жизни пациенток, которое было значительно лучше при пероральной терапии [13].

Терапия пероральным винорелбином в первой линии лечения метастатического рака молочной железы с поражением висцеральных органов была изучена в режиме винорелбин внутрь 60 мг/м² в неделю три недели подряд, затем по 80 мг/м² один раз в неделю (при хорошей переносимости). В двух рандомизированных исследованиях была продемонстрирована равная эффективность пероральной и внутривенной форм винорелбина при метастатическом РМЖ [14, 15]. Общий ответ на терапию в данных исследованиях составил 30% (95% ДИ 19–43%) и 31% (95% ДИ 19–41%) соответственно. Выживаемость без прогрессирования составила 4,2 и 4,6 месяца соответственно, а общая выживаемость — 24 и 21 месяц соответственно. В обоих исследованиях был продемонстрирован удовлетворительный профиль токсичности [14, 15].

Целью проведенного наблюдательного исследования было оценить эффективность и переносимость терапии метастатического РМЖ пероральным винорелбином.

Материал и методы исследования

В наблюдательное исследование включены 17 больных метастатическим РМЖ, получивших монотерапию пероральным винорелбином в ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» с ноября 2013-го по апрель 2016 года. Все пациенты ранее получили одну или две линии терапии метастатического РМЖ: антрациклины (адьювантно или как первую линию химиотерапии) и таксаны (как первую или вторую линию химиотерапии). Больные эстроген-позитивным и прогестерон-позитивным раком молочной железы получали ранее от одной до двух линий гормонотерапии. У од-

ной больной был HER2-позитивный статус, она получала анти-HER2-терапию (трастузумаб) и продолжала получать лапатиниб в составе пероральной химиотерапии. Висцеральные метастазы имелись у 16 из 17 больных. Метастатическое поражение трех и более органов одновременно имело место у 16 из 17 больных. У всех 17 больных прогрессирование заболевания было выявлено в течение 1–3 лет после хирургического лечения (табл. 1).

Больные получали стандартный режим химиотерапии: винорелбин внутрь в режиме 60 мг/м² один раз в неделю (1-й, 8-й, 15-й дни лечения), цикл 21 день. При отсутствии нейтропении IV степени или не более одного эпизода нейтропении III степени за цикл доза винорелбина повышалась до 80 мг/м². Для профилактики тошноты и рвоты в день приема препарата больные получали ондансетрон 8 мг и дексаметазон 8 мг внутрь за один час до приема винорелбина. Оценка ответа проводилась каждые три цикла терапии, для оценки использовались критерии RECIST 1.0. Оценка нежелательных явлений проводилась в соответствии со шкалой CTCAE v 3.0 [16]. Для оценки качества жизни больных использовался вопросник FACT-M и опросник, оценивающий предпочтение или неприятие пероральной терапии.

Результаты и обсуждение

Отбор больных для пероральной химиотерапии проводился нами с учетом ряда факторов (табл. 2). Значимость этих факторов была различна, но все они повлияли на выбор пероральной терапии.

Проблема венозного доступа при проведении химиотерапии является весьма значимой. Изменение венозной стенки при введении цитостатиков и повторные венепункции приводят к развитию флебитов, которые значительно затрудняют введение препаратов в периферические вены и у ряда больных делают введение невозможным. При этом большинство онкологов знают, что наиболее часто проблема венозного доступа возникает у больных женского пола. У 16 из 17 больных, получавших винорелбин, была констатирована невозможность адекватной катетеризации периферических вен. Постановка подкожных

Таблица 1
Характеристики больных

Характеристики	Число больных, n = 17
Возраст	49 (43–58)
Предшествующая терапия антрациклинами	17 (100%)
Предшествующая терапия таксанами	17 (100%)
Предшествующая гормонотерапия (при гормонопозитивном раке)	4
Предшествующая анти-HER2-терапия (продолжена одновременно с данной химиотерапией)	1
Висцеральные метастазы	17 (100%)
Метастатическое поражение более 3 органов одновременно	16
Трижды негативный рак	6

Таблица 2
Характеристики больных, на основании которых им была предложена пероральная химиотерапия

Характеристики	Число больных, n = 17
Техническая невозможность установки венозного катетера в периферическую вену на момент осмотра и нежелание пациентки установки системы центрального венозного доступа	16
Условно рефлекторная тошнота	5
Нежелание находиться в стационаре	14
Продолжение трудовой деятельности на момент начала терапии и желание ее продолжать	6

Таблица 3
Характеристика завершенных циклов терапии и ответ на терапию

Характеристики	Частота
Всего проведено циклов химиотерапии	104
Среднее число циклов химиотерапии	6 (3–8)
Число циклов с редукцией дозы на 25%	8 (7,7%)
Число циклов отложенных из-за токсичности более чем на 3 дня	21 (20,2%)
Причина завершения химиотерапии	
• прогрессирование	5
• неприемлемая токсичность	0
• решение врача или пациентки	12
Ответ на терапию	
• частичный ответ	5
• стабилизация	8
• контроль болезни (частичный ответ + стабилизация)	13
• прогрессирование	4

Таблица 4
Нежелательные явления при проведении пероральной химиотерапии

Нежелательные явления	Число циклов, n = 104
Нейтропения III–IV степеней	23 (22,1%)
Анемия III степени	6
Тошнота III степени (рвота II степени)	7
Диарея III степени	5
Периферическая нейропатия II степени	28
Слабость III степени	9
Алоpecia II степени	29 (27,9%)

систем центрального венозного доступа (венозных портов) в настоящее время является лишь ограниченно доступной в связи с необходимостью специальных расходных материалов и специальных методов ухода за катетером. Таким образом, на момент назначения пероральной химиотерапии

большинство пациенток не могли получать внутривенную химиотерапию.

Тошнота и рвота довольно часто недооцениваются практическими врачами, при этом условно рефлекторная тошнота и рвота (тошнота и рвота «ожидания»), развивающиеся у больных при виде клиники, белых

халатов, подготовленных систем для внутривенного введения, являются проблемой для большинства больных, получивших не одну линию химиотерапии. У 5 из 17 больных была выявлена условно рефлекторная тошнота.

Для ряда больных характерно нежелание находиться в стационаре. Это связано как с трудовой деятельностью, так и с занятостью больных дома (выполнение домашних дел, приготовление пищи для членов семьи, необходимость быть дома для ухода за детьми или внуками). Следует отметить, что нежелание находиться в стационаре более характерно именно для женщин в связи с их домашними обязанностями. 14 пациенток из 17 не хотели находиться в стационаре, при этом шесть пациенток продолжали трудовую деятельность.

Всего были проведены 104 цикла терапии винорелбином, среднее число циклов химиотерапии было 6 (3–8). Полных ответов на терапию не было, что обычно для терапии второй и третьей линий. Частичный ответ был выявлен у пяти больных, стабилизация заболевания — у восьми, таким образом, контроль болезни (частичный ответ + стабилизация) был достигнут у 13 из 17 больных. Профиль токсичности химиотерапии был приемлемым. Оценка нежелательных явлений была проведена нами по отношению к числу циклов химиотерапии. Прекращения терапии врачом или отказов от терапии из-за неприемлемой токсичности не было. Нейтропения III–IV степеней наблюдалась в течение 23 (22,1 %) циклов химиотерапии винорелбином, эта нейтропения явилась причиной откладывания очередного приема препарата более чем на три дня. Случаев фебрильной нейтропении не было. В связи с нейтропенией доза винорелбина 60 мг/м² в неделю сохранялась в течение всего периода лечения и не была увеличена до 80 мг/м². Тошнота и рвота развивались редко. Тошнота III степени, потребовавшая дополнительной терапии, наблюдалась только в течение семи циклов терапии. Диарея III степени была отмечена при проведении пяти циклов.

Все больные заполнили опросник по предпочтению пероральной терапии после двух циклов химиотерапии. Пероральную химиотерапию пред-

Таблица 5
Частота посещения врача и сопутствующая терапия при проведении пероральной химиотерапии винорелбином

Режим терапии	Винорелбин внутрь в режиме 60 мг/м ² в неделю
Продолжительность цикла	21 день
Режим лечения	Амбулаторный
Необходимость профилактики тошноты и рвоты	Ондансетрон + дексаметазон внутрь в день приема
Необходимость терапии периферической нейропатии	В среднем после 4 циклов пероральными препаратами витаминов группы В
Число визитов к онкологу за цикл	3
Кратность выполнения общего анализа крови в течение цикла	3 (1-й, 8-й, 14-й дни)
Кратность выполнения биохимического анализа	1

почли 16 из 17 больных, получивших винорелбин. Отметили, что пероральная терапия переносится легче, чем внутривенная инфузия, 15 больных; посчитали преимуществом возможность лечиться дома 16 больных; отметили, что прием таблеток меньше влияет на их повседневную активность 12 больных. Одна пациентка указала, что предпочитает внутривенную терапию, так как внутривенное введение препарата кажется ей «более эффективным».

Целью нашей работы не была оценка экономической составляющей пероральной терапии. Мы проанализировали частоту посещения клиники и необходимую сопутствующую терапию (табл. 5). При этом выявлено, что практически все сопутствующие препараты могут быть назначены внутрь, а венопункция проводится один раз в три недели для забора образца крови для биохимического анализа. Ни одной больной не потребовалась госпитализация для терапии нежелательных явлений.

Выводы

1. Химиотерапия метастатического РМЖ пероральным винорелбином является высокоэффективным режимом химиотерапии второй и третьей линий.
2. Пероральная химиотерапия метастатического РМЖ позволяет сохранить привычный уклад жизни больных, соответствует предпочтениям пациентов, отменяет риски, связанные с установкой и ношением катетеров и венозных портов.
3. Профиль токсичности пероральной монохимиотерапии винорелбином является приемлемым.

Список литературы

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. // *CA Cancer J. Clin.* 2016. Jan-Feb; 66 (1): 7–30.
2. Fisher B., Brown A., Mamounas E. et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. // *J. Clin. Oncol.* 1997. V. 15. P. 2483–2493.
3. Аничков Н. М. Биологические и клиноморфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей. // *Мед. акад. журнал.* 2003. № 1. С. 3–13.
4. Летягин В. Я. Опухоли молочной железы. Клиника, диагностика, лечение. Прогноз: М. 2000. 244 с.
5. Орлова Р. В., Моисеенко В. М. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы // *Практическая онкология.* 2000. № 2. С. 19–21.
6. Добровольская Н. Ю. Лекарственная и лучевая терапия в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы. Дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.19 / М. 2007. 204 с.
7. Liu G., Franseen E., Fitch et al. Patients preferences for oral vs intravenous palliative chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1997. 15: 110–115.
8. Cannobbio L., Boccardo F., Pastorino G. et al. Phase II study of Navelbine in advanced breast cancer. *Semin. Oncol.* 1989; 16 (Suppl. 4): 3336.
9. Fumoleau P., Delgado F. M., Delozier T. et al. Phase II trial of weekly intravenous Vinorelbine in first line advanced breast cancer chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1245–1252.
10. Bruno S., Lira Puerto V., Mickiewicz et al. Phase II trial of weekly iv Vinorelbine as a single agent in firstline advanced breast cancer chemotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 1995, v. 18, N5, pp. 3925.
11. Garcia Conde J., Lluch A., Martin M. et al. Phase II trial of weekly IV Vinorelbine in firstline advanced breast cancer chemotherapy. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 854–857.
12. Э. К. Возный, И. В. Поддубная, М. М. Константинова, И. А. Королева, М. В. Копп и др. Комбинация нагельбина и доксорубина в химиотерапии первой линии распространенного рака молочной железы. // *Русский медицинский журнал.* Том 10, № 24, 2002. с. 1126–1132.
13. Strada M. R., Palumbo R., Bernardo A., et al. Intravenous or Oral Vinorelbine Plus Capecitabine As First-Line Treatment in HER2-Metastatic Breast Cancer: Joint Analysis of 2 Consecutive Prospective Phase II Trials. *Clin. Breast Cancer* 2012 Volume 12, Issue 1, Pages 30–39.
14. Freyer G., Delozier T., Lichinister M., Gedouin D., et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2003, 21 (1): 35–40.
15. Trillet-Lenoir V. S. H., Delozier T., Koralewski P., et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: long term results of 2 phase II studies. *Eur. J. Cancer* 2004, 2 (3): 137, abstract 279.
16. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006.



КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ¹⁻⁵ СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1,6,7}



НАВЕЛЬБИН Капсулы

винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

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

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

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

Навельбин капсулы 20 мг и 30 мг, номер регистрационного удостоверения ЛС-000704 от 07.02.2011
За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению

За более подробной информацией о препарате обращайтесь по адресу:
ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15
Тел.: +7 495 789 9533, факс.: +7 495 789 9534, www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com



Pierre Fabre
Médicament

Рекомбинантный фактор некроза опухоли тимозин $\alpha 1$ в сочетании с неоадьювантной химиотерапией при раке молочной железы на стадиях IIB–IIIB

Л. Ю. Владимирова, д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей, член правления RUSSCO, член международных онкологических обществ ASCO, ESMO

Н. А. Подзорова, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1

Е. М. Непомнящая, д.м.н., проф., гл. научный сотр. лаборатории иммунофенотипирования опухолей

Е. Ю. Златник, д.м.н., проф., гл. научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Recombinant tumor necrosis factor thymosin $\alpha 1$ in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer at stages IIB–IIIB

L. Yu. Vladimirova, N. A. Podzorova, E. M. Nepomnyaschaya, E. Yu. Zlatnik

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Резюме

В статье освещены результаты опыта клинического применения препарата на основе рекомбинантного фактора некроза опухоли тимозина $\alpha 1$ (ФНО-Т) в комбинации с режимами химиотерапии FAC и PA на неоадьювантном этапе лечения больных раком молочной железы IIB–IIIB стадий. В отличие от стандартного подкожного метода введения, авторами было предложено применять рекомбинантный ФНО-Т перитуморально с целью максимального воздействия препарата непосредственно на зону опухоли, перитуморальную ткань. При перитуморальном введении рекомбинантного ФНО-Т по 200 000 МЕ в 1–5-й дни каждого курса лечения выявлено достоверное увеличение частоты объективных эффектов, в том числе за счет увеличения частоты полных регрессий. По данным морфологического исследования, выявлено увеличение числа наблюдений лечебного патоморфоза III–IV степеней, снижение числа микрососудов в опухоли по сравнению с первичной опухолью. Исследование иммунного статуса больных в динамике демонстрирует, что предложенный метод перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли тимозина $\alpha 1$ оказывает иммунокорригирующее действие преимущественно за счет иммуностимулирующего влияния на В-клеточное звено иммунной системы. А также применение данной методики позволяет увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость на 20%.

Ключевые слова: рак молочной железы, рекомбинантный фактор некроза опухоли тимозин $\alpha 1$, неоадьювантная химиотерапия, перитуморальное введение, цитокины.

Summary

The article shows the results of clinical application of a recombinant tumor necrosis factor- α -thymosin- $\alpha 1$ (TNF-T) and chemotherapy FAC and PA for neoadjuvant treatment of patients with breast cancer of IIB–IIIB stages. In contrast to the standard subcutaneous administration, the authors proposed peritumoral application of TNF-T to maximize the drug's action directly on the tumor and peritumoral tissue. TNF-T 200 000 IU peritumorally on days 1–5 used each chemotherapy course showed significant increase in response rate, including increase in frequency of complete regressions, and decrease in frequency and intensity of chemotherapy complications as well. Morphological examination revealed an increase rate of pathomorphosis grade III–IV, decreased number of microvessels in tumor in comparison with primary tumors. Immune status of patients shows that the proposed method of peritumoral application of recombinant hybrid protein of tumor necrosis factor- α -thymosin- $\alpha 1$ has an immunocorrective effect because of its effect on T- and B-cell component of the immune system. Besides application of this technique allows to increase 3-year disease-free survival rate by 20%.

Key words: breast cancer, recombinant hybrid protein of tumor necrosis factor thymosin $\alpha 1$, neoadjuvant chemotherapy, peritumoral application, cytokines.

Введение

В последнее время методы иммунотерапевтического воздействия на злокачественные опухоли привлекают к себе все большее внимание [1]. Распространению и внедрению методов иммунотерапии способствует физиологичность их действия. Если в основу химиотерапии изначально заложено токсическое воздействие на здоровые и больные клетки, то иммунотерапия осуществляет эффект посредством активации собственных механизмов защиты организма [2]. Сочетание химиотерапии (ХТ) с иммуноотропными веществами может значительно снижать токсический и иммуносупрессивный эффекты цитостатиков [3].

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) представляет собой цитокин, обладающий множественным биологическим действием. Он был одним из первых цитокинов, продемонстрировавших эффективность в терапии онкологических заболеваний [2]. Противоопухолевый эффект ФНО- α является комплексным. Он может реализовываться путем как прямого влияния на пролиферацию и дифференцировку опухолевых клеток, так и модуляции иммунного ответа на опухоль [4].

Проводимые многочисленные клинические испытания I и II фаз показали чувствительность к ФНО- α различных по нозологии злокачественных новообразований (неходжкинские

лимфомы, лимфогранулематоз, меланома, липосаркома, рак легкого и желудочно-кишечного тракта, молочной железы, головного мозга, кожи и др.). Однако проведенные клинические исследования выявили высокую токсичность ФНО- α для человека при системном введении, что не позволяло достигать необходимого терапевтического эффекта, и потому его применение на практике было ограничено [6]. С целью снижения системной токсичности ФНО- α был создан композиционный препарат, сочетающий ФНО- α и тимозин $\alpha 1$, получивший название «рекомбинантный фактор некроза опухоли тимозин $\alpha 1$ » (ФНО-Т). Исходя из результатов проводимых

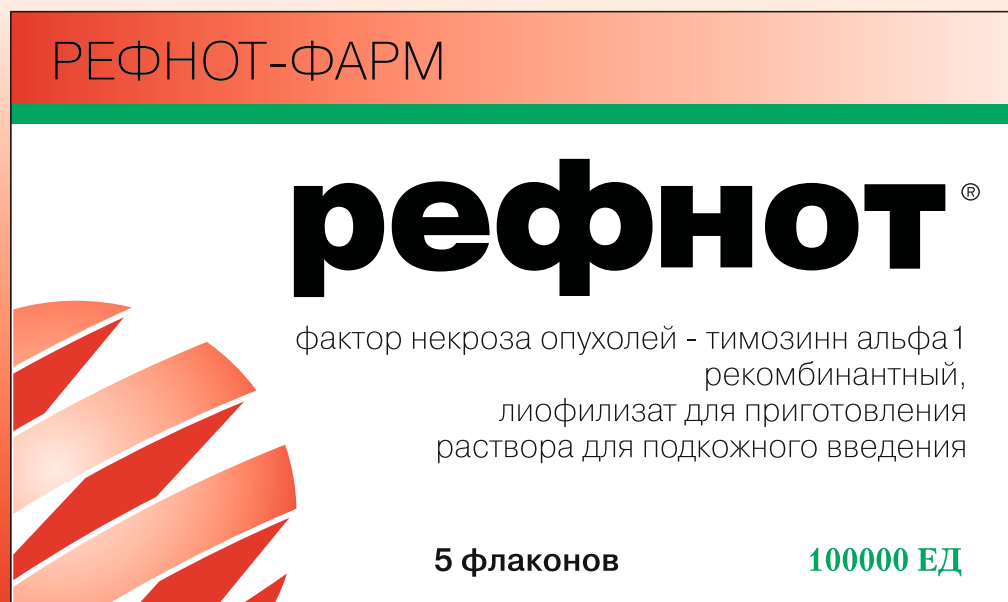


рефнот®

Рекомбинантный Фактор Некроза Опухолей α - тимозин α 1

Высокоэффективный препарат (цитокин) с низкой токсичностью для лечения онкологических заболеваний

- Оказывает прямое противоопухолевое действие
- Влияет на количество и активность NK-клеток
- Увеличивает эффективность проводимой химиотерапии



www.refnot.ru

Перед применением ознакомьтесь с Инструкцией ООО «Рефнот-фарм» Лицензия ФС 99-04-000711 от 16.07.2009
Консультации по применению препарата – ООО «Клиника онкоиммунологии и цитокинотерапии»
www.oncology-xxi.ru, тел 8-800-100-35-85

Регистрационный номер ЛСР-002477/09 от 27.03.2009 г.

испытаний, рекомбинантный ФНО-Т по спектру цитостатического и цитотоксического действия на опухолевые клетки соответствует ФНО- α человека, однако благодаря комбинации с тимозином $\alpha 1$ имеет в 100 раз меньшую общую токсичность, чем ФНО- α [4].

