

НОВОЕ ПЛАТИНО-ОРГАНИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РМЖ
С. 2

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ТЕЛА МАТКИ
С. 3

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЖЕЛУДКА
С. 9

КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ В ОНКОЛОГИИ
С. 10

2 МЛН. ЧЕЛОВЕК ПОСЕТИЛИ ПОРТАЛ ROSONCOWEB
С. 16



R U S S C O

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 3 • 2015

ФОНД «СКОЛКОВО» И РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ ПОДПИСАЛИ СОГЛАШЕНИЕ О СОТРУДНИЧЕСТВЕ



В рамках Международной междисциплинарной конференции «Немелкоклеточный рак легкого» состоялось торжественное подписание договора о сотрудничестве между Фондом «Сколково» и Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO).

Ходова Кристина Александровна, руководитель направления «Онкология/Иммунология» Биомедицинского кластера (БМТ) фонда в интервью Sk.ru сказала, что данный договор закрепляет де-факто на бумаге довольно интенсивные и продуктивные партнерские отношения сколковского БМТ и RUSSCO, которые сложились в последние годы. Среди совместных мероприятий, сыгравших важную роль в жизни сколковского БМТ сообщества можно выделить конкурс «ОнкоБиоМед», участие Фонда «Сколково» и его резидентов в представительном Российском онкологическом конгрессе, а также участие RUSSCO в мероприятиях Сколково, посвященных клиническим исследованиям в инновационной медицине.

Вице-президент и исполнительный директор кластера БМТ фонда "Сколково", д-р Каем Кирилл Владимирович, отметил, что сотрудничество с RUSSCO позволит «Сколково» вовлечь в инновационный процесс как стартапы, только делающие первые шаги в медицине, так и уже известных ученых, практикующих врачей и заметных отечественных и международных экспертов в области онкологии. Профессионалы, входящие в RUSSCO, помогут сколковским стартапам экспертизой высокого уровня: «RUSSCO – общество, которое объединяет практически всех ведущих клинических экспертов в области онкологии в нашей стране», - подчеркнула Ходова К.А. Председатель RUSSCO, профессор Тюляндин Сергей Алексеевич на церемонии подписания договора подчеркнул, что «Сколково» - важнейший партнер для взаимодействия. «Это институт, который осуществляет стимулирование развития инновационного процесса,двигающего вперед всю современную отечественную онкологию», -

подчеркнул профессор Тюляндин С.А. «Этим подписанием мы делаем уже далеко не первый совместный шаг», - продолжил Каем К.В., - «При этом важно понимать, насколько приоритетна для нас онкология. Из двухсот сорока биомедицинских стартапов и БМТ компаний, которые сегодня являются резидентами «Сколково», более шестидесяти имеют самое непосредственное отношение к онкологии. Речь идет, в том числе о проектах, связанных с диагностикой онкологических заболеваний, а также с разработками новых медприборов в этой сфере медицины».

Обсуждаемые совместные проекты Сколково и RUSSCO в 2015 году включают проведение второго конкурса "ОнкоБиоМед", учреждение специальной награды и гранта за лучшую идею исследования, проведение совместного курса по клиническим исследованиям и секции на Российском онкологическом конгрессе 2015. Дальнейшую информацию о проектах можно получить на сайтах rosoncoweb.ru и sk.ru

ПРОФЕССОР В.М. МОИСЕЕНКО СТАЛ ЧЛЕНОМ КОМИТЕТА ПО ГРАНТАМ И НАГРАДАМ ESMO

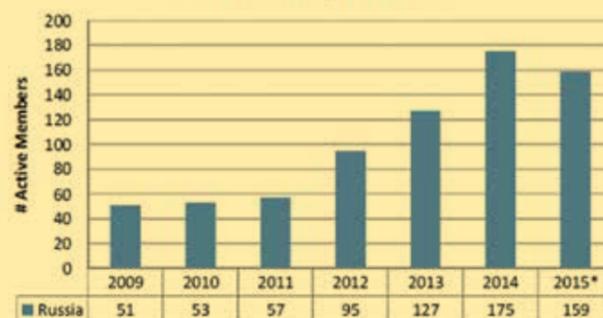
Член Правления Российского общества клинической онкологии, главный редактор Практических рекомендаций по лекарственному лечению злокачественных новообразований RUSSCO, директор Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического), профессор Моисеенко Владимир Михайлович вошел в Комитет по грантам и наградам Европейского общества медицинской онкологии (ESMO Fellowship and Award Committee). Задачей комитета является разработка грантовой политики и награждение активных членов ESMO, планирование стажировок в клиниках и стажировок в рамках образовательных курсов Общества. Также Владимир Михайлович является Национальным представителем РФ в ESMO.