В проводимых исследованиях было установлено, что, в отличие от других известных иммуномодуляторов, гибридный белок ФНО-Т воздействует одновременно на две клеточные популяции — Т-лимфоциты и НК-клетки, являющиеся ведущими компонентами противоопухолевого иммунитета [7, 8]. В отношении к химиопрепаратам рекомбинантный ФНО-Т продемонстрировал преодоление лекарственной устойчивости опухолевых клеток, а комбинация ФНО-Т и химиопрепарата синергично уничтожает опухолевые клетки [4].

Благодаря тимозину $\alpha 1$, входящему в состав ФНО-Т, препарат способен оказывать воздействие на Т-клеточное звено иммунной системы, играющее ключевую роль в противоопухолевом иммунитете, и опосредованно участвует в реакциях гуморального иммунитета, так как для продукции антител В-клеткам необходимо взаимодействие с Т-клетками-хелперами (CD4⁺) [1].

Проводимые клинико-морфологические исследования показали, что рекомбинантный фактор некроза опухоли тимозин $\alpha 1$ обладает прямым противоопухолевым действием *in vitro* и *in vivo* на различных линиях опухолевых клеток; угнетает ангиогенез в противоположность ФНО- α , сохраняя при этом способность повышать проницаемость эндотелия сосудов; запускает процесс апоптоза опухолевых клеток [4, 5], а также активирует каскад химических реакций коагуляционной системы крови [6].

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женщин как России, так и в большинстве стран мира. При наличии местно распространенных форм, когда выполнение радикальной операции невозможно без предварительного системного лечения, позволяющего уменьшить размеры опухоли [10, 11], неоадьювантная химио- и иммунная терапия имеет особое значение.

Цель

С учетом механизмов действия данного препарата нами было предложено перитуморальное введение ФНО-Т с целью повышения эффективности неоадьювантной химиотерапии РМЖ стадий IIВ–IIIB за счет воздействия непосредственно на зону опухоли, неоангиогенез, местный и общий иммунитет.

Материалы и методы

Основными критериями включения больных в исследование были: гистологически верифицированный РМЖ, степень распространения онкологического процесса T1–4N0–2M0, удовлетворительная функция печени, почек, костного мозга, отсутствие отдаленных метастазов, ECOG ≤ 1 , возраст старше 18 лет. В исследование были включены 82 больных в возрасте от 29 до 69 лет; средний возраст $53,3 \pm 1,1$ года. По возрасту, степени распространения заболевания, спектру сопутствующей патологии, гистологическому и молекулярно-биологическому типу больные существенно не различались. У 41,8 % больных менструальная функция была сохранена, 61,2 % больных были в менопаузе. Люминальный тип В (HER2+/–) РМЖ наблюдался в 61,6 % случаев, HER2-гиперэкспрессирующий тип в 24,8 %, тройной негативный и люминальный А-типы РМЖ по 9,8 %.

Пациентки были рандомизированы в две группы: основную и контрольную. В основную группу вошли 30 пациенток, которым ФНО-Т вводили перитуморально по 200 000 МЕ в первые сутки (за 30 минут до введения цитостатиков) и далее один раз в день во 2–5-е сутки каждого курса ХТ. Для неоадьювантной ХТ в обеих группах применяли режимы FAC (5-фторурацил 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфан 500 мг/м²; интервал 21 день) или РА (паклитаксел 175 мг/м² + доксорубин 50 мг/м²; интервал 21 день).

Непосредственный противоопухолевый эффект оценивали по критериям RECIST 1.0, побочные токсические эффекты ХТ оценивали согласно критериям CTC AE 3.0. Для оценки ангиогенеза в опухолях использовали индекс внутриопухолевой микрососудистой плотности (intratumor microvessel density, MVD), который

позволяет количественно оценить процесс ангиогенеза в опухоли и определяется стандартным иммуногистохимическим методом с использованием эндотелиальных антител [9, 10, 11]. Микрососуды окрашивали антителами CD34, CD31, VEGF и EGFR. Количество сосудов определяли в каждом поле зрения препарата. Для сравнения использовали гистологический материал, полученный при трепанбиопсии опухоли до лечения и операционный материал. У всех больных до начала лечения и на фоне проводимой терапии изучали популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови, изменения в котором свидетельствуют о реакции иммунной системы на оказанное воздействие. Оценка функции выживания проводилась с помощью процедуры Каплана-Мейера. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакета программ Statistica 10.0.

Полученные нами результаты непосредственного противоопухолевого эффекта проводимой терапии приведены в табл. 1. Процент достижения объективного ответа в виде частичного и полного регресса опухоли и лимфоузлов был выше в основной группе — 80 % против 71,7 % в контрольной группе ($p < 0,05$). Полный регресс опухоли в основной группе был достигнут в 2,2 раза чаще, чем в группе контроля (16,6 и 7,7 % соответственно; $p < 0,05$). У 5,8 % пациенток в группе контроля на фоне неоадьювантного лечения было отмечено прогрессирование злокачественного процесса, что не позволило выполнить хирургическое вмешательство. Случаев прогрессирования заболевания в основной группе не наблюдалось.

Достоверных отличий по имеющимся осложнениям после проведенной химиотерапии в сравниваемых группах выявлено не было. В основной и контрольной группах больных наблюдались побочные эффекты низкой и средней степени выраженности. Из клинически значимых осложнений были наиболее часто: нейтропения II–III степени — 18–20 % курсов; I–II степени — 4 %, диспепсия I–II степени — 26–27 %, сенсорная полинейропатия I–II степени — 13–14 % (при ХТ по схеме РА). Местная реакция на перитуморальное введение ФНО-Т

возникала у всех больных основной группы через 6–12 часов в виде очага гиперемии 0–I степени — слегка болезненного, без инфильтрации, а продолжительность ее варьировала от 24 до 48 часов. У 4 (16%) пациенток отмечалась гипертермия I–II степени через 6–12 часов после введения со снижением до нормальной температуры в течение 24 часов без применения жаропонижающих средств.

Морфологическое исследование опухолевой и перитуморальной тканей больных основной группы показало, что в опухоли под действием ХТ в комбинации с перитуморальным введением рекомбинантного ФНО-Т были выявлены следующие изменения: выраженный фиброз стромального компонента опухоли, дистрофические, апоптотические и некробиотические процессы в раковых клетках; миксоматоз стромы. Встречали мелкие очаги некроза. По периферии опухоли иногда можно было видеть нерезко выраженную лимфоцитарную инфильтрацию (рис. 1).

Патоморфоз опухоли под действием цитостатиков является важнейшим показателем эффективности лечения. У больных с полным патоморфологическим эффектом были установлены статистически выше показатели пяти- и 10-летней общей и беспрогрессивной выживаемости [12]. Согласно классификации ВОЗ рака молочной железы 2012 года выделяют четыре степени лечебного патоморфоза рака молочной железы [13].

В основной группе больных с применением комбинации цитостатиков с иммунным препаратом отмечалось статистически достоверное увеличение числа наблюдений лечебного патоморфоза III–IV степеней по сравнению с контрольной группой: 10 (33,2%) и 9 (17,34%) случаев соответственно ($p < 0,05$), что представлено на рис. 2.

Сочетание неoadъювантной химиотерапии с перитуморальным введением рекомбинантного ФНО-Т показало эффективность при лечении различных молекулярных подтипов рака молочной железы, в том числе и при наиболее агрессивно протекающем тройном негативном.

Проводимые в последнее время исследования подтверждают важность неоангиогенеза в развитии раковых

Таблица 1
Непосредственный противоопухолевый эффект неoadъювантного лечения больных в основной и контрольной группах

Результаты лечения	Основная группа, n = 30		Контрольная группа, n = 52	
	Абс.	Процент	Абс.	Процент
Прогрессирование	0	0,0	3	5,8
Стабилизация	6	20,0	12	23,1
Частичная регрессия	19	63,4	33	63,4
Полная регрессия	5	16,6*	4	7,7
Частичная + полная регрессия	24	80,0*	37	71,7

Примечание: * — достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

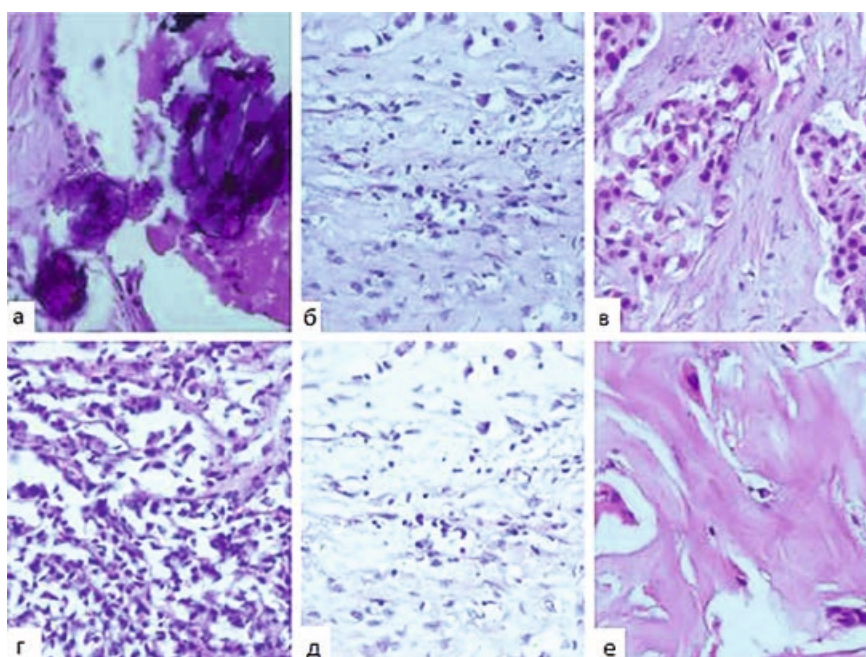


Рисунок 1. Морфологические изменения в опухоли после применения рекомбинантного ФНО-Т: а) обширные поля петрификатов на фоне фиброзной ткани; б, д) очаговая лимфо-плазмочитарная инфильтрация; в, г) дистрофические изменения раковых клеток; е) одиночные раковые клетки в фиброзной строме. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: 400х.



Рисунок 2. Степени терапевтического патоморфоза опухоли после курсов НАХТ в основной и контрольной группах больных.



Рисунок 3. Внутриопухолевая микрососудистая плотность в трепан-биоптатах и в операционном материале больных в основной и контрольной группах.

Таблица 2
Уровень VEGF, EGFR в ткани опухоли больных в основной и контрольной группах на фоне лечения

Группы больных	VEGF	EGFR
Основная группа (трепан-биопсия), n = 10	0,62 ± 0,11	0,87 ± 0,13
Основная группа (операционный материал), n = 10	0,11 ± 0,07*	0,18 ± 0,05*
Контрольная группа (трепан-биопсия), n = 10	0,75 ± 0,15	0,83 ± 0,14
Контрольная группа (операционный материал), n = 10	0,57 ± 0,08	0,67 ± 0,11

Примечание: * — различия достоверны по отношению к исходному уровню ($p < 0,05$).

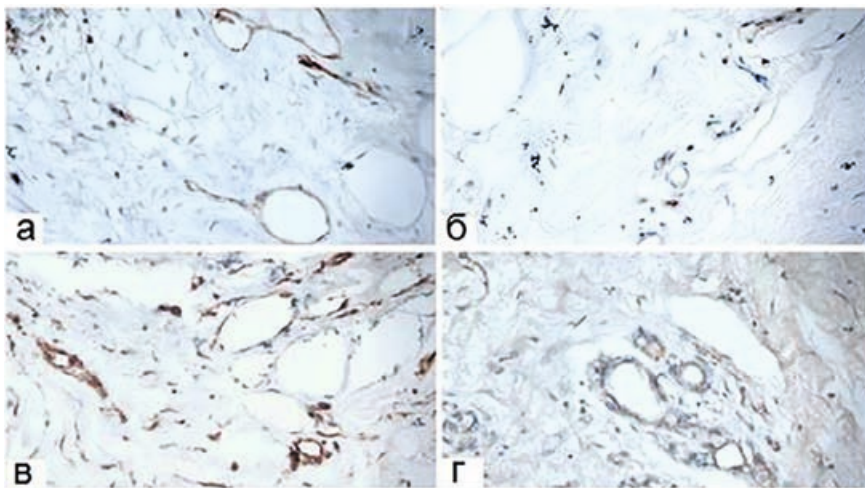


Рисунок 4. Иммуногистохимические изменения в ткани опухоли молочной железы после проведения трех циклов химиотерапии с рекомбинантным ФНО-Т (операционный материал). Окрашивание на: а) CD34; б) CD31; в) EGFR; г) VEGF. Ув.: 400х.

опухолей [9]. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов в злокачественных опухолях молочной железы связана с неблагоприятным прогнозом [10], а подавление ангиогенеза ведет к торможению опухолевого роста и развитию метастазов. Известно, что развитие и рост злокачественной опухоли

осуществляются при непосредственной ее способности продуцировать ангиогенные факторы, стимулирующие неоваскуляризацию [9]. Проведенное нами исследование продемонстрировало, что неоадьювантная ХТ в сочетании с рекомбинантным ФНО-Т приводит к снижению микроциркуля-

торной плотности в поле зрения для CD31 в ткани опухоли молочной железы с $5,90 \pm 0,34$ в трепан-биоптатах до $2,24 \pm 0,35$ в операционном материале ($p < 0,05$); для CD34 — $6,88 \pm 1,07$ и $2,75 \pm 0,72$ соответственно ($p < 0,05$). В контрольной группе микрососудистая плотность составляла для CD31 $9,54 \pm 0,89$ в трепан-биоптатах и $5,1 \pm 0,59$ в операционном материале ($p < 0,05$); для CD34 — $8,20 \pm 0,52$ в трепан-биоптатах и $4,08 \pm 0,41$ в операционном материале ($p < 0,05$) (рис. 3).

При морфологическом исследовании образцов тканей больных основной группы в трепан-биоптатах по сравнению с операционным материалом процент VEGF, EGFR был выше (табл. 2, рис. 4), что свидетельствует о значимом антиангиогенном воздействии рекомбинантного ФНО-Т.

На рис. 5 показано уменьшение плотности микрососудов в опухоли в динамике на фоне терапии комбинацией химиопрепаратов с ФНО-Т.

Иммунологическое исследование показало, что количество CD3⁺CD8⁺-клеток после лечения по схеме РА в комбинации с рекомбинантным ФНО-Т оказалось статистически значимо выше, чем в контрольной группе, получавшей только химиотерапию в режиме РА без исследуемого препарата ($31,5 \pm 2,8\%$ и $21,7 \pm 2,2\%$ соответственно; $p < 0,05$); при применении химиотерапии в режиме FAC с рекомбинантным ФНО-Т подобных различий не выявлено. Содержание В-клеток с маркером CD20⁺ при использовании обеих схем химиотерапии снижалось в динамике лечения у больных контрольной группы при использовании режима FAC с $15,5 \pm 0,5\%$ до $13,7 \pm 0,5\%$ и режима РА с $16,7 \pm 0,9\%$ до $12,7 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$). При применении рекомбинантного ФНО-Т в комплексе с обоими вариантами химиотерапии снижения CD20⁺ не наблюдалось. Так, у больных основной группы, получавших комбинацию режима РА + ФНО-Т, уровень CD20⁺ после лечения составил $16,0 \pm 1,0\%$, а у получавших FAC + ФНО-Т — $16,4 \pm 1,4\%$ (рис. 6).

Все пациентки основной группы были прооперированы, послеоперационных осложнений, связанных с использованием рекомбинантного ФНО-Т, не отмечено. Медиана наблю-

дения в основной группе составила $35,6 \pm 1,2$ месяца, в группе сравнения — $34,1 \pm 1,1$ месяца. Медианы выживаемости в обеих группах не достигнуты. Тем не менее имело место достоверное увеличение показателей трехлетней безрецидивной выживаемости (БРВ) на 20 % (с 63 % в контроле до 83 % в основной группе при включении в схему лечения ФНО-Т), log-rank test $p = 0,0477$. Различий в общей выживаемости между группами к настоящему времени не выявлено (рис. 7).

Клинический пример

Больная Ш., 61 года (1951 года рождения), госпитализирована в отделение химиотерапии № 1 РНКОИ 23.05.2012 с жалобами на опухоль в левой молочной железе. Из анамнеза: опухоль в левой молочной железе обнаружила самостоятельно в апреле 2012 года. Обратилась в РНКОИ 16.05.2012, обследована. Объективный (локальный) статус: в верхне-наружном квадранте левой молочной железы образование до 3,0 см. Правая молочная железа без особенностей. Подкрыльцовый лимфоузел слева 2,5 см, другие лимфоузлы четко не пальпируются. Выполнена аспирационная биопсия опухоли и подкрыльцового лимфоузла слева: цитологический анализ № 11341–44 от 16.05.12: протоковый рак, метастаз рака в подкрыльцовом лимфоузле. Спиральная рентгеновская компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и малого таза от 17.05.12: опухоль левой молочной железы 1,8 × 1,7 см, аксиллярные лимфоузлы слева 2,4 см, данных за отдаленные метастазы не выявлено, остеохондроз L5–S1. 24.05.2012 выполнена трепан-биопсия опухоли молочной железы, гистологический анализ № 31288–89/12: дольковый рак. Иммуногистохимический анализ № 506 от 06.06.12: экспрессия рецепторов эстрогена отсутствует, экспрессия рецепторов прогестерона умеренная и слабая (5 %), экспрессия Ki — 67–70 %, экспрессия HER2/neu на уровне нуля. Выполнена маммография 30.05.2012: опухоль верхнелатерального квадранта левой молочной железы 2,5 × 2,7 × 2,0 см (рис. 8 а, 9 а); в правой молочной железе узловых образований нет.

На основании обследования установлен диагноз: рак левой молочной железы стадии IIb (cT2N1M0), трой-

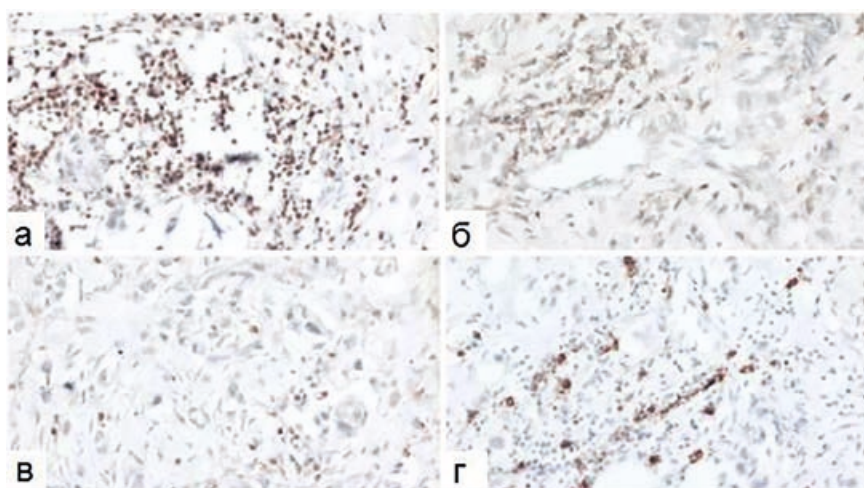


Рисунок 5. Лимфоидная инфильтрация в ткани опухоли больной Г. после трех циклов НАХТ: а) CD — выраженная очаговая лимфоидная инфильтрация; б) CD4 — выраженная очаговая лимфоидная инфильтрация; в) CD8 — хорошо выраженная очаговая лимфоцитарная инфильтрация; г) CD20 — очаговая незначительная лимфоцитарная инфильтрация).

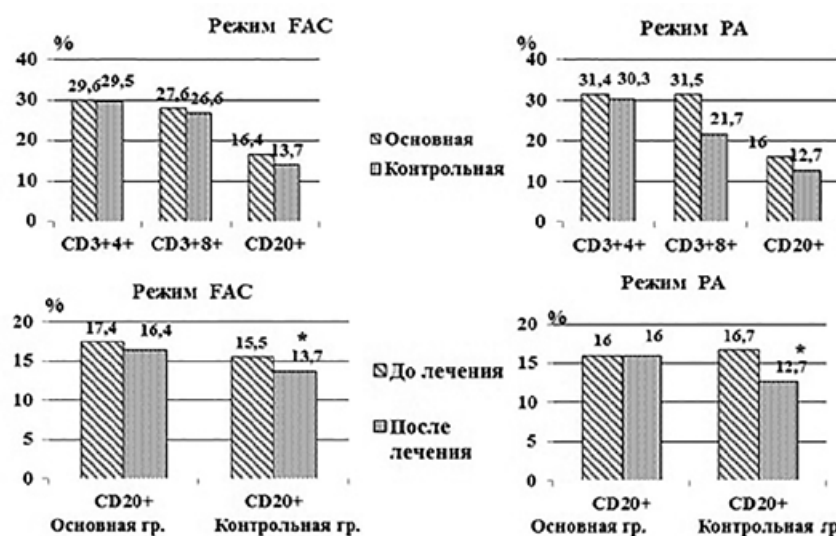


Рисунок 6. Изменения основных показателей клеточного иммунитета у больных раком молочной железы в основной и контрольной группах.

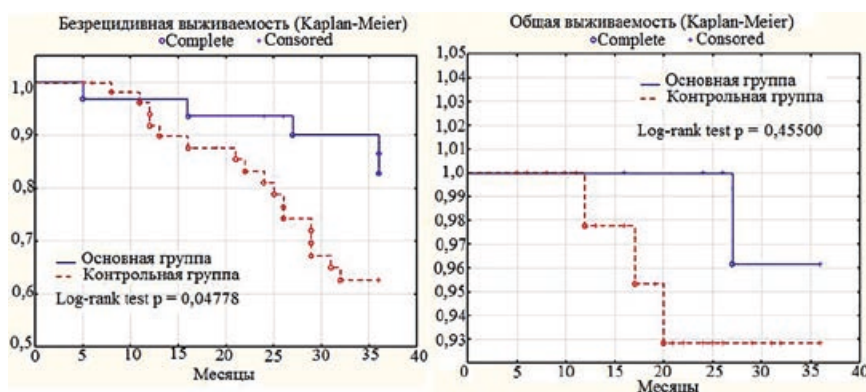


Рисунок 7. Выживаемость больных исследуемых групп.

ной негативный тип, клиническая группа II. Сопутствующий диагноз: варикозная болезнь вен голени, остеохондроз L5–S1. Учитывая степень распространенности заболевания

и нерезектабельность процесса, комплексное лечение было начато с курсов неоадьювантной ХТ. Больная была рандомизирована в основную группу настоящего исследования.

В мае — июне 2012 года были проведены три курса неoadъювантной химиоиммунотерапии в режиме FAC (90 мг доксорубина, 900 мг 5-фторурацила, 900 мг циклофосфида) в комбинации с перитуморальным введением по 200000 МЕ рекомбинантного ФНО-Т в 1–5-й дни лечения. Интервал между курсами 21 день. Во время проведения курсов лечения у больной отмечались осложнения: тошнота I–II степени, локальная гиперемия I степени и болезненность, отечность в месте введения рекомбинантного ФНО-Т; повышение температуры тела в первые 24 часа после введения иммунного препарата до 37,7 °С с ознобом; после второго курса отмечена лейкопения II степени. При контрольной маммографии 13.07.2012 фиброзные изменения ткани левой молочной железы; полная регрессия опухоли (рис. 7 б, 8 б). 23.07.2012 выполнена модифицированная радикальная мастэктомия слева, гистологический анализ № 45809–23/12: после лечения в молочной железе выраженный фиброз, одиночные мелкие клетки, похожие на опухолевые, метастазов нет (патоморфоз IV степени). Окончательный клинический диагноз: рак левой молочной железы стадии IIВ (сT2N 1M0, pT2N 1M0), тройной негативный тип, клиническая группа II. С 3.09.12 по 21.09.12 проведен курс дистанционной гамма-терапии на послеоперационный рубец и пути лимфооттока суммарной очаговой дозой 40 Гр. С октября 2012 года проведена адъювантная ХТ в стандартном режиме. В настоящее время III клиническая группа. Срок наблюдения более 52 месяцев.

Данный клинический пример продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный исход при раке молочной железы на стадиях IIВ–IIIB на фоне проведения неoadъювантной химиоиммунотерапии с применением современного отечественного препарата рекомбинантного ФНО-Т, являющегося эффективным цитокином и иммуномодулятором.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают достоверное увеличение эффективности неoadъювантной лекарственной тера-

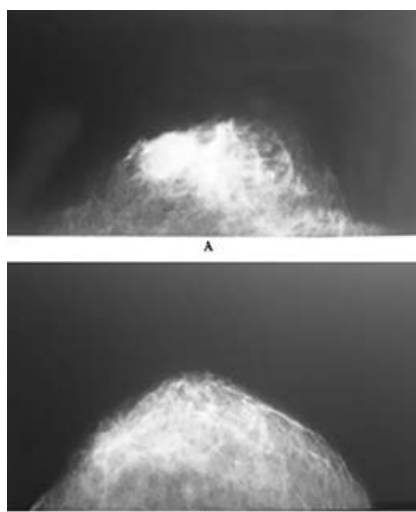


Рисунок 8. Маммограммы в прямой проекции больной Ш., 61 года: а) до лечения; б) после трех курсов НАХТ с рекомбинантным ФНО-Т (Б).

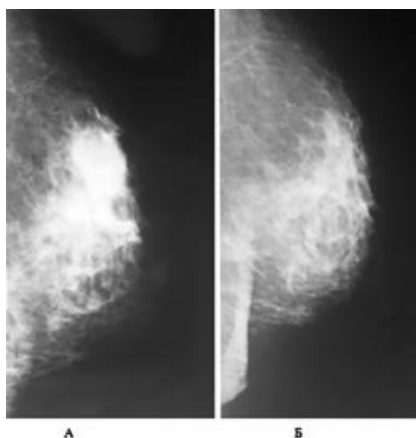


Рисунок 9. Маммограммы в боковой проекции больной Ш., 61 года: а) до лечения; б) после трех курсов НАХТ с рекомбинантным ФНО-Т (Б).

пии больных РМЖ стадий IIВ–IIIB при перитуморальном применении рекомбинантного ФНО-Т. Отмечено, что повышается частота достижения объективного противоопухолевого эффекта за счет увеличения случаев полного регресса опухоли. Препарат обладает удовлетворительной переносимостью, не влияет на частоту и степень выраженности системных побочных реакций, местные побочные реакции клинически не значимы и купируются самостоятельно. Применение данной методики позволяет достигнуть увеличения числа наблюдений лечебного патоморфоза III–IV степеней, улучшить безрецидивную выживаемость больных РМЖ на стадиях IIВ–IIIB на 20 % ($p = 0,04778$) по сравнению со стандартной НАХТ. Одним из возможных механизмов подобного эффекта является угнетение ангиогенеза

в опухоли, проявляющегося в снижении числа микрососудов в опухоли. Также перитуморальное введение рекомбинантного ФНО-Т на фоне ХТ демонстрирует иммунопротекторное действие на В-клеточное звено иммунной системы больных РМЖ на стадиях IIВ–IIIB и способствует сохранности содержания $CD3^+CD8^+$ -клеток на уровне, статистически достоверно превышающем контроль. На наш взгляд, представляется целесообразным применение рекомбинантного ФНО-Т при проведении неoadъювантной химиотерапии у таких больных.

Список литературы

1. Платинский А. В., Брюзгин В. В., Подинов Ю. И. Возможности иммунотерапии в онкологической практике // Российский биотерапевтический журнал. — 2008. — Т. 8. — № 4. — С. 86.
2. Сысоева Г. М., Даниленко Е. Д., Гамалей С. Г., Батенева А. В. Противоопухолевые свойства композиционного препарата фактора некроза опухоли альфа с производными гематопорфирина // Сибирский онкологический журнал. — 2010. — № 6. — С. 36–41.
3. Владимирова А. Ю., Подзорова Н. А., Златник Е. Ю., Загора Г. И., Бахтин А. В., Мягкова В. С. Опыт перитуморального применения рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина $\alpha 1$ при местнораспространенном раке молочной железы IIВ–IIIB стадии // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 7. — С. 921–926.
4. Подзорова Н. А. Применение рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина $\alpha 1$ в неoadъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2016. — 26 с.
5. Владимирова А. Ю., Непомнящая Е. М., Подзорова Н. А., и др. Рекомбинантный фактор некроза опухоли-тимозин $\alpha 1$: влияние на эффективность неoadъювантной химиотерапии и неоангиогенез при раке молочной железы // Вопросы онкологии. — 2017. — Т. 63. — № 1. — С. 76–81.
6. Шмелев В. А., Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Рефнот. Рекомбинантный фактор некроза опухоли тимозин $\alpha 1$, препарат с низкой системной токсичностью для лечения онкологических заболеваний. — М.: Рефнот-Фарм, 2010. — 95с.
7. Aggarwal B. B. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey / B. B. Aggarwal, S. C. Gupta, J. H. Kim. — Blood 2012; 119 (3). — 651–665.
8. Кадагидзе З. Г. NKТ-клетки и противоопухолевый иммунитет // З. Г. Кадагидзе, А. И. Чертова, Е. Г. Славина // РБЖ — 2011. Том. 10, № 13. — С. 9–15.
9. Должиков А. А., Чурноусов М. И. Ангиогенез в раке молочной железы: клинико-морфологические и прогностические аспекты // Человек и его здоровье. — 2010. — № 4. — С. 148–155.
10. Кит О. И., Франциянц Е. М., Никипелова Е. А., Комарова Е. Ф. Некоторые показатели неопластического ангиогенеза в ткани образований прямой кишки различной морфологической структуры // Российский онкологический журнал. — 2015. — № 2. — С. 12–18.
11. Нефедова Н. А., Орлова О. А., Данилова Н. В. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте // Архив патологии. — 2016. — Т. 78. — № 2. — С. 55–62.
12. Непомнящая Е. М., Новикова И. А., Гудкова Т. А. Новые морфологические доказательства эффективности аутобиохимиотерапии рака молочной железы // Известия высших учебных заведений. Проблемы патологической анатомии и онкологии. Северо-кавказский регион. Естественные науки. — 2006. — С. 22–25.
13. Рак молочной железы: Морфологическая диагностика и генетика. / Под ред. Франка Т. А., Завалишной Л. Э., Пожарисского К. М. — М.: Практическая медицина, 2014. — 176 с.



Кавафильтр «Корона». Аспекты клинического применения у онкологических больных. Особенности конструкции и техники выполнения

В. А. Черкасов, к.м.н., с.н.с.

Б. И. Долгушин, д.м.н., проф., акад. Российской академии наук

Ю. Г. Андреев, д.т.н., член-корр. Российской инженерной академии

О. В. Сомонова, д.м.н., вед. научный сотрудник

Д. Ю. Францев, врач-рентгенолог

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

Cava filter 'Korona'. Aspects of clinical application in cancer patients. Design features and techniques

V. A. Cherkasov, B. I. Dolgushin, Yu. G. Andreev, O. V. Somonova, D. Yu. Frantsev

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

Резюме

Для профилактики тромбоэмболии легочных артерий более чем тысяче онкологических больных был имплантирован отечественный кавафильтр модели «Корона». Лишь у одного больного (0,09%) возникло осложнение — перфорация стенки НПВ и клинически значимое выходение лучиков кавафильтра за пределы венозной стенки, потребовавшее переимплантации устройства в другой отдел нижней полой вены. После установки ловушки для эмболов в НПВ тромбоэмболия легочных артерий произошла у пяти больных (0,5%). Обсуждаются технические особенности имплантируемого устройства «Корона», а также сравниваются данные эффективности с другими моделями кавафильтров по доступной нам литературе. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности отечественной модели кавафильтра.

Ключевые слова: кавафильтр, тромбоэмболия легочных артерий, тромбофлебит, профилактика, онкология, осложнения.

Summary

A domestic vena cava filter Korona was implanted into more than one thousand oncologically sick people for preventive treatment of thromboembolism of the pulmonary arteries. And only one patient (0.09%) got complications which had set in perforation of the IVC wall and into clinically significant cropping out of cava filter's radiates beyond the vein's wall. The reimplantation of the device into the other part of IVC was necessary. After installation of a trap for emboli in IVC the thromboembolism of pulmonary arteries happened to 5 patients (0.5%). The structural features of the implanted device Korona are being discussed and their data of effectiveness are also compared with the other models of cava filters in the available literature. The achieved results testify to safety and effectiveness of domestically produced model of cava filter.

Key words: vena cava filter, thromboembolism of pulmonary arteries, thrombophlebitis, preventive treatment, oncology, complications.

В современных исследованиях установлено, что венозные тромбозы у онкологических больных развиваются в 6–7 раз чаще, чем у людей без онкологического заболевания [2, 3, 4]. Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) — одно из наиболее частых и опасных осложнений, возникающее как минимум у 4–20% онкологических больных и являющееся одной из основных причин смертельного исхода [5, 6]. Риск ТЭЛА зависит как от морфологических характеристик опухоли, так и от стадии опухолевого процесса, увеличиваясь при появлении метастазов в 4–13 раз; при этом каждая десятая клинически значимая ТЭЛА заканчивается смертью больного [6, 7]. Изучение кровообращения легких с помощью изотопов у онкологических больных с имеющимся тромбофлебитом показало, что у половины из них диагностируется ТЭЛА, протекающая бессимптомно или под маской пневмонии [2, 3, 8].

Лечение антикоагулянтами не всегда гарантирует надежной профилактики развития ТЭЛА [7]. Более того, ряду больных проведение антикоагулянтной медикаментозной профилактики противопоказано.

Одним из эффективных методов профилактики ТЭЛА является имплантация специального задерживающего эмболы устройства в нижнюю полую вену (НПВ), которая осуществляется уже не один десяток лет [3, 4, 10, 11, 12]. Существуют множество модификаций кавафильтров. И хотя их конструкции постоянно совершенствуются, имплантация большинства из них сопряжена с опасностью развития осложнений, что, собственно, и вынуждает сужать показания к их применению [4, 9, 12, 13, 14]. Наиболее частые осложнения это образование тромбов на самом кавафильтре [15, 17], миграция устройства в полости сердца и легочную артерию [15, 17], разрушение кавафильтра [15, 17, 18, 20, 21], пер-

форация стенок НПВ с выходом элементов устройства в окружающую НПВ клетчатку, а также в рядом расположенные органы [5, 16, 17].

Цель исследования: изучить клинические результаты применения у онкологических больных кавафильтра модификации «Корона» и оценить технические и методологические особенности его использования.

Материал и методы

С 2003-го по 2015 год в ФГБУ «РОНЦ имени Н. Н. Блохина» 1111 больным был имплантирован кавафильтр (КФ) «Корона» с целью профилактики тромбоэмболии легочных артерий.

Клинические испытания кавафильтра проводились в 2003–2004 годах, для производства и реализации данного устройства в клинической практике он разрешен 24.10.2005 (регистрационное удостоверение № ФС 02032005/2428–05). С 13.04.2011

Таблица 1

Тромботические осложнения у 1111 больных перед проведением специального противоопухолевого химиотерапевтического лечения, облучения или перед оперативным вмешательством

	Острый тромбоз		Хронический тромбофлебит	ТЭЛА
	Без флотации	С флотацией		
Количество больных	477	459	51	124
	936			
Итого	1111			

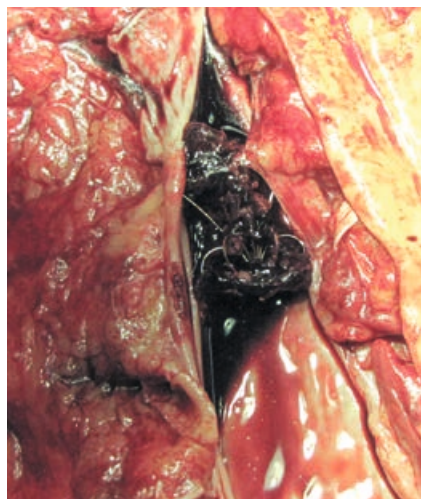


Рисунок 1. ДВС-синдром. Тромбоз нижней полой вены до кавафильтра. Несмотря на окутывание кавафильтра тромботическими массами, распространившимися из подвздошных вен, лучики имплантированного за два месяца до смерти больного кавафильтра «Корона» свободны от наслоений.



Рисунок 2. Отсутствие выхода фиксированных лучиков за пределы стенки нижней полой вены. Компьютерная томография, выполненная через девять месяцев после имплантации.

(№ ФСР 2011/10491) срок действия регистрационного удостоверения не ограничен.

У 124 больных (11 %) до имплантации кавафильтра были единичные или множественные эпизоды ТЭЛА. У 936 (84 %) больных определялся острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей, таза и нижней полой вены без признаков ТЭЛА. У 459 (49 %) из них

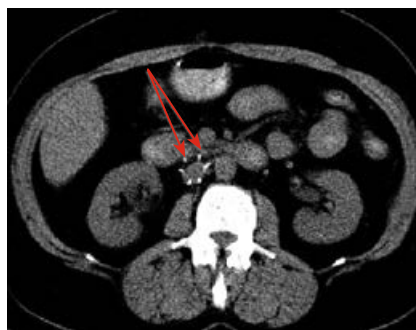


Рисунок 3. Выходение фиксирующих лучиков за пределы стенки нижней полой вены. Компьютерная томография, выполненная через 1,5 года после имплантации (указано стрелками).

тромбоз имел флотирующий характер. У остальных 51 (5 %) были хронические изменения в глубоких венах нижних конечностей и таза.

Характеристики и методика имплантации КФ «Корона» были подробно описаны в предыдущей статье «Опыт имплантации кавафильтра „Корона“ как метод профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у онкологических больных» в журнале «Онкогинекология» 2014, № 1, с. 46–63) [1].

Результаты

Результаты проведения профилактики ТЭЛА с помощью имплантации кавафильтра «Корона» свидетельствуют о его высокой эффективности. Из 1111 больных, которым в НПВ был имплантирован кавафильтр, ТЭЛА развилась только у пяти (0,5 %), при этом у четырех из них имелся декомпенсированный ДВС-синдром. В одном наблюдении ТЭЛА произошла опухолевыми массами, проросшими сквозь КФ по просвету НПВ. Летальность от ТЭЛА — 0,3 % (трое больных).

Самостоятельного тромбообразования на кавафильтре ни у одного больного не отмечено. В случаях проникивания тромботических масс через кавафильтр на фоне выраженной акти-

вации тромбообразования (при ДВС-синдроме) элементы кавафильтра оставались свободными от фибрина (рис. 1). В то же время при антикоагулянтном лечении кавафильтр «Корона» не препятствовал процессу реканализации и восстановления проходимости НПВ.

В отдаленном периоде, несмотря на существенную разницу в передне-заднем и поперечном размерах НПВ, выхождения фиксирующих и позиционирующих элементов устройства за пределы стенок сосуда в подавляющем большинстве случаев не отмечалось (рис. 2). Всего у пяти (0,5 %) больных при КТ с контрастированием выявлено выхождение передних лучиков за пределы стенки НПВ на 2–3 мм (рис. 3) без образования гематом.

У четырех больных произошло разрушение одного из шести фиксирующих лучиков КФ, фрагмент которого у каждого больного был локализован в стенке НПВ рядом с КФ. У двух из них это произошло через один год после имплантации, у одного — через 1,5 года и у одного — через девять лет после имплантации.

В связи с особенностью устройства и возможностью многократно устанавливать и снимать кавафильтр во время имплантации, у 44 больных эта возможность была реализована с целью выбора правильного уровня имплантации и полноценного раскрытия устройства. Количество изменений позиций КФ в просвете НПВ варьировало от 2 до 10 (рис. 4).

Осложнение — выхождение фиксирующих лучиков КФ за пределы просвета НПВ и попадание их в просвет прилоханочного отдела мочеточника у одной больной в ближайшем постимплантационном периоде было успешно ликвидировано реимплантацией кавафильтра в другой отдел нижней полой вены (рис. 5, 6).

В одном случае во время контрольной каваграфии удалось запечатлеть процесс восстановления правильного положения кавафильтра в просвете нижней полой вены (рис. 7, 8).

Благодаря наличию в конструкции двухуровневой системы опоры на стенки НПВ КФ «Корона», как правило, имплантируется в ее просвет без наклона (рис. 9).

При этом стенок вены касаются как центрующие лучики, упираю-

щиеся в венозную стенку гладкими участками, так и фиксирующие лучики участками, которые перед мелкими (0,6 мм) крючками имеют изгиб 2–3 мм (в зависимости от размера КФ) и располагаются параллельно стенке сосуда. Эти участки фиксирующих лучиков КФ, упираясь в венозную стенку, препятствуют ее перфорации острыми крючками. Последние лишь цепляются за интиму сосуда.

При изменении просвета НПВ либо при акте дыхания, либо при сдавливании извне срабатывает механизм, предотвращающий перфорацию стенки сосуда фиксирующими лучиками. При уменьшении просвета НПВ крючки КФ не погружаются в толщу ее стенки, а, наоборот, частично отходят от нее (рис. 10).

Давление лучиков КФ на стенки НПВ изнутри (при условии выбора нужного размера КФ) очень слабое, так как они имеют достаточную длину, небольшую толщину (0,26 мм) и выполнены из гибкой стали марки 40КХНМ, на которую отсутствует реакция крови и, следовательно, тромбообразование.

Описываемая модель КФ позволяет манипулировать им по ходу имплантации, и пока фильтр не отсоединен от доставляющего устройства, его можно выводить в просвет НПВ, а также заводить обратно. После отделения устройства шесть фиксирующих крючков надежно прикрепляют его к стенкам НПВ.