Россия и ESMO

ESMO и RUSSCO реализуют образовательные проекты в течение нескольких лет. В 2014 году сотрудничество закреплено подписанием Меморандума между двумя профессиональными обществами, о котором мы писали в Газете RUSSCO №12 - 2014. Одной из значимых статей Меморандума является снижение регистрационного взноса в ESMO для членов RUSSCO до 75 евро. В течение последних трех лет число российских членов в ESMO увеличилось до 159 (см. график). По этому показателю Россия занимает 12 место в Европе. Вместе с увеличением общего количества членов увеличилось количество молодых онкологов, вступающих в ESMO до 86. За 2 года (2012-2014) число поданных тезисов российских ученых на конгресс ESMO возросло в 3,6 раза.

Membership Growth



Конгресс ESMO станет ежегодным и независимым

С 2017 года ESMO выходит из организаторов Европейского онкологического конгресса, который в настоящее время проводится 1 раз в 2 года совместно ECCO и ESMO. Совет правления ESMO принял такое решение в связи с изменениями в стратегии управления конгрессом, для того, чтобы избежать каких-либо юридических и налоговых проблем для общества. По словам Президента ESMO, профессора Рольфа Штахеля, это никак не повлияет на глобальное сотрудничество с ECCO, цели и задачи которой ESMO всецело разделяет. Начиная с 2017 года, ESMO будет проводить ежегодный конгресс ESMO.

БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР ФОНДА «СКОЛКОВО»

НОВОЕ ПЛАТИНО-ОРГАНИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Олег Никишенков

Редакции Sk.ru и Газеты RUSSCO продолжают знакомить своих читателей с лучшими проектами в области инноваций в лечении онкологических заболеваний, которые стали победителями совместного конкурса фонда "Сколково" и RUSSCO «ОнкоБиоМед-2014». Герой этой истории – санкт-петербургская биомедицинская компания «Нобель», которая разрабатывает медпрепараты на основе платиновых соединений для лечения рака молочной железы (РМЖ), самого распространенного злокачественного заболевания у женщин (по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно диагностируется около одного миллиона новых случаев рака молочной железы). На вопросы редакции Sk.ru отвечает руководитель проектов компании «Нобель» **СЕРГЕЙ ПИГАРЕВ**.

Сергей, расскажите, как и когда была создана компания «Нобель». Почему в качестве одного из приоритетов вы выбрали тематику платино-органических соединений для лечения РМЖ?

Наша небольшая исследовательская компания была создана в 2000 году, с целью содействия коммерциализации разработок российских ученых. Компания привлекла датского бизнес-партнера, и это оказалось началом многолетнего продуктивного сотрудничества. Новый платино-органический препарат является совместной разработкой. Вообще, использование платиновых соединений в терапии онкологических заболеваний – далеко не новость. Они обладают несомненными достоинствами: эффективностью, широким спектром активности; они хорошо изучены – для лечения некоторых опухолей они являются препаратами первого выбора, для других – последней надеждой. Недостатки платиновых препаратов также хорошо известны – это их токсичность, а также краткий период существования в крови активной формы платины. Для создания нашего препарата был использован инновационный лиганд, существенно изменивший профиль безопасности платинового компонента при сохранении его активности. Нами также создана низкодозированная форма для внутримышечного введения – пациенты смогут ежедневными самостоятельными инъекциями поддерживать в крови необходимую терапевтическую концентрацию активного соединения платины. Препарат разрабатывался в первую очередь для пациентов с четвертой (метастатической) стадией

рака, уже получивших несколько линий химиотерапии и имеющих прогрессию – для таких пациентов особенно важна хорошая переносимость и удобство введения препарата.