Способность КФ к самоцентризации в просвете НПВ действует как во время имплантации, так и в последующем периоде. КФ «Корона» универсален: он может быть удален в общепринятые сроки или оставлен навсегда.

При оперативных вмешательствах на органах брюшной полости, выполняемых после имплантации КФ, изменения его положения в просвете НПВ и перфорации венозной стенки не наблюдалось. В двух случаях при операциях на опухолях забрюшинной локализации и выделения НПВ оперативным путем часть фиксирующих лучиков вышла за пределы венозной стенки. В одном случае удалось вручную заправить лучики КФ в просвет НПВ. Гематом и кровотечения отмечено не было.

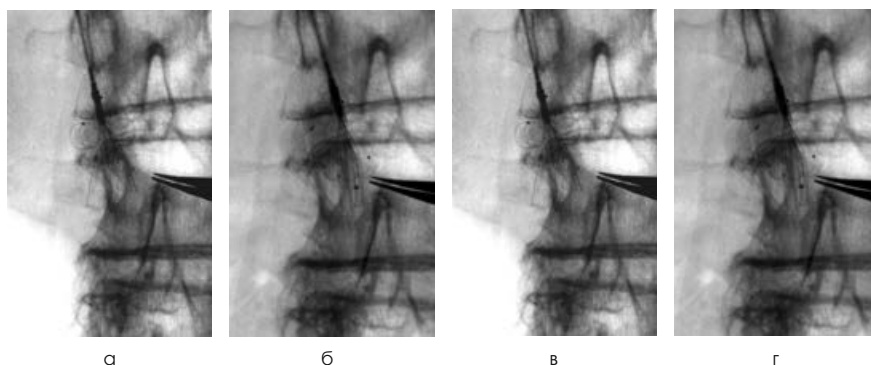


Рисунок 4. Управляемость кавафильтром «Корона» во время имплантации: а, б) две неудачные попытки позиционирования кавафильтра «Корона» в просвете нижней полой вены до его отсоединения от доставляющего устройства — раскрытие неадекватное; в) третья (удачная) попытка позиционирования кавафильтра «Корона»; г) каваграфия — кавафильтр расположен в инфраренальном отделе нижней полой вены сразу над флотирующей верхушкой тромба.

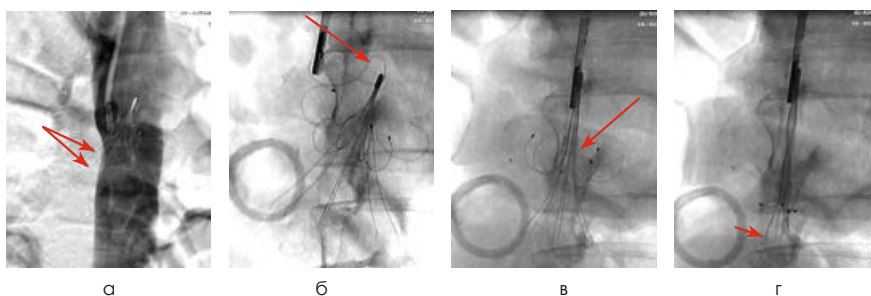


Рисунок 5. Выходение фиксирующих лучиков кавафильтра за пределы нижней полой вены. Помещение его в извлекающую канюлю перед переимплантацией в новое положение: а) выход двух фиксирующих лучиков кавафильтра за пределы НПВ (указано стрелками); б) захват кавафильтра петлей извлекающего устройства (указано стрелкой); в) начало введения кавафильтра в просвет извлекающей канюли (кончик канюли указан стрелкой); г) кавафильтр заведен в просвет извлекающей канюли — готов к переимплантации в новое положение. Крючки кавафильтра смотрят в просвет НПВ, не касаясь ее стенок (указано стрелкой).

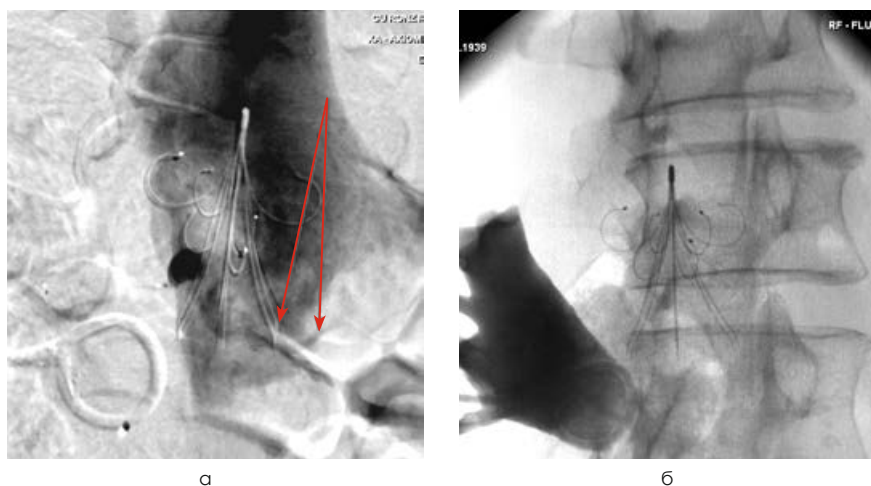


Рисунок 6. Новое положение кавафильтра в просвете НПВ сразу после переимплантации и через 20 дней после нее: а) положение кавафильтра в просвете нижней полой вены сразу после переимплантации — левые фиксирующие лучики не достигают левой стенки вены (указано стрелками); б) через 20 дней кавафильтр принял адекватное положение.

Обсуждение

Онкологическое заболевание является благоприятным фоном для развития флелотромбозов. Применяемые для лечения основного (онкологического) заболевания технологии являются дополнительными факторами риска развития тромботических осложнений, включая

ТЭЛА. Все это делает проблему профилактики ТЭЛА с помощью имплантации кавафильтра в НПВ у онкологических больных наиболее актуальной. В то же время использование этого метода профилактики ТЭЛА ограничено строгими показаниями в связи с возникающими в последующем осложнениями.

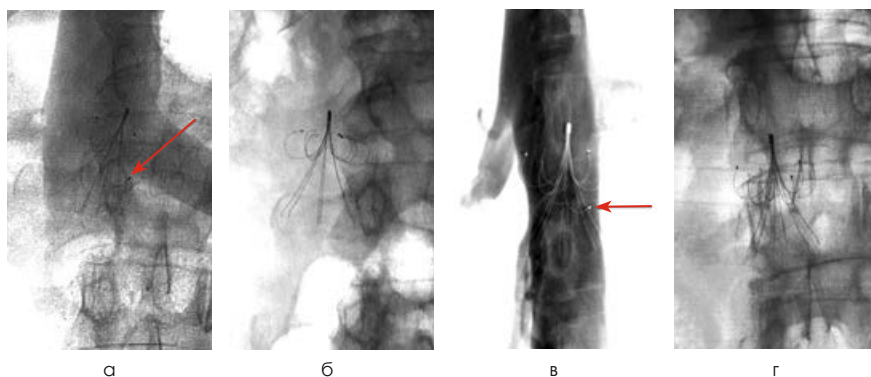


Рисунок 7. Самопроизвольная коррекция положения кавафилтра «Корона» в отдаленном периоде: а) положение кавафилтра «Корона» сразу после имплантации — один из центрирующих лучиков зацепился за стенку нижней полой вены (указано стрелкой); наклон кавафилтра 25 градусов относительно оси нижней полой вены; б) рентгенологический контроль через один год — кавафилтр принял адекватное положение; в) один из центрирующих лучиков не принял адекватное положение в связи с щелевидной формой просвета НПВ, зацепившись за переднюю ее стенку (указано стрелкой); г) рентгенологический контроль через два месяца и одну неделю — кавафилтр принял адекватное положение.

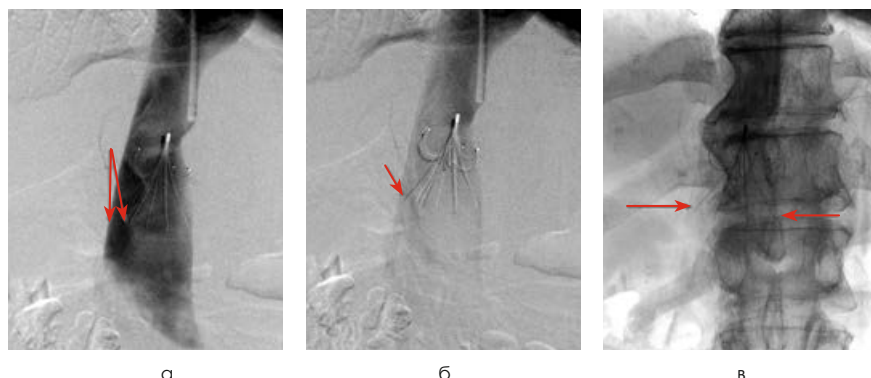


Рисунок 8. Восстановление адекватного положения кавафилтра в просвете нижней полой вены в момент выполнения контрольной каваграфии сразу после его имплантации: а) нижняя каваграфия; правые фиксирующие лучики кавафилтра не доходят до правой стенки нижней полой вены (указано стрелками); б) в течение 2,5 секунды инъекции контрастного вещества в НПВ произошло восстановление адекватного положения кавафилтра за счет смещения одного из правых фиксирующих лучиков по направлению к правой стенке вены (указано стрелкой); в) в обычном рентгеновском изображении кавафилтр принял адекватное положение. Стенки НПВ обозначены стрелками.

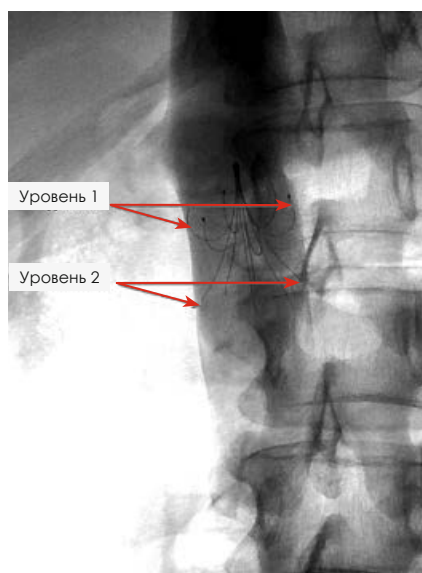


Рисунок 9. Положение кавафилтра «Корона» в просвете нижней полой вены. Уровни касания стенок НПВ кавафилтром (указаны стрелками).

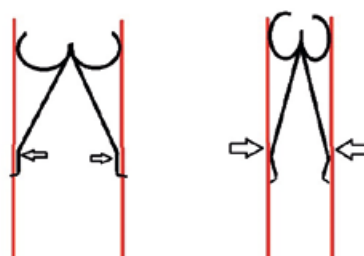


Рисунок 10. Механизм, препятствующий перфорации стенки нижней полой вены: а) адекватное положение кавафилтра «Корона» в просвете нижней полой вены. Участки фиксирующих лучиков, расположенные за изгибом лучиков, упираясь в стенку сосуда, предотвращают ее перфорацию — острые крючки только цепляются за внутреннюю оболочку вены; б) при изменении просвета нижней полой вены в акте дыхания либо при надавливании на ее стенки извне благодаря вышеописанному изгибу фиксирующих лучиков крючки кавафилтра не только не вливаются в венозную стенку, а несколько отстраняются от нее, препятствуя возникновению перфорации.

Самым грозным осложнением после имплантации КФ является рецидив ТЭЛА, обусловленный отрывом тромботических масс, образовавшихся на КФ. Ya-Juan Guo с соавт. [22] пришел к выводу, что невозможно установить, — образование тромбов на КФ обусловлено тромбозом на самом КФ или связано с тромбофлебитом (тромбоэмболия в КФ). Исследователь убежден, что выявляемые тромбы на КФ являются результатом проведения неадекватной антикоагулянтной терапии. Куо W. Т. с соавт. [4] на примере КФ различных модификаций при электронной микроскопии в 96 % случаев (срок нахождения КФ в НПВ в среднем 815 дней) на поверхности КФ выявил разрастания неоинтимы и фиброзных наслоений. Однако назначение адекватной антикоагулянтной терапии позволило предотвратить фиброзные наслоения у 97% больных. Ни в одном из случаев аутопсии с КФ «Корона» фиброзных наслоений на элементах КФ выявлено не было. Даже несмотря на окутывание КФ тромботическими массами (тромбоэмболы, прорастание тромботических масс сквозь КФ), его лучики оставались блестящими — свободными от фиброзных наслоений.

Мы не можем согласиться с тем утверждением некоторых исследователей, что имплантация КФ в НПВ показана только в случаях невозможности проведения антикоагулянтной терапии, особенно у больных с ДВС-синдромом, как бы ни был безопасен КФ, он фильтрует только первый тромбоэмбол и не предотвращает прогрессирования тромбообразования над КФ с исходом в более массивную ТЭЛА.

С появлением более совершенных моделей КФ случаи его миграции становятся крайне редкими. Josephina Anna Vossen с соавт. [23] описали эмболизацию легочной артерии фрагментами КФ, возникшую спустя пять лет после имплантации, что сопровождалось болями в грудной клетке.

По данным Куо W. Т. с соавт. [4], разрушение КФ отмечается в сроки в среднем 1082 дня. В сроки до 408 дней разрушения КФ не наблюдалось. Более половины разрушенных элементов КФ выходили за пределы НПВ, что авторами расценивается как фактор,

Таблица 2
Сводные литературные данные осложнений кавафильтров различной модификации

Авторы	Наклон КФ	Тромбоз КФ	Перфорация НПВ	Разрушение КФ	Миграция КФ
Zhou D. (2012) (620 больных)	0,9% (1)	42% (15)	86,1% (99)	0	1% (5)
Kuo W. T. (2013) (50 больных)	30%	(46)	(50)	(31)	(15)
Yan Juan Guo (2011) (82 больных)	Неизвестно	22% (18)	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Sarosiek S. (2013) (952 больных)	Неизвестно	7,8% (13)	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Godoy J. M. (2013) (112 больных)	0,9% (1)	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Dinglasan L. (2013) (48 больных)	69% (33)	Неизвестно	27% (13)	Неизвестно	Неизвестно
Wada H. (2012) (обзор)	Неизвестно	10,2% (4)	Неизвестно	Неизвестно	10,2% (4)
Han Nil (2013) (обзор)	Неизвестно	6–30%	9–24%		3–69%
Lyon S.M. (2016) (обзор)	1–9%	2–65%	0–100%	0–50%	0–25%
Черкасов B.A. (2016) (1111 больных)	1,4% (15)	0,5% (6)	0,5% (6)	0,36% (4)	0

способствующий разрушению КФ. Из четверых больных с разрушением КФ «Корона» ни в одном случае отломившийся лучик КФ не перфорировал стенку НПВ. Достоверного объяснения причины разрушения КФ «Корона», произошедшего всего в 0,36% наблюдений в сроки в среднем 1230 дней, мы не нашли. Для сравнения следует отметить, что, по данным Zhou D. с соавт. [24], у больных с имплантированным КФ Celect перфорация стенок НПВ отмечена в 86,1% случаев. Однако при этом разрушения КФ авторы не наблюдали. В 24% случаев проникновение его лучиков в двенадцатиперстную кишку, аорту и почки было бессимптомным. Kassis C., Kalva S. P. [13] описали бессимптомное проникновение лучиков КФ в почечную лоханку. Возможно, если бы в нашем единственном наблюдении проникновения двух лучиков КФ «Корона» не было мочевого гипертензии, вызванной сдавлением мочеточников крупной опухолью, то это осложнение также было бы бессимптомным. При этом не потребовалась бы переимплантации КФ в другой отдел НПВ.

Ниже в табл. 2 представлены сведения об осложнениях различных видов кавафильтров различной модификации по данным доступной нам литературы. При этом обсуждается опыт работы с такими современными кавафильтрами, как TrapEase, Vena Tech, Gunter Tulip, G2X, G2, Eclips, Recovery, Celect, Brail Biomedico, «Корона» и другие.

Наклон КФ, как общепринято привыкли считать, снижает его фильтрационную способность. Но насколько это серьезно, указаний в доступной литературе нет. Миграция кавафиль-

тра в связи с постоянным совершенствованием каждой новой модели становится казуистикой. А вот разрушение устройства, которое большинство авторов связывают с фиксацией отдельных элементов фильтра за пределами венозной стенки и повышенным механическим воздействием при изменении конфигурации нижней полой вены в акте дыхания, движении тела, является большой проблемой. При этом снижается надежность кавафильтра. Поэтому большинство исследователей рекомендуют имплантировать КФ на время, а при необходимости выполнять его имплантацию повторно. Сама по себе перфорация венозной стенки не носит тревожного прогностического характера и протекает без клинических проявлений. Исключением является лишь кава-фильтр Celect, который на фоне практически 90-процентного выхода элементов устройства за пределы вены не разрушается.

Большой диапазон частоты развития тромбоза под устройством может быть связан с неадекватно проводимой антикоагулянтной терапией или с особенностями той или иной модели устройства. Спорно: тромбоз возникает на кава фильтре или является следствием «подстреливания» тромбозмболов. Одна из наших больных была вынуждена на время прекратить прием антикоагулянтных препаратов. За это время развился тотальный венозный тромбоз до кавафильтра. Однако при возобновлении воздействия лекарств на свертывающую систему крови произошло полное восстановление венозной проходимости. При контрольном УЗИ брюшной полости, систематически проводимом у наших онкологических больных, примерно

у 15% из них выявляются тромботические массы на кава фильтре в различную фазу лизиса. Тем не менее тромбозмболоподобные осложнения (ТЭЛА) отмечались чрезвычайно редко и в основном у больных с ДВС-синдромом.

Таким образом, опыт использования различных современных моделей кавафильтров свидетельствует о том, что эффективность и безопасность этого вида профилактики ТЭЛА напрямую зависят от технологических характеристик кавафильтров. Более современные модели устройств отличаются меньшим числом осложнений по сравнению с ранними моделями. В то же время процесс их усовершенствования не завершен. Однако любые устройства имеют свои достоинства и недостатки. При создании кавафильтра «Корона» мы постарались учесть все эти факторы. В результате удалось резко снизить показатель клинически значимых осложнений (0,09%) и уменьшить количество ТЭЛА (0,5%).

Эффективность устройства и технологии его установки, по нашему мнению, обусловлена следующими факторами:

1. кава-фильтр модели «Корона» не является источником тромбообразования, так как изготовлен из биологически инертного материала. При захвате в ловушку КФ тромбозмболов устройство не препятствует аутолизису тромботических масс, в том числе под воздействием антикоагулянтной терапии;
2. благодаря самоцентрированию устройства в просвете сосуда в момент имплантации и восстановлению его положения в отдаленном периоде обеспечивается максимальная фильтрационная способность;

3. правильное расположение КФ в просвете НПВ обеспечивается возможностью реимплантации его в ходе установки;
4. наличие механизма, предотвращающего перфорацию стенки сосуда при изменении просвета НПВ (в акте дыхания и при внешнем сдавлении), вводит данное осложнение в разряд казуистических;
5. отсутствуют такие осложнения, как миграция КФ по сосуду в полости сердца, паракавалыные гематомы и кровотечения при возникающей перфорации лучиками стенок НПВ.

Все перечисленные преимущества делают применение КФ модели «Корона» максимально безопасным и эффективным, что позволяет расширять показания к его использованию у онкологических больных.

Показаниями для установки кавафилтра онкологическим больным служат:

1. острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза с или без эпизодов ТЭЛА;
2. тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза в процессе его реканализации перед проведением оперативного, химиотерапевтического или лучевого лечения;
3. невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии у больных с острым тромбозом магистральных (глубоких) вен нижних конечностей и таза с или без эпизодов ТЭЛА;
4. даже если оперативное вмешательство будет носить явно радикальный характер, имплантация кавафилтра показана при наличии массивного тромбоза магистральных вен нижних конечностей, а также с менее массивным тромбозом, но с признаками ТЭЛА. В таком случае тромбоз следует расценивать как потенциально опасный источник ТЭЛА, который может проявить себя под влиянием операционной травмы.

Однако в послеоперационном периоде в случаях радикального хирургического лечения и при отсутствии ТЭЛА и флотирующего компонента тромба можно ограничиться консервативной терапией без имплантации

кавафилтра. У таких больных следует придерживаться общепринятых рекомендаций лечения венозных тромбоэмболических осложнений.

Имплантация кавафилтров противопоказана:

1. при септических тромбозах и эмболиях, когда единственно возможной профилактической мерой является перевязка вен;
2. при двухстороннем подвздошно-бедренном венозном тромбозе у больных с окклюзией верхней полой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства;
3. при распространении тромбоза до уровня впадения печеночных вен и выше.

Заключение

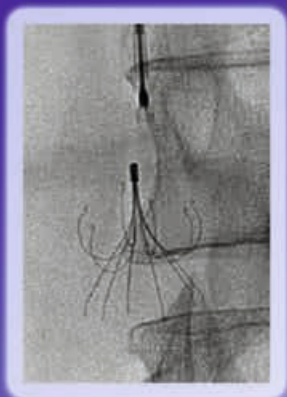
Опыт применения кавафилтра «Корона» у больных злокачественными новообразованиями свидетельствует о безопасности и высокой эффективности профилактики такого тяжелого, зачастую смертельного осложнения, как ТЭЛА.

Список литературы

1. Черкасов В. А., Долгушин Б. И., Андреев Ю. Г. Опыт имплантации кавафилтра «Корона» как метод профилактики тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) у онкологических больных. Онкогинекология, 2014, № 1, стр. 46–63.
2. Nicolaidis A. N. et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2006; 101–61.
3. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений. Под ред. И. Н. Бокарева, В. С. Савельев, Л. В. Попова. — М., 2006.
4. Kuo WT, Robertson SW, Odegaard JL, Hofmann LV. Complex Retrieval of Fractured, Embedded, and Penetrating Inferior Vena Cava Filters: A Prospective Study with Histologic and Electron Microscopic Analysis. J Vasc Interv Radiol. 2013 Mar 20; 13(3) 41–9.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost 2007; 5: 632–4.
6. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. J Clin Oncol 2006; 24: 1112–8.
7. Spyropoulos AC, Brotman DJ, Amin AN, Deitelzweig SB, Jaffer AK, McKean SC. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgery patient. Cleve Clin J Med 2008; 75: S17–26.
8. Levine, M. N. Kakkar A. K. Thrombosis and cancer / American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting, 2005, May 13–17; 748–77.
9. Vandy F, Rectenwald JE, Criado E. Late gastrointestinal complications of inferior vena cava filter placement: case report and literature review. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther. 2011 Dec; 23 (4): 261–4.
10. Прокубовский В. И. Первый отечественный фильтр нижней полой вены «РЭПТЭЛА» // Диагностическая интервенционная радиология, 2007, стр. 9–16.
11. Kinney T. B. Update on inferior vena cava filters. JVIR / 2003; 14(940): 425–440.

12. Dinglasan LA, Oh JC, Schmitt JE, Trerotola SO, Shlansky-Goldberg RD, Stavropoulos SW. Complicated inferior vena cava filter retrievals: associated factors identified at preretrieval CT. Radiology. 2013 Jan; 266 (1): 347–54.
13. Kassis C, Kalva SP. Inferior vena cava filter penetration resulting in renal pelvis rupture with urinoma formation. Vasc Endovascular Surg. 2013 Jan; 47 (1): 70–72.
14. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal 2008, 29, 2276–2315.
15. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011; 22 (Suppl 6): vi 85–92.
16. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. Ann Surg 2006; 243: 89–95.
17. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2011; 9: 316–24.
18. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: 419.
19. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5490–505.
20. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013; 31: 2189.
21. Engman CA, Zacharski LR. Low molecular weight heparins as extended prophylaxis against recurrent thrombosis in cancer patients. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6: 637.
22. Ya-Juan Guo, Jun Feng, Tian-Rong Qu, Yan Qu, Ya-Min Liu, Yu-Shun Zhang, Hong-Yan Tian, and Ai-Qun Ma. Vena cava thrombosis after vena cava filter placement: Incidence and risk factors J Geriatr Cardiol. 2011 June; 8 (2): 99–103.
23. Josephina Anna Vossen, Shrey Kumar Thawait Jennifer Susan Golia, Murthy Chamarthy, Walter Cholewczynski and Noel Velasco. Recurrent Fracture of a Recovery Inferior Vena Cava Filter with Pulmonary Migration Yale J Biol Med. 2012 June; 85 (2): 255–259.
24. Zhou D, Spain J, Moon E, McInnes G, Sands MJ, Wang W. Retrospective review of 120 celiac inferior vena cava filter retrievals: experience at a single institution. J Vasc Interv Radiol. 2012 Dec; 23 (12): 1557–63.
25. Lyon SM, Riojas GE, Uberoi R, et al. Short- and long-term retrievability of the Celect vena cava filter: results from a multiinstitutional registry. J Vasc Interv Radiol 2009; 20: 1441–8.
26. Han Ni and Lei Lei Win. Retrievable Inferior Vena Cava Filters for Venous Thromboembolism. Radiology, 2013 (2013), Volume 8.
27. de Godoy JM, Menezes da Silva AA, Reis LF, Miquelin D, Torati JL. Braille vena cava filter and greenfield filter in terms of centralization. Open Cardiovasc Med J. 2013; 7: 9–11.
28. Dinglasan LA, Oh JC, Schmitt JE, Trerotola SO, Shlansky-Goldberg RD, Stavropoulos SW. Complicated inferior vena cava filter retrievals: associated factors identified at preretrieval CT. Radiology. 2013 Jan; 266 (1): 347–54.
29. Wada H, Sakakura K, Kubo N, Ikeda N, Sugawara Y, Ako J. Complications of temporary vena cava filter placement. Momomura S. J Cardiol. 2012 Oct; 60 (4): 306–9.
30. Sarosiek S, Crowther M, Sloan JM. Indications, complications, and management of inferior vena cava filters: the experience in 952 patients at an academic hospital with a level I trauma center. JAMA Intern Med. 2013 Apr 8; 173 (7): 513–7.
31. Greenfield L. J., Rutherford R. B. Recommended reporting standards for vena caval filter placement and patient follow-up: the vena caval filter consensus conference. J Vasc Int Radiol 1999; 10: 1013–1019.
32. Girard P., Stern J. B., Parent F. Medical literature and vena cava filters so far so weak. Chest 2002; 122: 963–967.





**Минимально
Инвазивные
Технологии**

ФИЛЬТР ИНТРАВЕНОЗНЫЙ “КОРОНА” с системой доставки и извлечения



- возможность извлечения
- самоцентрирование
- возможность переустановки при неправильном позиционировании
- высокая визуализация под рентгеном

- минимальное препятствие кровотоку
- надежная фиксация и одновременно мягкое воздействие на стенки вены
- конкурентная цена



Современные подходы к хирургическому лечению немелкоклеточного рака легкого

А. А. Аксарин, к.м.н., рук. клинико-диагностического центра онкологии¹

М. Д. Тер-Ованесов, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии факультета последипломного образования²

Е. В. Билан, зам. руководителя по онкологии³

¹БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут

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

³БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск

Modern approaches to surgical treatment of non-small cell lung cancer

A. A. Aksarin, M. D. Ter-Ovanesov, E. V. Bilan

Surgut District Clinical Hospital, Surgut; Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; Khanty-Mansiysk District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk; Russia

Резюме

В статье отражены современные подходы к хирургическому лечению немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Выполнение лобэктомии по сравнению с пневмонэктомией увеличивает пятилетнюю выживаемость с 39,3 до 59,5%, а десятилетнюю — с 31,2 до 45,2%. Общая пятилетняя выживаемость после операций с систематической лимфодиссекцией составила 55,2%, а десятилетнюю — 45,5%. Предпочтение при хирургическом лечении НМРЛ следует отдавать органосохраняющим операциям (лобэктомия) с выполнением обязательной систематической лимфодиссекцией.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, хирургическое лечение, систематическая лимфодиссекция.

Summary

This article presents the results of surgical treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Performing lobectomy compared with pneumonectomy increases 5-year survival rate from 39.3 to 59.5%, and 10-year rate from 31.2 to 45.2% respectively. The overall 5-year survival rate after surgery with systematic nodal dissection was 55.2% and 45.5% for the 10-year survival. Preference for the surgical treatment of NSCLC should be given to lobectomy with the systematic nodal dissection.

Key words: non-small cell lung cancer, surgical treatment, systematic nodal dissection.

Введение

Наиболее распространенным злокачественным новообразованием является рак легкого. Ежегодно в мире диагностируются свыше 1,82 млн новых случаев рака легкого и 1,59 млн смертей от этого злокачественного заболевания [GLOBOCAN 2012, 3]. В России заболеваемость раком легкого в 2015 году составила 23,46 на 100 тыс. человек [5]. В 2015 году в Югре зарегистрированы 529 новых случаев рака легкого (32,7 на 100 тыс. человек) [5]. Рак легкого занимает первое место в структуре заболеваемости населения ЗНО мужского населения Югры. Продолжительность жизни даже после радикального хирургического лечения остается невысокой. Пятилетняя выживаемость в России составляет в среднем 30% и не имеет тенденции к повышению.

Для определения оптимальных подходов в хирургическом лечении больных с немелкоклеточным раком легкого в Югре была сформирована цель настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизация аспектов хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре с целью улучшения результатов лечения.

Материалы и методы

Клинический материал для исследования составили 824 больных с немелкоклеточным раком легкого, которым были выполнены радикальные операции в лечебных учреждениях Югры. Все больные проходили лечение в период с 1999-го по 2011 год и наблюдались до 01.01.2015. Специального отбора больных для выполнения исследования не проводилось.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 1. Среди пациентов преобладали пациенты мужского пола в активном трудоспособном возрасте

Таблица 1
Распределение больных с раком легкого по полу и возрасту

Пол	Возраст больных, лет				Всего
	20–44	45–60	61–74	75 и более	
Мужской	48	474	170	6	698 (84,7%)
Женский	22	74	29	1	126 (15,3%)
Всего (%)	70 (8,5%)	548 (66,5%)	199 (24,2%)	7 (0,8%)	824

от 20 до 60 лет. Самому молодому пациенту было 22 года. Самому пожилому — 79 лет. Средний возраст соответствовал $55,3 \pm 8,2$ года.

Распространенность онкопроцесса среди оперированных представлена в табл. 2. Чаще всего пациенты оперировались в стадиях IA, IB и IIIA. Статистически значимых возрастных отличий в зависимости от распространенности процесса не наблюдалось.

Периферический рак у оперированных больных встречался несколько чаще (58,5%), чем центральный (41,5%).

В структуре опухолей преобладал плоскоклеточный рак (55,6%). Частота аденокарциномы составила 34,7%, крупноклеточного рака — 5,8%, диморфного — 3,9%.

Результаты и их обсуждение

Анализируемые операции по объему хирургического вмешательства на легочной ткани составили: 271 (32,9%) пневмонэктомия, 481 (58,4%) лобэктомия и 72 (8,7%) билобэктомии. При центральном раке преобладали пневмонэктомии (64,3%), в то время как при периферическом — лобэктомии (80,1%). Билобэктомии выполнялись практически в одинаковом проценте случаев вне зависимости от централизации процесса (табл. 3).

Из табл. 4, видно, что на стадии IA практически выполняли только резекции легкого. С увеличением стадии возрастало и количество оргоноуносящих операций. На стадии IIIB практически выполнялись только пневмонэктомии: 43 из 46 (93,5%).

В этой тенденции есть «сбой»: 29,3% пневмонэктомий на стадии IB, что обусловлено поражением большими периферическими опухолями соседних долей, а также локализацией опухоли в дистальной части главного бронха. Кроме этого, у части больных со стадией IB выполнялась пневмонэктомия из-за наличия сопутствующего поражения легкого другой патологией (туберкулез, буллезная эмфизема и др.).

Зависимость выживаемости от объема оперативного вмешательства на легочной ткани представлена на рис. 1.

Отмечено статистически значимое увеличение трехлетней, пятилетней и десятилетней выживаемости при выполнении резекции легкого в объеме лобэктомии (70,5; 59,5 и 45,2% соответственно) и билобэктомии (65,5; 59,5 и 50,0% соответственно) по сравнению с таковыми показателями после пневмонэктомии (47,2; 39,3 и 31,2% соответственно). Медиана выживаемости после лобэктомии составила 86 месяцев, после билобэктомии — 78 месяцев, после пневмонэктомии — 29 месяцев ($p = 0,001$; log rank test). Конечно, на выживаемость также влияла и стадия заболевания. Однако при сравнении в группах с одинаковыми TNM выживаемость при резекции легкого также была выше, чем при пневмонэктомии.

Нами проведена сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов операций при раке легкого с различным объемом лимфодиссекции. Мы использовали классификацию медиастинальной лимфодиссекции P. Goldstraw [2]:

1. медиастинальная лимфодиссекция не выполнялась;
2. системная биопсия (удалялись только пораженные лимфоузлы или трахеобронхиальные и сигнальные средостенные лимфоузлы);
3. систематическая лимфодиссекция (ипсилатеральная радикальная лимфодиссекция: 1–10 группы лимфо-

Таблица 2
Распределение оперированных больных по стадиям заболевания

Стадии	Число наблюдений
Стадия IA	188 (22,8%)
Стадия IB	266 (32,0%)
Стадия IIA	35 (3,9%)
Стадия IIB	120 (15,3%)
Стадия IIIA	169 (20,5%)
Стадия IIIB	46 (5,5%)
Всего	824

Таблица 3
Объем оперативных вмешательств на легком в зависимости от клиничко-анатомической формы

Объем операций	Центральный рак	Периферический рак	Всего
Лобэктомия	95 (27,8%)	386 (80,1%)	481 (58,4%)
Билобэктомия	27 (7,9%)	45 (9,3%)	72 (8,7%)
Пневмонэктомия	220 (64,3%)	51 (10,6%)	271 (32,9%)

узлов по классификации T. Naruke) [8];

Таблица 4
Объем оперативного вмешательства в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Пневмонэктомия	Билобэктомия	Лобэктомия	Всего
IA	5 (2,7%)	18 (9,6%)	165 (87,7%)	188
IB	78 (29,3%)	29 (10,9%)	159 (59,8%)	266
IIA	6 (17,1%)	2 (5,7%)	27 (77,1%)	35
IIB	51 (42,5%)	10 (8,3%)	59 (49,2%)	120
IIIA	88 (52,1%)	12 (7,1%)	69 (40,8%)	169
IIIB	43 (93,5%)	1 (2,2%)	2 (4,3%)	46
Всего	271	72	481	824

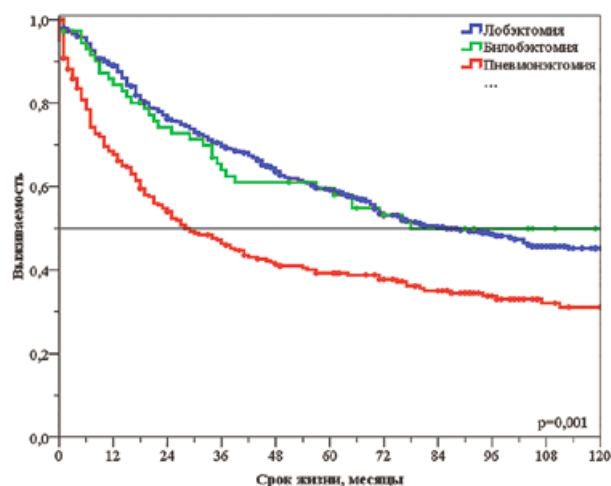


Рисунок 1. Общая выживаемость в зависимости от объема резекции легкого.

4. двухсторонняя (ипси- и контралатеральная) лимфодиссекция.

В нашем исследовании выполнялись первые три варианта лимфодиссекции.

Сравнение проводилось в группах пациентов с одинаковой распространенностью опухоли, соответствующей критериям T, N и M.

При сравнении общей выживаемости последняя была статистически значимо выше после операций с систематической лимфодиссекцией ($p = 0,032$; log rank test), (рис. 2).

Таблица 5
Характер послеоперационных осложнений

Осложнения	Число наблюдений
«Хирургические»	
Несостоятельность шва бронха	36 (4,4%)
Послеоперационные кровотечения	11 (1,3%)
Свернувшийся гемоторакс	5 (0,6%)
Эмпиема плевры без НШБ	14 (1,7%)
Перегиб главного бронха с ателектазом оставшейся части легкого	2 (0,2%)
Длительное воздухоотечение	1 (0,1%)
Нагноение послеоперационной раны	13 (1,6%)
Всего «хирургических»	82
Всего «терапевтических»	84
Всего больных с «терапевтическими» осложнениями	67 (8,1%)
Всего осложнений	166
Всего оперированы:	824
— с осложнениями	136 (16,5%)
— без осложнений	688 (83,5%)

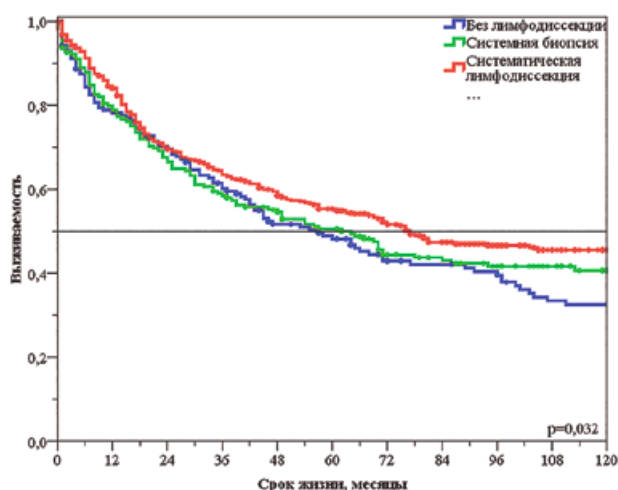


Рисунок 2. Общая выживаемость в зависимости от объема лимфодиссекции.

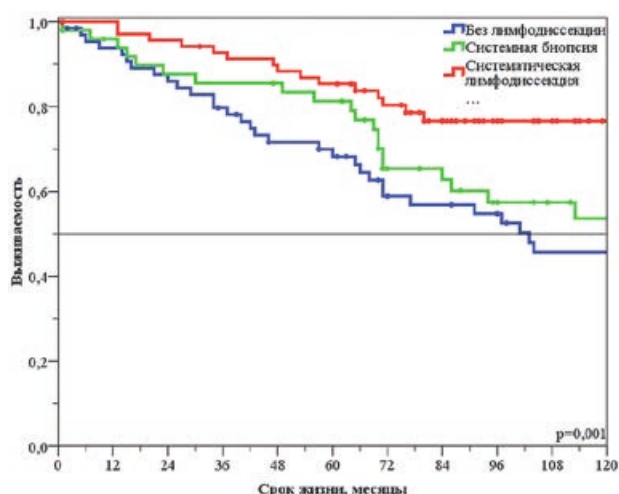


Рисунок 3. Общая выживаемость на стадии IA в зависимости от объема лимфодиссекции.

Трехлетняя общая кумулятивная выживаемость после операций с систематической лимфодиссекцией составила 64,3 %, пятилетняя — 55,2 %, а десятилетняя — 45,5 %.

После выполнения системной биопсии трехлетняя выживаемость составила 59,0 %, пятилетняя — 50,4 %, десятилетняя — 40,5 %. Общая выживаемость без выполнения лимфодиссекции была самой плохой: трехлетняя — 61,3 %, пятилетняя — 48,8 %, десятилетняя — 32,5 %. Медиана выживаемости после операций с систематической лимфодиссекцией была 77 месяцев, тогда как медиана выживаемости при системной биопсии составила 62 месяца, а при отсутствии таковой — 57 месяцев.

Даже при IA стадии общая выживаемость была статистически значимо выше при выполнении систематической лимфодиссекции ($p = 0,001$; log rank test) (пятилетняя — 85,3 %, десятилетняя — 76,6 %) (рис. 3). Медиана выживаемости не была достигнута. При системной биопсии (81,2 и 53,6 %) и без лимфодиссекции (70,0 и 45,7 %) медиана выживаемости составила 196 и 103 месяца соответственно.

Выживаемость на стадии IB также была выше (пятилетняя — 71,0 %, десятилетняя — 60,6 %) при выполнении систематической лимфодиссекции ($p < 0,001$; log rank test). При системной биопсии (пятилетняя и десятилетняя — 52,3 %), без лимфодиссекции — (пятилетняя — 39,7 %, десятилетняя — 28,6 %). Медиана выживаемости при СЛД составила 158 месяцев, при системной биопсии — 157, без лимфодиссекции — 36 месяцев.

Вероятнее всего, полученные различия в отдаленных результатах при лечении пациентов на стадиях IA и IB обусловлены субклиническими микрометастазами в лимфатических структурах на стороне поражения, которые удаляются при выполнении систематической лимфодиссекции.

Необходимость выполнения систематической лимфодиссекции на стадиях IIA, IIIB, IIIA, IIIB не должна вызывать сомнений.

В табл. 5 представлены послеоперационные осложнения, наблюдавшиеся у оперированных нами больных.

Различные осложнения зарегистрированы у 136 (16,5 %) пациентов. Общее число осложнений, нередко сочетанных, составило 166. Из них 49,4 % были «хирургическими» и 50,6 % — «терапевтическими».