Какие еще направления деятельности считаете приоритетными и почему?

В первую очередь мы надеемся помочь пациенткам с метастатическим РМЖ – проводятся клинические испытания второй фазы. Затем – с раком поджелудочной (клинические испытания I фазы). Планируются испытания на пациентах с опухолями головы и шеи. В дальнейшем мы надеемся постепенно вводить наш препарат в традиционные схемы лечения – доклинические испытания показали, что он не усиливает токсичности существующих препаратов химиотерапии. В ряде случаев снижает ее, увеличивая продолжительность жизни опытных животных.

Пару слов о команде и о руководителе проекта: кто составляет ее костяк, по какому принципу она набиралась?

Многим кажется, что необходимы огромные ресурсы для того, чтобы разработка так близко подошла к реализации. А это не всегда так. Мы максимально используем аутсорсинг. Доклинические испытания размещались в различных исследовательских организациях Санкт-Петербурга, Москвы, а также Хайфы и Копенгагена. Для субстанции и лекарственной формы организованно производство по контракту в Европе. Кстати, сейчас мы ищем партнеров в России. Для проведения клинических исследований приглашаются контрактные исследовательские организации и т.д.

Постоянный штат компании включает менеджеров, способных профессионально разбираться в тонкостях механизмов действия противоопухолевых препаратов, а также ученых, в деталях понимающих потребности этого рынка. Команда данного проекта не набиралась – она росла вместе с ним, выполняя те задачи, которые ставила каждая стадия его развития. Мы учились всему, просто делая то, что нужно. И спрашивали совета у тех, у кого стоит учиться. Так, бессменным куратором наших доклинических исследований является член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук Владимир Николаевич Анисимов (ФГБУ НИИ Онкологии им. Н.Н.Петрова), клинической разработкой руководят профессор Университета Осло Стиг Ларсон



Сергей Пигарев выступает на «Российском онкологическом конгрессе»

и профессор Лондонского Имперского Колледжа Стин Линдкер.

Что вам дало участие в конкурсе «ОнкоБиоМед-2014», а также: вы готовитесь стать резидентом БМТ кластера Фонда, что вы планируете получить от сотрудничества со «Сколково»?

Мы как большие любители саморазвития благодарны конкурсу и «Сколково» прежде всего за превосходную форму заявки. Она помогла лучше структурировать весь проект, детализировать его цели и задачи и лишней раз “примерить” наш продукт на неудовлетворенные потребности рынка. Дополнительным бонусом стала необходимость в пятиминутной презентации внятно рассказать о пятнадцати годах жизни – этот трюк мы теперь будем повторять

на спор... (смеется)

Если говорить серьезно, мы уже пользуемся некоторыми ресурсами Сколково (пока на “птичьих правах” – готовятся юридические документы): собираем советы по поводу дизайна следующей фазы исследований, размещаем заказы на исследования у компаний-резидентов и т.д. Поскольку наш проект находится в высокой стадии готовности к коммерциализации, мы прекрасно осознаем важность экспертного мнения лидеров направления – и рады возможности его получить. Конечно, мы надеемся и на грантовое финансирование. Перед нами уже сейчас стоят важные задачи по подготовке регистрационного досье, а в перспективе – клинические испытания третьей фазы.

Интересно было бы узнать как

ваше исследование коррелирует с мировыми трендами: вы идете в авангарде, в ногу, в арьергарде?

Современная тенденция в развитии терапии для пациентов с метастазами – выбор наиболее “щадящих” схем – и в этом смысле мы, безусловно, в тренде. Препараты для данной группы пациентов призваны стабилизировать опухолевый процесс, максимально продлевать жизнь и улучшать ее качество. Таким характеристикам отвечают, например, активно разрабатываемые препараты таргетной терапии – но они эффективны на узких когортах пациентов и имеют чрезвычайно высокую стоимость. Мы надеемся вывести на рынок более универсальное средство отечественного производства, которое будет продаваться по разумной цене.