У 36 (4,4 %) пациентов послеоперационный период осложнился развитием несостоятельности швов бронха. После пневмонэктомии — 30 (11,1 %), не различаясь статистически от объема лимфодиссекции. После лоб- и билобэктомии данное осложнение встретилось реже — у 6 (1,1 %) больных. Все наши пациенты, у которых произошла НШБ, были мужчинами. Зависимости от возраста, объема лимфодиссекции, гистологического строения опухоли, стадии заболевания, централизации нами не было выявлено.

Среди торакальных хирургов нет единого мнения о преимуществе механического или ручного способа обработки бронха [1, 4, 6, 7, 9].

Sonobe M. et al. изучили зависимость развития бронхоплеврального свища у 557 пациентов. Всего выявлены десять случаев несостоятельности швов бронха (1,8 %). Соотношение развития бронхоплеврального свища у пациентов с ручным швом, аппаратным швом, дополнительными швами на дистальном крае механического шва или дополнительными швами проксимальнее механического шва составило 1,8; 5,0; 1,9 и 1,0 % соответственно. Авторы сделали вывод о надежности механического шва с дополнительными швами [9].

Asamura H. et al. также изучили частоту развития бронхоплеврального свища в зависимости от способа закрытия бронха. Из 533 пациентов у 50 был использован ручной способ закрытия бронха, у 483 — механический. Бронхоплевральный свищ развился у семерых пациентов (1,3%). Все несостоятельности произошли после использования механических способов закрытия [7].

В РОНЦ имени Н. Н. Блохина не отдают предпочтение какому-то одному методу закрытия бронха, считая основным фактором возникновения недостаточности шва бронха технику его выполнения [4].

Применение ручной методики обработки бронха в клинике МНИОИ имени П. А. Герцена при пневмонэктомии и резекции легкого привело к значительному снижению частоты развития бронхоплевральных свищей (с 7,9 до 2,1%) [6].

В нашем исследовании при использовании ручных способов закрытия бронха (103) произошла одна несостоятельность (1,0%). При использовании способов А. И. Пирогова, И. С. Колесникова и Ф. И. Горелова (108) выявлены две несостоятельности (1,9%). Использование способа закрытия бронха механическими аппаратами УО — 40 и TLN — 30 как с дополнительными швами, так и без них (583) принесло наибольшее количество осложнений — 33 (5,7%). Очевидно, что наиболее безопасными методами закрытия бронха являются ручные и механические с использованием аппаратов УБ. Использование аппаратов с продольным расположением танталовых скобок в кассете статистически значимо увеличивает количество несостоятельств ($p < 0,05$). Обусловлено это ухудшением кровоснабжения бронха и, соответственно, плохой трофикой заживления раны бронха. Во всех случаях для улучшения трофики линии швов мы считаем целесообразным плевризовать швы бронха различными способами.

Кровотечение также чаще встретилось после пневмонэктомии — 2,2% (у 6 из 271), чем после резекции легкого — 0,9% (у 5 из 553). Всем больным были выполнены экстренные реторакотомии.

Эмпиема плевры без НШБ развилась у 14 (1,7%) больных. Возникновение ее, вероятнее всего, было обусловлено интраоперационным инфицированием либо проникновением патогенной микрофлоры через шов. Эмпиема также чаще сопровождала пациентов, перенесших пневмонэктомию — 4,4% (у 12 из 271), чем резекцию легкого — 0,4% (у 2 из 553). Влияния объема лимфодиссекции, способа обработки бронха на развитие эмпиемы выявлено не было.

«Терапевтические» осложнения представлены в основном острой дыхательной недостаточностью (21), пневмонией (20) и различными сердечно-сосудистыми нарушениями (29). Это закономерно, учитывая исходные сопутствующие заболевания и функциональные показатели большинства оперированных. Больных с терапевтическими осложнениями было меньше — 67 (8,1%), но они чаще приводили к летальным исходам.

Объем хирургического вмешательства и тяжесть послеоперационных осложнений определяют послеоперационную летальность. Из 824 оперированных больных 29 (3,5%) умерли от осложнений в послеоперационном периоде. Более половины — 19 (65,5%) умерли от «терапевтических» осложнений. Из «хирургических» осложнений фатальными были несостоятельность швов бронха и послеоперационные кровотечения. Следует отметить, что после пневмонэкто-

мии более половины (57,1%), а после резекции легкого подавляющая часть (87,5%) умерли от «терапевтических» осложнений. По отношению ко всем указанным операциям летальность от хирургических осложнений при этих операциях составила 3,3 и 0,2% соответственно.

Летальность зависела от объема хирургического вмешательства. При лобэктомиях и билобэктомиях она была низкой — 1,4%. Самая высокая летальность была после пневмонэктомии — 7,7%. Она была обусловлена развитием послеоперационных осложнений: кровотечения, несостоятельности швов бронха, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда и других.

Выводы

1. Хирургия занимает центральное место при лечении местного и местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого. При раке легкого радикальным объемом вмешательства на легочной ткани являются лобэктомия, билобэктомия и пневмонэктомия.
2. Основным фактором, определяющим прогноз радикального хирургического лечения при заболевании немелкоклеточным раком легкого, является степень распространенности онкопроцесса. Первое место при этом принадлежит метастатическому поражению региональных лимфоузлов.
3. Предпочтение необходимо отдавать органосохраняющим операциям. Отмечено статистически значимое увеличение выживаемости при выполнении резекции легкого в объеме лоб- и билобэктомии по сравнению с таковыми показателями после пневмонэктомии. Также объем вмешательства на легком значительно влияет на качество жизни.
4. Радикальная операция при любой стадии рака легкого должна быть выполнена с обязательной систематической лимфодиссекцией. Данный объем оперативного лечения позволяет повысить радикализм, оценить внутригрудную распространенность опухоли и статистически значимо улучшить результаты лечения.
5. Наиболее безопасными методами закрытия бронха являются ручные и механические с использованием аппаратов УБ. Во всех случаях целесообразно плевризовать швы бронха различными способами.

Список литературы

1. Аксарин А. А., Тер-Ованесов М. Д. Несостоятельность швов культи бронха в хирургии рака легкого. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2014. — 9. — С. 33–36.
2. Голдстру П. Систематическая лимфодиссекция — «золотой» стандарт оценки состояния внутригрудных лимфоузлов? // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2004. — 4. — С. 56–59.
3. Давыдов М. И., Ганцев Ш. Х. Атлас по онкологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — С. 181.
4. Полоцкий Б. Е. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого. // Автореферат дис. ... доктора медицинских наук. Москва, 1995. — 52 с.
5. Состояние онкологической помощи населению Ханты-Мансийского автономного округа в 2015 году. Ханты-Мансийск. 2016. — С. 92.
6. Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. Рак легкого: руководство, атлас. — ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 484.
7. Asamura H., Kondo H., Tsuchiya R. Management of the bronchial stump in pulmonary resections: a review of 533 consecutive recent bronchial closures *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*, 2000, 17 (2), Pp. 106–110.
8. Naruke T., Suemasu K., Goya T., Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastases in resected lung cancer. — *J. Thorac-Cardiovasc. Surg.* — 1978, 76, Pp. 833–839.
9. Sonobe M., Nakagawa M., Ichinose M. et al. Analysis of risk factors in bronchopleural fistula after pulmonary resection for primary lung cancer. *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*, 2000, 18 (3), Pp. 519–523.





Н.И. Рожкова

Состояние рентгенорадиологической службы в России

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

Часть 2

*Продолжение. Часть 1 читайте в предыдущем номере,
«Медицинский алфавит № 16/2017, Диагностика и онкотерапия, том № 2»*

Лучевая терапия

Это одно из самых востребованных направлений рентгенорадиологии и онкологии. Вместе с тем в России потребность в лучевой терапии реализуется лишь на 60 %. Из 257,5 тыс. пациентов в год она проводится чуть более 150 тыс. пациентов. При этом экономическая целесообразность лучевой терапии не вызывает сомнений. Несмотря на заметный рост стоимости радиотерапевтических аппаратов, лучевая терапия остается наиболее дешевым методом лечения онкологических больных. По подсчетам зарубежных коллег, при относительной стоимости современной терапии одного больного, равной единице, стоимость лекарственного лечения составляет 2,27, хирургического лечения — 0,87, а лучевого — 0,51.

До недавнего времени в РФ имелись 140 радиологических отделений, которые были на 90 % оснащены морально и физически устаревшим оборудованием.

До 75 % отделений лучевой терапии имели нулевой уровень оснащения, не отвечающий даже минимально допустимым требованиям, 20 % отделений имели первый уровень оснащения, отвечающий этим требованиям, и лишь 5 % имеют второй или третий уровни оснащения, обеспечивающие разную степень конформности облучения. Четвертого и пятого уровней оснащения в российских клиниках нет. При этом лучевой терапии подвергаются лишь 30 % онкологических больных, в то время как в развитых странах этот показатель составляет 70 %. Ни в одной из клиник не реализуется программа гарантии качества лучевого лечения.

Модернизация осуществлялась хаотично и некомпетентно. Вкладываемые средства не приносили ожидаемого результата. Производство и разработка отечественного радиотерапевтического оборудования практически отсутствовали.

Обеспеченность современными аппаратами для ЛТ в настоящее время недостаточна. Если в США обеспеченность современными аппаратами для лучевой терапии составляет 13 на 1 млн, а общее число аппаратов превышает сегодня 4,5 тыс., то основу облучательного парка России до сих пор составляют 174 гамма-терапевтических аппарата, из которых половина выпущены 10–20 лет назад, а число линейных ускорителей на всю Россию составляет около 140, то есть один на 1 млн населения. И это не единственная проблема современной

радиотерапии в России. Помимо недостатка современного оборудования, в настоящее время отсутствуют квоты на лечение онкологического больного, плохое сервисное обслуживание, а также проблемы с подготовкой кадров.

Вместе с тем настоящее время характеризуется переходом в реальную плоскость необходимости создания собственных инновационных образцов оборудования для лучевой терапии, выхода на новый более высокий качественный уровень. И к этому есть предпосылки. Имеющиеся разработки позволяют обеспечить необходимое импортозамещение. Это и клинические испытания комплекса для протонно-лучевой терапии, и испытание нового оборудования для нейтронной (нейтронзахватной) терапии, создание ускорительного комплекса для фотонной терапии и другие новые разработки. Совершенствование технических средств, создание новых облучательных аппаратов стало сегодня основным направлением физико-технического развития современной лучевой терапии.

Протонная лучевая терапия — наиболее динамично развивающийся метод радиационной онкологии. Число протонных центров в США в ближайшее время достигнет сорока. В России в г. Протвино создан оригинальный комплекс для протонной лучевой терапии, клинические испытания которого начинаются в ближайшее время. Все элементы комплекса, включая систему планирования протонной лучевой терапии, разработаны отечественными специалистами. Несмотря на узкую специализацию этого комплекса, он может оказаться тем недостающим звеном, которое обеспечит проведение прецизионной лучевой терапии при наиболее тяжело протекающих злокачественных новообразованиях — опухолях головы и шеи.

К важнейшим отечественным разработкам можно отнести и новую попытку клинической реализации потенциала нейтронной и нейтронзахватной терапии радиорезистентных опухолей. Создание новых генераторов для дистанционной нейтронной терапии находится в настоящее время в фазе предклинических испытаний, и проект планируется реализовать в МРНЦ имени А. Ф. Цыба в 2015–2017 годах. К настоящему времени создан прототип терапевтической установки, на котором проведены доклинические исследования, продемонстрировавшие возможность качественного формирования нейтронных пучков и, соответственно, достижения радиотерапевтического выигрыша, присущего этому типу излучения.

ВНИИА создал генератор нейтронов для внутриполосной брахитерапии. Представленный образец готов к доклиническим испытаниям.

Одним из важнейших воплощений российской физической и инженерной мысли можно назвать создание высокоэнергетического ускорительного комплекса для фотонной лучевой терапии на основе отечественных инновационных разработок. Создание подобного комплекса «под ключ» на основе отечественных инновационных разработок, включающего весь необходимый набор устройств для дозиметрии, планирования облучения, его верификации, а также программу непрерывной сервисной поддержки, является одной из самых насущных потребностей отечественной радиотерапевтической службы. Потребность в подобных комплексах — не менее 200 на страну. По инициативе Росатома и НМИРЦ МЗ РФ создана рабочая группа для доработки и практического воплощения данного проекта

Создание установки для терапии сверхинтенсивными фотонными пучками с мощностью дозы до 300 мегагрей в секунду является уникальной разработкой российских физиков. Прототип такой установки проходит в настоящее время доклинические испытания, а результаты культуральных исследований и экспериментов на животных-опухоленосителях говорят о высокой потенциальной эффективности подобных пучков. Несмотря на значительные сложности коллимации пучков сверхвысокой интенсивности, импульсные установки подобного типа, не имеющие зарубежных аналогов, могут стать основой при создании клинического оборудования нового класса, предназначенного для суперпрецизионного облучения.

Одно из наиболее перспективных направлений радиационной онкологии на сегодня — ионная терапия. На сегодняшний день в мире работают семь медицинских центров ионной лучевой терапии и большинство из них — в Японии. Специалистами из Чита, Хьюго накоплен значительный клинический опыт, свидетельствующий о высокой прецизионности и относительной биологической эффективности.

В России также разработка комплекса терапии ионами углерода, созданная в ЗАО «ПРОТОМ», вышла за пределы теоретических обсуждений, и в настоящее время ускоритель ионов углеродов находится в стадии изготовления и монтажа с запуском в 2016 году на базе в г. Протвино.

Параллельно проводятся исследования на пучке ионов углерода Института физики высоких энергий. К настоящему времени уже выполнены детальные расчеты действующего спектра излучения (GEANT4, SRIM2013), прецизионные измерения пика Брэгга и проведена оценка биологической эффективности углеродного пучка на нормальных и опухолевых клетках *in vitro*, крысах-опухоленосителях *in vivo*.

Не только создание новых аппаратов для лучевой терапии, но и разработка новых технологий лучевой терапии на основе инновационных молекулярно-биологических, молекулярно-генетических и радиобиологических исследований является сегодня основой инноваций в радиационной онкологии. Среди них две технологии, активно изучаемые в настоящее время в России. Это разработка

новых направлений в лучевой терапии на базе технологии контроля стволовых опухолевых клеток *in situ* и создание алгоритмов индивидуализации радиотерапевтических программ с помощью набора морфологических, молекулярно-биологических и генетических предикторов радиочувствительности.

Клинико-экспериментальные исследования опухолевых стволовых клеток (ОСК), проведенные в лаборатории НМИРЦ, продемонстрировали высокую резистентность ОСК к ряду традиционных противоопухолевых препаратов и редкоизирующему излучению (по сравнению с основной массой нестволовых клеток). В настоящее время проверяется гипотеза о том, что именно эта фракция стволовых клеток определяет эффективность лечения онкологических больных. Установлено повышение доли ОСК в биопсийном материале большинства больных раком верхних дыхательных путей на начальных этапах химиолучевой терапии. На индивидуальном уровне степень регрессии опухоли коррелировала с реакцией ОСК на комбинированное радиационное воздействие в суммарной очаговой дозе 10 Гр.

Перспективные направления дальнейших исследований включают выяснение молекулярных особенностей ОСК и разработку на этой основе средств и способов их эффективной элиминации, включая использование плотно ионизирующих излучений и наноконтейнеров для доставки лекарственных препаратов.

Таким образом, создание отечественных инновационных образцов оборудования для лучевой терапии — важнейшее экономически выгодное условие развития отечественной высокотехнологичной медицины — импульсной фотонной терапии со сверхвысокой мощностью дозы, нейтронной / НЗ-терапии, протонной терапии, разработка новых направлений в лучевой терапии на базе технологии контроля стволовых опухолевых клеток *in situ*. Создание алгоритмов индивидуализации радиотерапевтических программ с помощью набора морфологических, молекулярно-биологических и генетических предикторов радиочувствительности.

Предложения по развитию лучевой терапии

1. Разработка национальных стандартов проведения радиодиагностических исследований и лечения источниками ионизирующего излучения. Создан и утвержден неполный перечень стандартизованных методик диагностики и лечения, реестр рекомендованных методик. Необходимы доработка (примерно 40% исследований) и расходы на опубликование.
2. Разработка критериев классности подразделений ядерной медицины и лучевой терапии в РФ с учетом конкретных потребностей прикрепленных к ним лечебных подразделений, существующего в подразделениях парка аппаратуры и квалификации персонала формирование на этой основе постоянно обновляющегося регистра подразделений ядерной медицины. Предполагается выделить следующие виды (классы) лабораторий:
 - высокого уровня оснащения, входящая в состав центра ядерной медицины (по РФ 15 центров). Для ее функционирования необходимы три двухдетекторных (один с КТ-совмещением) и два одноклеточных гамма-

томографа, оснащенных для работы со всеми видами диагностических активностей. В составе подразделения предусматривается ПЭТ-центр с циклотроном не менее чем на 18 МэВ и тремя ПЭТ-КТ-сканерами;

- среднего уровня оснащения для функционирования областных онкологических диспансеров. Оснащение — два двухдетекторных (один с КТ-совмещением) и один одноклеточный томограф. Предусматривается лечение больных с метастатическим поражением скелета открытыми источниками ионизирующего излучения в режиме стационара одного дня. Вариантом оснащения является лаборатория, предназначенная для крупных профильных научно-исследовательских учреждений, — один двухдетекторный и один одноклеточный томограф;
- лаборатория с базовым уровнем оснащения — один одноклеточный томограф. Имеет право на существование как исключение лишь в случаях значительной удаленности лечебного учреждения от лаборатории среднего уровня или наличия контингента с ограниченными возможностями передвижения. Существующие ныне при многих городских больницах мелкие лаборатории не должны поддерживаться программами переоснащения и выводиться из строя по мере выхода из строя оборудования.

Обеспечение населения крупных городов ядерно-медицинской помощью должно осуществляться путем заключения договоров между территориальными лечебно-профилактическими учреждениями и учреждениями, имеющими лаборатории среднего уровня оснащения на договорной основе. Средства на оплату такой работы возможно привлечь, отказавшись от финансирования (весьма значительного) мелких лабораторий, работающих на 15–20 % проектной загрузки.

3. Разработка нормативов технического оснащения радиодиагностических и радиотерапевтических подразделений с учетом их классности и специализации; формирование программы адресного пере- и дооснащения лабораторий радионуклидной диагностики и отделений радионуклидной терапии. Создание типовых проектов радиодиагностических и радиотерапевтических подразделений.

89 отделений лучевой терапии (областных онкологических диспансеров и семь профильных научно-исследовательских институтов) должны выйти на второй и третий уровни оснащения, характеризующиеся наличием медицинских ускорителей и вспомогательного оборудования. Четвертый уровень, обеспечиваемый «радиационными ножами», и пятый уровень, обеспечиваемый адронной терапией, должны иметь 15 центров высоких ядерно-медицинских технологий.

4. Разработка и производство отечественной радиодиагностической и радиотерапевтической аппаратуры с учетом специализации и мощности лечебных учреждений на первом этапе путем промышленной сборки зарекомендовавших себя с лучшей стороны зарубежных аналогов. С учетом вышеизложенного, не-

обходимо в течение трех лет планомерно заменить и вновь установить 124 ОЭКТ-КТ-совмещенных томографа, 154 двухдетекторных и 144 одноклеточных гамма-томографов различных комплектаций (в зависимости от классности лаборатории).

5. Создание централизованной системы медико-физической поддержки радиодиагностических и радиотерапевтических подразделений.
6. Создание нормативов продолжительности и трудозатратности при проведении радиодиагностических и радиотерапевтических процедур.
7. Разработка нормативов рационального использования радиофармпрепаратов в диагностических и лечебных целях. Создание системы постоянного удаленного контроля качества радиодиагностической и радиотерапевтической аппаратуры и проводимых исследований на основе технологий телемедицины.
8. Создание единого консультативного центра для врачей-радиологов Российской Федерации на основе технологий телемедицины. Создание специализированного сайта для врачей-радиологов, инженерного и среднего медицинского персонала с целью оперативного информирования о вновь утвержденных нормативных документах, стандартизованных методиках диагностики и лечения, текущих возможностях профессиональной переподготовки.
9. Создание системы специализированного диспансерного наблюдения и лечения персонала, подвергающегося радиационному воздействию при работе с открытыми источниками ионизирующего излучения. С этой целью могут быть использованы мощности республиканского противолучевого диспансера, организованного на базе РНЦРР.
10. Создание нормативной базы, регламентирующей работу с источниками ионизирующего излучения, гарантирующей безопасность пациентов, а также окружающей среды, с одной стороны, и права сотрудников радионуклидных лабораторий, с другой.
11. Создание на базе ведущих федеральных и региональных медицинских учреждений радиологических комплексов, включающих полный набор радиологических технологий: конформную конвенциональную лучевую, радионуклидную, адронную терапию, радионуклидную диагностику (включая ПЭТ) и диагностическую радиологию. Там же должны быть организованы клинические учебно-научные центры по подготовке кадров (преподавателей, руководителей, врачей-радиологов, медицинских физиков и т. д.).

Основная причина неудач предыдущих проектов связана с нереально короткими сроками их создания (иногда недели) и привлечением к разработке узкоспециализирующихся экспертов, не охватывающих весь спектр проблемы и не несущих ответственности за предоставляемые заключения. В связи с этим создание рабочей группы «Ядерная медицина» в составе секции научного совета «Онкология» Министерства здравоохранения Российской Федерации должно решить проблему возрождения ядерной медицины и лучевой терапии.

Непрерывное образование специалистов в области рентгенодиагностики

Новые тенденции междисциплинарной интеграции радиологических методик с молекулярно-биологическими, нанотехнологиями и биомоделированием привели к необходимости увеличения объема знаний и расширения спектра задач врача-радиолога не только в своей узкой области, но и в изучении возможностей других методов лучевого воздействия, а также в смежных дисциплинах. Это диктует необходимость ускорить реконструкцию системы подготовки кадров в виде непрерывного динамичного накопительного обучения с удлинением, с одной стороны, продолжительности обучения, с другой, — сокращением сроков переаттестации с учетом скорейшего освоения новых технологий.

Высокие темпы развития радиологии как самостоятельного направления медицины, объединенного едиными физическими особенностями лучевого воздействия на организм с лечебной или диагностической целью, связаны с созданием дорогостоящего оборудования, требующего высочайшей квалификации персонала по обеспечению условий его монтажа, грамотной и эффективной эксплуатации при соблюдении высоких требований точности подведения лечебной дозы, гарантии качества лечебно-диагностических исследований, радиационной и экологической безопасности, высококлассного информационно-компьютерного обеспечения.

Специфичность монтажа, технической эксплуатации, ремонта и грамотного сопровождения выполнения лечебной или диагностической технологии требуют наличия высококвалифицированного физико-технического персонала — медицинских физиков (инженеров, дозиметристов, техников). В настоящее время отмечается их шестикратная нехватка (250 человек из необходимых 1500). Недостаточное обеспечение медицинскими физиками приводит к 10-процентной рентабельности использования дорогостоящего оборудования. К примеру, погрешности в подведении дозы при лучевой терапии достигают 30 % вместо допустимых 5 %, что сводит на нет работу врача и отрицательно влияет на качество и продолжительность жизни пациента.

В целях повышения эффективности и рентабельности функционирования радиологической службы целесообразна следующая **система подготовки кадров**. Она включает два этапа: подготовку студентов и последипломное образование.

Подготовка студентов в вузе предусматривает 108 часов занятий: лекций и практических занятий по разделам общей лучевой диагностики и лучевой терапии. Цель обучения: познакомить с основами данного направления медицины и показать современные возможности использования данных технологий в современной клинике. Уровень подготовки зависит от стандартной программы обучения, а также от сроков прохождения курсов повышения квалификации, личностных качеств, грамотности и желания преподавателя донести информацию о современных тенденциях в данной области медицины.

Последипломное образование

1. Первичная базовая профессиональная подготовка (специализация) по программе клинической ординатуры.
2. Профессиональная переподготовка для специалистов-радиологов, прошедших специализацию, но имевших перерыв в работе по специальности пять и более лет.
3. Профессиональная переподготовка для врачей других специальностей, имеющих необходимость в выполнении в рамках своей специальности радиологические технологии и интервенционные исследования (возраст не старше 30 лет).
4. Общее усовершенствование для врачей-радиологов.
5. Тематическое усовершенствование.

Непрерывное медицинское образование (НМО) по кредитной системе

Система непрерывного медицинского образования и профессионального развития рассматривается европейской и российской ассоциациями радиологов как одно из самых важных направлений развития и совершенствования радиологии. Схема НМО уже полностью внедрена и работает в ряде стран — Бельгии, Италии, Ирландии, Франции, Швейцарии, Великобритании, Финляндии, Норвегии, Германии, Дании и Испании. В других странах она только внедряется, и специальный отдел ЕАР — European Accreditation Council for CME (EACCME) — занимается поддержкой ее развития и контролем за деятельностью соответствующих национальных структур. В каждой стране существует структура, входящая в систему постдипломного образования, которая является аналогом ЕАССМЕ и занимается всем, что касается НМО и сертификации радиологов. Реаккредитация (или сертификация) радиологов во всех странах-членах ЕАР проходит каждые пять лет. За этот срок радиолог должен набрать 500 часов. Из них 250 часов должны быть категории I, а остальные 250 могут быть категории I или II. Один час НМО равен одному часу академической работы (активности).

Российская ассоциация радиологов включена по заданию Минздрава России в «Программу реализации пилотных проектов по внедрению в Российскую Федерацию непрерывного медицинского образования (подготовлено при участии МЗ РФ и Национальной медицинской палаты на заседании рабочих групп № 1 и № 3 от 05 июня 2013 года)». Работа осуществляется по самым разным направлениям — создан экспертный совет оценки качества образовательных материалов по рентгенодиагностике. Идет большая работа по подготовке электронных модулей, издания клинических рекомендаций, пособий для врачей, справочных руководств. Проводятся выездные сертификационные циклы, школы тематического усовершенствования, обучение на рабочих местах, осуществляется отработка организационных основ выдачи кредитов на конгрессах и конференциях.

Таким образом, заслушав и обсудив материалы съезда, его участники констатируют, что диагностическая, лечебная и интервенционная радиология поступательно развивается в соответствии с бурным техническим про-

грессом, который значительно расширил спектр возможностей рентгенодиагностики за счет новых технологий, использующих ионизирующее и неионизирующее излучение. Вместе с тем необходимо признать, что темпы внедрения новейших технологий по ряду направлений отстают из-за недостаточной технической оснащенности ЛПУ регионов России, неосведомленности врачей о новых технологиях, медленного внедрения информационных систем. Существующая организационная структура и форма деятельности службы, отсутствие головного учреждения по проблеме, которое способствовало бы выработке единого концептуального подхода к решению основополагающих задач, тормозят внедрение новых технологий и не позволяют полностью реализовать возможности рентгенодиагностики для позитивных изменений структуры заболеваемости, увеличения продолжительности жизни населения, а также не стимулирует врачей к приобретению новых знаний. Вместе с тем активная работа по созданию системы непрерывного образования законодательно приведет к необходимости врачам повышать свою квалификацию, что, в свою очередь, даст возможность более рационально и экономично использовать существующий парк оборудования и связанные с ним новейшие технологии.

Для более активного развития отдельных направлений рентгенодиагностики созданы многочисленные профессиональные сообщества. Вместе с тем, несмотря на множество различий в методологических подходах, в особенностях визуализации изображения, в техническом сопровождении разных направлений, остаются единые принципиальные подходы к решению проблем радиационной безопасности, требованиям к проектированию, к гарантиям качества, к обучению специалистов. Это требует выработки единой стратегии развития службы, которой и занимается Российская ассоциация радиологов.

Среди первоочередных задач РАР следует выделить проблемы, требующие решения

- Совершенствование организационной структуры РАР в соответствии с изменениями административного регламента Минюста и ряда положений Гражданского кодекса об объединениях и разделу «Собрания» с учетом особенностей форм деятельности общества, направленных на осуществление независимого анализа и квалифицированной экспертизы основных стратегических направлений научной и практической деятельности рентгенодиагностической службы, включающих совершенствование организационной структуры, подготовку кадров, работу с молодыми учеными и практическими врачами, долговременное планирование материально-технического обеспечения, решение сервисных проблем, а также разработку и экспертизу целевых программ внедрения новых технологий.
- Оптимизация деятельности РАР на основе положений нового устава, усиления мотивации членства в РАР, повышение роли ассоциативных членов РАР, укрепления связи с региональными отделениями.

- Создание головного учреждения по рентгенодиагностике на базе ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ для решения вопросов анализа состояния службы, разработки долгосрочной концепции развития службы, ее технического перевооружения и кадрового обеспечения, стратегии инвестиций, законодательного обеспечения инновационного развития отрасли, ее научного потенциала, улучшения и унификации правовой базы в области обращения медицинских изделий и технологий рентгенодиагностического профиля.
- Создание нормативной базы, регламентирующей деятельность многочисленных новых направлений лучевой диагностики с учетом особенностей эксплуатации современного цифрового оборудования с другими требованиями к организации работы, к нагрузке врача с учетом увеличения числа исследований
- Содействие медико-технической разработке нового отечественного парка оснащения радиологической службы. Продолжение модернизации парка оборудования.
- Содействие развитию и внедрению информационных технологий, ВКС (видеоконференцсвязи).
- Содействие реструктуризации существующей системы подготовки кадров с формированием новой динамичной системы непрерывного образования, подготовки и экспертизы образовательных документов, организации школ в рамках форумов, конгрессов и научно-практических конференций
- Содействие повышению уровня практикующих врачей по рентгенодиагностическим специальностям, подготовке молодых научных и педагогических кадров, ознакомление их с новейшими достижениями науки и практики в данной области путем привлечения к участию в конгрессах, научно-практических конференциях, междисциплинарных школах, в мастер-классах по обмену опытом, знакомством с последними нормативными документами.
- Способствовать созданию условий улучшения управляемости отрасли с усилением мотивации и повышением оплаты труда медицинского персонала за внедрение современных технологий, нередко выходящих за рамки основной специальности.
- С учетом расширения демократических свобод и юридических прав пациента ассоциация должна стать эффективным инструментом по защите прав и интересов профильных специалистов, оказанию социальной помощи медицинским работникам.
- Сотрудничая с государственными структурами, способствовать разработке отраслевых программ и оказывать поддержку общественной политике, направленной на эффективное использование экономических ресурсов отрасли, а также для решения законодательных процедур.

*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



Влияние опухоли щитовидной железы на расположение соседних анатомических структур

Б. М. Уртаев, д.м.н., зав. кафедрой клинической трансфизиологии¹

С. Е. Польшанная, студентка VI курса лечебного факультета¹

М. Д. Тер-Ованесов, д.м.н., зав. кафедрой онкологии и гематологии²

М. Ю. Кукош, к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии²

О. Н. Тотоева, к.м.н., доцент, зав. кафедрой анатомии человека с топографической анатомией и оперативной хирургией³

А. Э. Цибирова, ассистент кафедры анатомии человека с топографической анатомией и оперативной хирургией³

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

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

³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ

Influence of thyroid gland tumour on position of adjacent anatomical structures

B. M. Urtaev, S. E. Polyvyanaya, M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, O. N. Totoeva, A. E. Tsihirova

Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, Moscow; People's Friendship University of Russia, Moscow; North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz; Russia

Резюме

В качестве постоянных ориентиров при интраоперационной визуализации возвратного гортанного нерва рекомендуется использовать трахео-пищеводные борозды и нижний край перстневидного хряща с учетом того, что после выведения боковой доли щитовидной железы в рану дистальный отрезок нерва смещается латерально и кпереди, ложась на боковую поверхность трахеи. Расположение грудного лимфатического протока весьма вариабельно. Околощитовидные железы, находящиеся на одном горизонтальном уровне, имеют идентичную форму и располагаются на одинаковом удалении от срединной линии долей щитовидной железы. Однако эти анатомические структуры могут смещаться или плохо дифференцироваться при раке щитовидной железы, что способствует увеличению числа послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: грудной лимфатический проток, возвратный гортанный нерв, парашитовидные железы, щитовидная железа, рак щитовидной железы.

Summary

As permanent reference points for intraoperative visualization of the recurrent laryngeal nerve, it is recommended to use tracheo-esophageal furrows and the lower edge of the cricoid cartilage, taking into account the fact that after excision of the lateral lobe of the thyroid gland into the wound, the distal segment of the nerve is displaced laterally and anteriorly, lying on the lateral surface of the trachea. The location of the lymphatic duct is very variable. The parathyroid glands located on the same horizontal level, have the same shape and are located at the same distance from the median line of the thyroid gland. However, these anatomical structures may change or poorly differentiate with the growth of the thyroid tumor, which contributes to an increase in the number of postoperative complications.

Key words: thoracic lymphatic duct, recurrent laryngeal nerve, parathyroid glands, thyroid gland, thyroid tumors.

Актуальность проблемы

Осложнения после оперативных вмешательств на щитовидной железе (ЩЖ) встречаются в 2–15 % случаев. Чаще всего эти осложнения связаны с повреждением возвратных гортанных нервов (0,3–13,5 %) и околощитовидных желез (3,5–34,2 %), а при расширении объема операции возникают и более специфические осложнения — пересечение пищевода или повреждение грудного лимфатического протока, что обусловлено исключительной вариабельностью топографии данной анатомической структуры [1, 3, 4, 7].

В литературе имеются противоречивые данные о топографии шей-

ной части возвратных гортанных нервов. К тому же многообразие уже описанных особенностей синтопии органов и тканей передней области шеи полностью не исчерпывает вариантов, с которыми может столкнуться хирург при операции на увеличенной и деформированной патологическим процессом ЩЖ [1, 2, 5, 7].

В литературе описан так называемый «невозвращающийся» гортанный нерв, который отходит от блуждающего нерва в области шеи на уровне перстневидного хряща и впадает в гортань без огибания аорты или подключичной артерии. Он встречается чаще справа (0,5–1,0 %) и сочетается с аномальным началом

правой подключичной артерии, отходящей от нисходящей части дуги аорты и проходящей позади трахеи и пищевода [2, 5].

Повреждение терминального отдела грудного лимфатического протока, как и всякое другое осложнение, находится в прямой зависимости от тяжести и объема вмешательства, а также от методики и техники операции. Можно утверждать, что колебания частоты повреждений от 0,1 до 5,0 % связаны с недостаточно детальным учетом всех факторов [5, 6].

При опухолевой деформации ЩЖ анатомические структуры могут смещаться или плохо дифференцироваться, что увеличивает число послеопера-

ционных осложнений. При повторных операциях число осложнений возрастает в 10 раз и более [1, 3, 7].

Топографическая анатомия щитовидной железы

Для изучения анатомических особенностей у здоровых людей и при раке ЩЖ материал был разделен на две группы: первая группа — 38 трупов с неизменной ЩЖ. Вторая группа — 37 трупов с новообразованием ЩЖ.

В первой группе исследованы анатомические структуры, смежные с ЩЖ с обеих сторон (76 исследований), во второй группе опухоль локализовалась в правой доле у 17, в левой — у 20 (37 исследований). Опухоли до 3 см имелись в 23 случаях, от 3 до 5 см — в девяти, более 5 см — в пяти случаях. В семи случаях в строении ЩЖ обнаружена пирамидальная доля. В 30 случаях имелся папиллярный рак, у пяти — фолликулярный, и у двух — медулярный. В первой группе женщин и мужчин было 19, во второй — 22 и 15 соответственно. Возраст умерших находился в пределах от 55 до 86 лет и в среднем составил $77,50 \pm 1,12$ года.

Положение ЩЖ по отношению к гортани и трахее имело гендерную вариабельность. Так, у трупов мужского пола верхние полюса боковых долей ЩЖ достигали середины щитовидного хряща в 11 наблюдениях (57,9%). У трупов женского пола верхние полюса боковых долей ЩЖ располагались на данном уровне только в четырех случаях (21,1%). В то же время у них нижние полюса боковых долей ЩЖ в 63,2% наблюдений (12 случаев) располагались на уровне шестого кольцевого хряща трахеи. У мужчин данная локализация имела место в семи (36,8%) наблюдениях.

Перешеек ЩЖ у мужчин в 80% наблюдений покрывал перстневидный хрящ гортани. В остальных случаях он располагался на передней поверхности трахеи. Перешеек ЩЖ у женщин покрывал перстневидный хрящ в 26,3% случаев, и только в одном случае (у женщины 29 лет) перешеек находился на передней поверхности трахеи между вторым и четвертым хрящевыми кольцами.

Часть фиксирующих заднюю поверхность ЩЖ к гортани и трахее соединительнотканых пластинок соответствовала контурам доли. В этих местах обнаруживалось сливание листков собственной капсулы и фасциального влагалища органа. При этом фасциальное влагалище сначала плотно прилегал к боковой поверхности хрящей гортани на протяжении 2,0–4,5 мм, а только затем, несколько отходя от последних, сливалось с собственной капсулой железы. Таким образом, на внутренней поверхности доли образовывалась фиксирующая площадка, на протяжении которой листки капсулы плотно срастались друг с другом. Остальная часть фиксирующих структур внутренней поверхности прикреплялась к гортани и трахее посредством плотных соединительнотканых тяжей и пластинок. Их ход соответствовал границам мышц гортани и краям хрящей трахеи.

На всем протяжении контакта ЩЖ с наружной поверхностью гортани и трахеи органы были разделены слоем рыхлой соединительной ткани. Толщина рыхлой клетчатки между внутренними поверхностями железы и хрящами гортани имела тенденцию к увеличению по мере приближения к верхним полюсам правой и левой боковых долей.

Толщина рыхлой клетчатки на уровне перстневидного хряща составляла в среднем $2,11 \pm 0,02$ мм; на уровне основания щитовидного хряща толщина рыхлой клетчатки составляла $4,05 \pm 0,11$ мм. В промежутке между верхними полюсами правой и левой боковых долей и щитовидным хрящем гортани толщина рыхлой клетчатки составляла в среднем $5,98 \pm 0,14$ мм.

При наличии рака до 1 см в диаметре в одной из долей ЩЖ картина была аналогичной. При опухоли до 3 см в диаметре отмечалось резкое сокращение толщины клетчатки со стороны поражения. На уровне перстневидного хряща в таких случаях толщина клетчатки составляла в среднем $1,04 \pm 0,01$ мм, на уровне основания щитовидного хряща — $2,43 \pm 0,18$ мм, а в промежутке между верхними полюсами правой и левой боковых долей ЩЖ и щитовидным

хрящом гортани толщина рыхлой клетчатки составляла в среднем $4,67 \pm 0,16$ мм.

В пожилом и старческом возрасте наблюдалось уменьшение толщины клетчатки между ЩЖ и гортанью с трахеей. Толщина соединительнотканых пластинок была меньше в области верхнего полюса (границей являлся нижний край перстневидного хряща), где они были гораздо «нежнее» и легче разделялись. Внутренняя яремная вена была удалена от ЩЖ справа и слева в среднем на $3,3 \pm 0,65$ и $3,14 \pm 0,61$ мм. Общая сонная артерия располагалась справа на удалении $2,21 \pm 0,49$ мм, слева на $2,10 \pm 0,45$ мм. Блуждающий нерв отделяло от ЩЖ расстояние в $2,57 \pm 0,42$ мм справа и $2,41 \pm 0,43$ мм слева.

В морфологической части исследования на 16 органокомплексах из 38 в первой группе (42,1%) на задней поверхности железы были обнаружены так называемые ретрощитовидные отростки. В 11 случаях отростки располагались на правой и левой боковых долях, а в пяти наблюдениях парно встречающиеся отростки обнаруживались на одном и том же уровне по отношению к боковым долям железы. При изучении их расположения относительно боковых долей ЩЖ высота последних условно была разделена на верхнюю, среднюю и нижнюю части. Как у мужчин, так и у женщин отростки чаще находились на уровне верхней трети. Высота отростков была больше, чем ширина, а ширина больше толщины. В шести наблюдениях из 11 (54,5%) уровень расположения отростков на противоположных боковых долях ЩЖ отличался на 1/3 их высоты. Вместе с тем, имея четкую границу с железой, эти отростки были ориентированы продольно и тесно связаны с подлежащей тканью органа.

Расположенный на задней поверхности боковых долей ЩЖ в средней трети так называемый бугорок Цукеркандля был обнаружен при неизменной ЩЖ у мужчин в пяти случаях (26,3%), у женщин в трех (15,8%) случаях. Одновременно наличие бугорка Цукеркандля и ретрощитовидных отростков наблюдалось в двух случаях (5,3%). Размеры бугорка Цукеркандля значительно меньше, чем у ретрощитовидных отростков.

В отличие от них, для бугорка характерна хорошая васкуляризация ветвями нижней щитовидной артерии, которые оплетают его. Особенности этих бугорков явилось то, что они находились на уровне средней трети высоты боковых долей, а их размеры были статистически меньше, чем у ретрощитовидных отростков. Таким образом, почти в половине случаев на задней поверхности боковых долей ЩЖ имеются ретрощитовидные отростки, дооперационное обнаружение которых затруднено. Наличие их является дополнительным фактором риска повреждения верхнего и нижнего гортанных нервов.