RUSSCO И KIDNEY CANCER ASSOCIATION УСПЕШНО ПРОВЕЛИ ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО РАКУ ПОЧКИ



В Москве 5-6 марта 2015 года прошел Российский международный симпозиум по раку почки, на котором рассматривались спорные вопросы диагностики и лечения заболевания, новые достижения в молекулярной биологии и морфологии рака почки. В симпозиуме приняли участие российские и иностранные специалисты в данной области из 3 стран и 24 регионов РФ. По словам вице-президента Kidney Cancer Association Кэрри Коноски, первый опыт оказался весьма успешным и симпозиум вызвал большой интерес у участников.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ТЕЛА МАТКИ



В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Статья посвящена одному из наиболее дискуссионных вопросов современной онкогинекологии — вмешательствам на регионарных лимфатических узлах при раке тела матки. Рассмотрены аргументы их сторонников и противников.

Рак тела матки (РТМ) составляет 4,8% злокачественных опухолей у женщин и занимает 6-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями в мире [1]. Пожилой возраст больных и высокая частота разнообразных, нередко тяжелых сопутствующих заболеваний объясняют непрерывающиеся дискуссии, касающиеся тактики лечения больных РТМ. Несмотря на то что хирургический метод — краеугольный камень лечения больных РТМ, у 5—15% больных операция невозможна из-за тяжелых сопутствующих заболеваний [2]. Совершенствование хирургической техники, предоперационной подготовки и послеоперационного ведения, развитие анестезиологии и реаниматологии постепенно уменьшают число больных РТМ, которые не могут быть оперированы из-за соматических противопоказаний. Нельзя не отметить и то, что хирургическое лечение при РТМ не имеет эффективных альтернатив. По данным Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), 5-летняя общая выживаемость при проведении лучевой терапии по радикальной программе при РТМ составляет только 48,6% [3].

Хирургическое лечение РТМ претерпело значительные изменения. Первый этап хирургического вмешательства при РТМ ранних стадий — ревизия брюшной полости, выполнение смывов с брюшины для цитологического исследования, экстирпация матки с придатками, биопсия подозрительных участков брюшины и образований — особенных споров не вызывает. Основные дискуссии, которые не прекращаются на протяжении по крайней мере последних 30 лет, касаются оценки состояния регионарных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии, на долю которого приходится

70—75% всех наблюдений РТМ [3]. Отчасти это объясняется тем, что, предложив классификацию хирургических стадий РТМ, FIGO не определила необходимые для этого манипуляции, а отчасти уже упомянутым тяжелым общим состоянием многих больных. Нельзя назвать другую столь же масштабную проблему современной онкогинекологии, по которой отмечается такое расслоение мнений специалистов: от полного отрицания необходимости лимфаденэктомии до выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции практически всем больным.

В 70-е гг. прошлого столетия GOG начала пилотное исследование, целью которого была оценка состояния тазовых и поясничных лимфатических узлов при РТМ [4]. Частота метастазов в тазовых и поясничных лимфатических узлах составила 11 и 10% соответственно. Проанализировав клинико-морфологические факторы, авторы пришли к заключению, что риск лимфогенных метастазов минимален в отсутствие инвазии миометрия, при высоко- и умереннодифференцированных опухолях с поверхностной инвазией миометрия и при высокодифференцированных опухолях с инвазией внутренней трети миометрия. Напротив, при глубокой инвазии миометрия, низкой степени дифференцировки, наличии опухолевых эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах, а также при поражении шейки и придатков матки риск лимфогенных метастазов высокий [5].

Полученные данные послужили основанием для проведения GOG более крупного исследования (GOG 33), в которое была включена 621 больная РТМ I клинической стадии. Распространение опухоли за пределы матки (метастазы в лимфатических узлах или яичниках, диссеминация по брюшине или опухолевые клетки в смывах из брюшной полости) выявлено у 22% больных РТМ I клинической стадии. Метастазы в тазовых и/или поясничных лимфатических узлах обнаружены у 11% больных, поражение тазовых и поясничных лимфатических узлов — у 3%, изолированное поражение только по-

ясничных лимфатических узлов — у 2%. Таким образом, частота метастазов в тазовых лимфатических узлах при РТМ I клинической стадии составила 9%, в поясничных — 5%, частота поражения поясничных лимфатических узлов при наличии метастазов в тазовых — 38% [6].