Изучение топографии верхнего гортанного нерва

Верхний гортанный нерв содержит двигательные волокна для перстнечитовидной мышцы и чувствительные для слизистой оболочки верхнего этажа гортани. Наружная ветвь верхнего гортанного нерва имела вид белесоватого тяжа шириной до 0,8–1,2 мм и располагалась по ходу косых волокон перстнечитовидной мышцы вдоль верхней щитовидной артерии.

На уровне входа в гортань основной сосудисто-нервный пучок располагался кзади и латерально от черпаловидных хрящей на границе с грушевидным карманом. В этой зоне располагались от 3 до 6 артерий мышечного типа (ветви верхней гортанной артерии) и от 1 до 4 нервных стволов (ветви верхнего гортанного нерва), и 2–3 одноименные вены.

При опухоли до 1 см отличий от здоровых тканей практически не было, а при опухоли более 1 см в диаметре в двух случаях (при локализации опухоли в верхней доле ЩЖ) имелось интимное прилегание верхнего гортанного нерва к новообразованию.

Можно считать, что топографо-анатомические особенности верхнего гортанного нерва обусловлены локализацией и размерами тиреоидной ткани, а также характером и распространенностью патологического процесса.

Изучение топографии возвратных гортанных нервов

По данным нашего исследования (113 случаев), данный нерв лежал в трахеопищеводной щели лишь у 56 чело-

век (49,6%) справа и у 65 (57,5%) слева. Кнаружи от трахеи нерв лежал справа в 47 случаях (41,6%) и слева в 42 случаях (37,2%). В девяти случаях (7,9%) справа и в пяти случаях (4,4%) слева нерв располагался спереди и кнаружи от трахеи. По одному случаю справа и слева (0,9%) нерв шел кзади и кнаружи от пищевода. Отметим, что у 49 человек (43,4%) нерв проходил в толще трахеощитовидной связки, что определяет возможность интраоперационной травмы нерва при натяжении связки.

Большое практическое значение имеет вопрос об уровне деления возвратного гортанного нерва. Нами установлено внегортанное его деление на две ветви в 38% случаев. В первом случае ветви нерва охватывали артерию и затем вновь соединялись, и в одном случае нерв дважды обвивал артерию. Варианты взаимоотношений возвратного гортанного нерва и нижней щитовидной артерии говорят о том, что в 30,1% (34 случая) справа и 28,3% (32 случая) слева возвратный гортанный нерв проходит спереди от нижней щитовидной артерии. При выделении шейной части возвратного гортанного нерва в ходе операций традиционно используются целый ряд анатомических ориентиров, идентификация которых затруднена вследствие вариативности топографии, особенно при патологии ЩЖ.

Толщина правого возвратного нерва составила в среднем $0,18 \pm 0,02$ см ($0,14–0,23$ см), а левого — $0,19 \pm 0,02$ см ($0,13–0,26$ см). Нами отмечены три варианта расположения возвратного гортанного нерва:

- первый вариант — нерв находится непосредственно в трахеопищеводной борозде;
- второй вариант — нерв располагается на боковой поверхности трахеи вне трахеопищеводной борозды, параллельно последней;
- третий вариант — нерв расположен под углом к борозде. В этом случае величина угла варьировала у мужчин справа в среднем на 34 градуса, слева на 20 градусов, а у женщин справа в среднем на 35 градусов, а слева на 15 градусов.

Установлено, что средние значения угла у лиц обоего пола справа в два раза больше, чем слева, что приводит

к большей вероятности повреждения нерва с правой стороны. Таким образом, при интраоперационной идентификации нерва необходимо учитывать вероятное расположение последнего.

Расстояние от точки пересечения возвратного гортанного нерва с нижней щитовидной артерией до нижнего полюса боковой доли железы справа составило $2,2 \pm 0,4$ см ($0,1–3,1$ см), слева — $1,7 \pm 0,23$ см ($0,2–3,4$ см). Расстояние от точки перекреста возвратного гортанного нерва с нижней щитовидной артерией до нижнего края перстнечитовидного хряща — $1,1 \pm 0,13$ см ($0,2–3,4$ см) и $1,4 \pm 0,2$ см ($0,3–3,7$ см) соответственно.

После удаления боковой доли ЩЖ взаимоотношение нерва с бороздой меняется в 75% случаев справа и в 50% слева, причем иногда значительно. Так, при расположении (до удаления боковой доли ЩЖ) нерва параллельно (второй вариант) или под углом (третий вариант) после удаления ЩЖ он визуализировался уже в трахеопищеводной борозде. При наличии опухоли более 1 см в диаметре (37 случаев) в 22 случаях типичная анатомия отсутствовала. В четырех случаях опухоль проросла данный нерв, и выделить его без повреждения было невозможно. В 11 случаях нерв был интимно спаян с краем опухоли.

Таким образом, новообразование в правой или левой доле ЩЖ вызывает либо смещение всех анатомически важных структур, либо разрушает, приводя к невозможности их дифференцировки. Особенно это касается опухолей размером более 3 см.

При наличии опухоли в левой доле ЩЖ возможно повреждение грудного лимфатического протока в терминальной его части, так же как и при наличии двухсторонних метастазов на шее, так как это предполагает проведение расширенных операций.

Варианты расположения грудного лимфатического протока

Грудной лимфатический проток, с точки зрения профилактики интраоперационных повреждений, интересен в его терминальной части.

На шее он образует лимфатическую дугу выше верхней апертуры грудной клетки, обращенную вы-

пуклостью кверху и идущую в слое рыхлой клетчатки. Из промежутка между левыми общей сонной и подключичной артериями проток следует латерально в пространство между позвоночной артерией сзади и внутренней яремной веной спереди и, образовав расширение — лимфатический синус, впадает в левый венозный угол.

Нами были обнаружены различные варианты строения и впадения терминального отдела грудного лимфатического протока в венозный угол и образующие его вены. Индивидуальная анатомическая изменчивость распределена следующим образом: по месту впадения (1), по количеству устьев (2) и по высоте положения дуги (3).

Грудной лимфатический проток вливался непосредственно в венозный угол (58 наблюдений, 77,3%), в подключичную вену (13 наблюдений, 17,3%), и в 5,3% случаев он впадает во внутреннюю яремную вену (4 наблюдения).

Грудной лимфатический проток открывался одним стволом 51 раз в 68% случаях, двумя ветвями (13 наблюдений) в 17,3%, тремя ветвями (8 наблюдений) в 10,7%, а также четырьмя стволами в трех случаях (4%). При разветвленном впадении, кроме того, что лимфа поступает в сам венозный угол, она поступает и в вены, образующие это образование. Это имеет определенное клиническое значение из-за вероятности повреждения протока проксимальнее, а в таком случае для предупреждения лимфорреи возникает необходимость перевязки всех ветвей.

Вне зависимости от пола отмечено высокое положение грудного лимфатического протока на 1 см выше верхнего контура плечеголовной вены у 26 (34,7%), типичное — до 1 см у 41 (54,7%), низкое — на уровне или ниже верхнего края той же вены у 8 (10,7%). Низкое положение трудно для визуализации и идентификации.

Вариабельность строения терминального отдела грудного протока обуславливает возможность его повреждения.

На основании анатомического материала отмечено, что дуга грудного лимфатического протока рас-

полагалась различно по отношению к левому звездчатому узлу *ganglion cervicothoracicum (stellatum)*. Она располагалась выше его (59 случаев, 78,7%), ниже его (8 случаев, 10,7%), латеральнее (8 случаев, 10,7%). В одном из этих случаев ветви симпатического шейного ствола петлеобразно охватывали дугу.

В одном случае при опухоли левой доли ЩЖ более 5 см имела место деформация терминальной части грудного лимфатического протока за счет вовлечения его в опухолевый процесс.

В силу вышеизложенного, повреждения грудного протока и его ветвей чаще происходят при выполнении операций на нижнеюгулярной группе лимфатических узлов (IV): фасциально-футлярная лимфодиссекция, операция Крайла, прескаленная лимфодиссекция, удаление внеорганных опухолей шеи. Таким образом, детальное представление особенностей архитектоники и топографии грудного лимфатического протока в норме и при патологии позволит уменьшить риск его интраоперационного повреждения.

Топография и количество парашитовидных желез

При исследовании 75 органокомплексов шеи были обнаружены 582 парашитовидные железы: справа — 294, слева — 288. В 64 случаях (85,3% наблюдений) за каждой долей ЩЖ выявлено от 2 до 6 парашитовидных желез. Почти в половине случаев их было от 4 до 5 (43,7%), в 18,8% случаев — 3 и в 27,1% — 6 желез. Как правило, по задней поверхности каждой боковой доли ЩЖ выявлялись 2–3 парашитовидные железы. В одном случае имелся вариант положения околощитовидной железы в паренхиме ЩЖ.

Околощитовидная железа покрыта капсулой, от которой отходят тонкие соединительнотканые тяжи вглубь паренхимы, не вызывая, в отличие от ЩЖ, ее разделения на дольки. При отсутствии опухоли капсула околощитовидной железы не имела сращений с капсулой ЩЖ. В то же время в той или иной степени имели место выраженные соединительнотканые тяжи, идущие от собственной капсулы око-

лощитовидной железы к фасциальным футлярам окружающих ее органов, прежде всего, к капсуле ЩЖ.

При исследовании 213 парашитовидных желез выделены следующие условно принятые формы желез: округлая — 105 (49,3%), продолговатая — 87 (40,9%), а также плоская — 21 (9,9%). Размеры желез статистически не отличались у лиц противоположного пола и варьировали в следующих пределах: длина — $0,87 \pm 0,01$ см (0,2–1,7 см), ширина — $0,62 \pm 0,01$ см (0,15–1,1 см) и толщина — $0,36 \pm 0,01$ см (0,10–0,75 см). При этом не было выявлено гендерных различий в количестве парашитовидных желез и расположении их по отношению к срединной линии. Парашитовидные железы, находящиеся на одном горизонтальном уровне, имели идентичную форму и располагались на одинаковом удалении от срединной линии, и чем дистальнее они локализовались, тем это расстояние было больше.

Результаты изучения расположения парашитовидных желез относительно боковых долей ЩЖ показали, что, независимо от пола, стороны тела, число их увеличивается в направлении от верхнего полюса боковой доли к нижнему, причем максимальное количество желез выявляется на уровне нижней трети боковой доли ЩЖ. На всем протяжении контакта ЩЖ с околощитовидными железами органы были разделены слоем рыхлой соединительной ткани. Наименьшая толщина рыхлой клетчатки между задней поверхностью правой и левой боковых долей ЩЖ и верхними парашитовидными железами была на уровне средней трети боковой доли ЩЖ и составляла $0,96 \pm 0,11$ мм.

Наибольшая толщина рыхлой клетчатки была между задней поверхностью правой и левой боковых долей ЩЖ и нижними околощитовидными железами на уровне нижней трети боковых долей щитовидной железы, что составило в среднем $3,15 \pm 0,32$ мм.

Средние значения толщины рыхлой околоорганной клетчатки между щитовидной и парашитовидными железами представлены в табл.

При наличии злокачественной опухоли отмечено плотное сращение парашитовидных желез с щитовидной

Таблица

Толщина околоорганной клетчатки между щитовидной и паращитовидными железами в норме и при патологии

Толщина клетчатки, мм		Количественные параметры, мм		
		Min	Max	M ± m
<i>Верхние паращитовидные железы</i>				
Уровень верхней трети боковой доли щитовидной железы	Норма	1,48	4,11	3,04 ± 0,19
	При наличии рака	–	2,51	1,25 ± 0,12
Уровень средней трети боковой доли щитовидной железы	Норма	0,09	1,13	0,96 ± 0,11
	При наличии рака	–	0,72	0,36 ± 0,08
<i>Нижние паращитовидные железы</i>				
Уровень средней трети боковой доли щитовидной железы	Норма	0,47	1,34	1,11 ± 0,14
	При наличии рака	–	0,62	0,31 ± 0,12
Уровень нижней трети боковой доли щитовидной железы	Норма	1,85	4,49	3,15 ± 0,32
	При наличии рака	–	2,16	1,08 ± 0,13

в 21 из 37 случаев (56,8%) и прорастание последней опухолью в пяти случаях. В трех случаях (8,1%) при наличии опухоли более 4 см в диаметре нами выявлено плотное сращение двух паращитовидных желез с новообразованием. Злокачественная опухоль размером более 2 см при нижней локализации в правой или левой долях ЩЖ может вызывать сдавление или смещение нижней щитовидной артерии.

Таким образом, новообразование изменяло анатомию зоны оперативного вмешательства в 70,3% случаях.

Заключение

Хирургическая анатомия грудного лимфатического протока, паращитовидных желез и гортанных нервов крайне вариабельна и зависит от антропометрических особенностей шеи, возраста, характера и размеров патологического процесса. Возможность повреждения анатомических структур,

находящихся рядом с ЩЖ, возрастает с увеличением объема оперативного пособия. При этом необходимо учитывать смещение анатомических образований во время операции, что особенно важно в отношении возвратного гортанного нерва и паращитовидных желез.

Риск травматизации наружной ветви верхнего гортанного нерва при вмешательстве в области верхней подвешивающей связки возрастает пропорционально увеличению размеров ЩЖ.

При выполнении расширенных операций на шее необходимо учитывать разветвленное строение терминальной части грудного лимфатического протока, когда высока вероятность его повреждения. Наличие злокачественной опухоли ЩЖ вызывает смещение смежных с боковыми долями ЩЖ анатомических образований или полную деструкцию последних.

Список литературы

1. Henry J.F. Minimally invasive thyroid and parathyroid surgery is not a question of length of the incision // *Langenbecks Arch Surg.*— 2008.— Vol. 393.— P. 621–6.
2. Egiev V. Problems and Prospects of Assisted Surgery interventions for thyroid nodules / B.N. Egiev, etc. // *Surgery. Journal them. Pirogov.*— 2004.— № 6.— P. 59–62.
3. Лубоцкий Д. Н. Основы топографической анатомии. — М.: Медгиз, 1953. — 320 с.
4. Малеев Ю. В. Вариантная анатомия и классификация форм паращитовидных желез / Ю. В. Малеев, А. В. Черных, А. В. Петров // *Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия. Приложение к журналу «Морфологические ведомости».* Оренбург, 2009. — Вып. 9. — С. 90–91.
5. Малеев Ю. В. Индивидуальная анатомическая изменчивость передней области шеи. Новые подходы и решения / Ю. В. Малеев, А. В. Черных // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии: научно-практический журнал.*—2009.— Т. 2, № 4.— С. 316–329.
6. Панченков Р. Т. Лимфосорбция. / Р. Т. Панченков, Ю. Е. Выренков, И. В. Ярема, Б. М. Уртаев // *М.: Медицина*, 1982. — 240 с.
7. Черных А. В. Морфологическая изменчивость возвратного гортанного нерва как фактор риска развития его интраоперационных повреждений / А. В. Черных, Ю. В. Малеев, Н. М. Шамова // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии: научно-практический журнал.*— 2008.— Т. 1, № 1.— С. 45–50.



25–26 августа 2017 г. в городе Сочи состоялся III Межрегиональный Форум руководителей ЛПУ онкологического профиля

Ставший уже традиционным, Форум является одним из ключевых мероприятий, проводимым обществом «Медицинская практика». Принимаемые по его результатам Решения позволяют повысить качество и доступность лечения пациентов с онкологическими заболеваниями в медицинских учреждениях по всей России.

Ведущие специалисты-онкологи, врачи смежных специальностей и руководители научных кафедр и медицинских учреждений онкологического профиля собираются вместе, чтобы обменяться своим ценным практическим опытом и совместно определить дальнейшие шаги для улучшения онкологической службы.

В программу III Форума вошли следующие темы для обсуждения: КСГ в онкологии: перспективы развития; юридическая защита врача при оказании медицинской помощи онкологического профиля; риск-шеринг и система лекарственного обеспечения; проблемы обеспечения пациентов современными дорогостоящими препаратами; таргетная терапия онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы; послеоперационное обезболивание; возможности современной иммунотерапии НМРЛ; реабилитация в онкологии и мн. другие

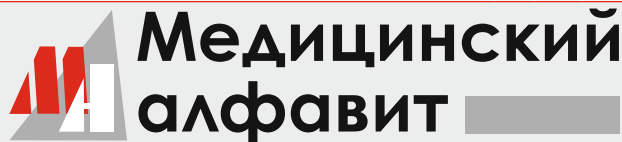
Председателями секций выступили д.м.н., проф. Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, академик Кит Олег Иванович, д.м.н., проф. Манихас Георгий Моисеевич, акаде-

мик Важенин Андрей Владимирович, д.м.н., проф. Войцкий Владимир Евгеньевич, к.м.н. Модестов Андрей Арсеньевич, к.м.н. Султанов Руслан Закирович.

По результатам работы Форума была принята резолюция Форума, которая будет представлена МЗ РФ, и впервые был проведён круглый стол с представителями компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования.

Реализовать и поддерживать проект, основной задачей которого является улучшение результатов лечения онкологических заболеваний и организации оказания онкологической помощи в России уже третий год помогают спонсоры и партнеры Форума.

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

КОМПЛЕКСНОЕ ОСНАЩЕНИЕ И ОБСЛУЖИВАНИЕ ЦЕНТРОВ БРАХИТЕРАПИИ



**Техническое
постгарантийное
обслуживание**

**Повышение квалификации
персонала
в России и за рубежом**

Низкодозная брахитерапия

Источники I-125

Оборудование для брахитерапии рака простаты

Высокодозная брахитерапия

Источники Ir-192 и Co-60

Оборудование: SagiNova, Multisource

Программное обеспечение SagiPlan, HDR Plus

Апplikаторы для высокодозной брахитерапии

Интраоперационная лучевая терапия

Оборудование: Mobetron

✉ Россия, 109044, Москва, ул.Воронцовская, д.20, подъезд 5

☎ +7 (495) 780-92-68 +7 (495) 780-92-69

E-mail: info@bebig.ru Сайт: bebig.ru Сайт для пациентов: рпж.онлайн

Обоснованный выбор в пользу увеличения общей выживаемости

ХАЛАВЕН®

БОРЕТСЯ ЗА ЖИЗНЬ



ХАЛАВЕН® ДОКАЗАЛ ЗНАЧИМОЕ И ДОСТОВЕРНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ МЕДИАНЫ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ:

- » с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, ранее получавших антрациклины и таксаны^{1*}
- » с неоперабельной липосаркомой, ранее получавших антрациклины^{2,3**}

*по данным объединенного анализа, в сравнении с препаратами группы сравнения, в том числе винорельбином, гемцитабином, капецитабином, таксанами, антрациклинами: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена у пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы составила 15,1 месяца, в подгруппе сравнения – 12,0 месяцев, $p = 0,008$, при назначении после первой линии терапии.

** по данным исследования 309, в сравнении с дакарбазином: медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена – 15,6 месяца, в подгруппе дакарбазина – 8,4 месяца, $p = 0,0006$

Ссылки: 1. Pivot X, et al. Annals of Oncology 2016; 27: 1525–1531; 2. Schöffski P., et al. The Lancet 2016; 387: 1629–37; 3. Chawla S., et al. Poster 163. Presented at the ASCO, June 3–7, 2016; 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (ПУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 28.07.2016)

Краткая информация о препарате: Халавен® относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств.

Показания: Халавен® показан пациентам: с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания, предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты; с неоперабельной липосаркомой, получившим ранее химиотерапию антрациклинами по поводу распространенного или метастатического заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.

Противопоказания: гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза 1,4 мг/м² вводится внутривенно в течение 2–5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. **Побочное действие (частое и очень частое):** очень часто ($\geq 1/10$ случаев): нейтропения, лейкопения, анемия, снижение аппетита, периферическая нейропатия, головная боль, диспноэ, кашель, тошнота, запор, диарея, рвота, алопеция, артралгия, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, утомляемость/астения, лихорадка, снижение массы тела. Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$): инфекция мочевыводящих путей, пневмония, кандидоз полости рта, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, опоясывающий лишай, лимфопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, гипокалиемия, гипонатриемия, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия, бессонница, депрессия, дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность, повышение слезоотделения, конъюнктивит, вертиго, звон в ушах, тахикардия, «приливы», тромбоэмболия легочной артерии, орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, боль в животе, стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, гастрозофагальная рефлюксная болезнь, вздутие живота, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинотрансферазы (АЛТ), повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, гипербилирубинемия, сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная полиурия, сухость кожи, эритема, гипергидроз, ладонно-подошвенная эритродисестезия, боль в костях, мышечный спазм, мышечно-скелетная боль, мышечная слабость, диурез, воспаление слизистых оболочек, периферический отек, боль, озноб, гриппоподобный синдром.

Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препарат способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «Эйсай»
117342, Россия, Профсоюзная ул., 65, стр.1,
Бизнес центр «Лотте»
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru



Халавен®
эрибулин
БОРЕТСЯ ЗА ЖИЗНЬ