Это исследование не только подтвердило высокую частоту лимфогенных метастазов РТМ, отмеченную в пилотном исследовании GOG, но и выявило, что она зависит от ряда факторов, в первую очередь от степени дифференцировки опухоли и глубины инвазии миометрия. Авторы отметили, что полученные ими результаты поддерживают идею индивидуализации послеоперационного лечения на основании результатов хирургического вмешательства. В этом же исследовании авторы впервые подчеркнули два важнейших принципа выполнения лимфаденэктомии при РТМ: (1) она должна быть адекватной для суждения о состоянии лимфатических узлов; (2) хирург не должен определять показания к лимфаденэктомии по результатам интраоперационной пальпации лимфатических узлов, поскольку макрометастазы выявляются менее чем у 10% больных РТМ с лимфогенными метастазами, а пальпация регионарных лимфатических узлов через брюшину зачастую не позволяет выявить их изменения даже при наличии метастазов [6].

Не удивительно, что результаты проведенных исследований поставили целый ряд вопросов. Имеет ли лимфаденэктомия при РТМ терапевтическое значение? Нужно ли выполнять лимфаденэктомию всем больным РТМ? Какой объем вмешательства на регионарных лимфатических узлах (биопсия, селективная лимфаденэктомия или лимфодиссекция; тазовая либо тазовая и поясничная лимфаденэктомия) следует считать оптимальным? Какова проксимальная граница поясничной лимфаденэктомии (нижняя брыжечная артерия или почечные сосуды)? Как лечить больных, перенесших лимфаденэктомию, и нужно ли это? Следует отметить, что выполнение лимфаденэктомии при РТМ

является в определенной степени традицией и зависит от взглядов отдельных специалистов и клиник. Представляется интересным рассмотреть «за» и «против» лимфаденэктомии при РТМ с позиций ее противников и сторонников.

Противники лимфаденэктомии отмечают, что у большинства больных РТМ риск лимфогенной диссеминации опухоли относительно низкий, тактика лечения может быть основана на результатах послеоперационного гистологического исследования, и справедливо подчеркивают, что удаление лимфатических узлов нецелесообразно у большинства больных РТМ, у которых нет метастазов в лимфатических узлах [7]. Лимфаденэктомия увеличивает продолжительность операции и, возможно, кровопотерю, а также повышает риск осложнений. В целом этот риск приемлем: частота переливаний эритроцитарной массы составляет 4—6% [8; 9], образования лимфатических кист — 1—3% [8—10], повреждений мочевых путей — менее 1% [6; 8; 10]. Суммарная частота других тяжелых осложнений не превышает 6% [9].

Действительно, большинство больных РТМ имеют довольно низкий риск лимфогенных метастазов, поскольку у большинства из них распространение опухоли невелико. Так, в классическом исследовании GOG 33 из 621 больной у 75% были высоко- и умереннодифференцированные опухоли, у 59% — инвазия внутренней трети или не более половины толщины миометрия. Метастазы в регионарных лимфатических узлах были диагностированы только у 11% больных [6].

Так, по данным исследования PORTEC (postoperative radiation therapy in endometrial cancer — послеоперационная лучевая терапия при раке тела матки), в которое были включены 715 больных высокодифференцированным РТМ IC стадии, умереннодифференцированным РТМ IB—IC стадий и низкодифференцированным РТМ IB стадии (FIGO, 1988 г.), 5-летняя общая выживаемость больных, которым не выполняли лимфаденэктомию, в группе наблюдения составила 85%, в группе лучевой терапии (ЛТ) — 81% [11]. При анализе результатов лечения больных РТМ I стадии за 1988—1993 гг., хранящихся в базе данных SEER, показано, что 5-летняя общая выживаемость больных, которым не выполняли регионарную лимфаденэктомию, составила 98%, больных, которым выполняли это вмешательство, — 96% [12].

Предполагается, что более частое назначение адьювантной ЛТ больным РТМ, у которых не определена хирургическая стадия, нивелирует различия выживаемости по сравнению с больными, которым лимфаденэктомия выполнена [13]. Мощными аргументами в поддержку противников лимфаденэктомии при РТМ являются результаты двух рандомизированных исследований, продемонстрировавших отсутствие ее влияния на

выживаемость больных.

Первым следует упомянуть многоцентровое исследование MRC ASTEC, проведенное группой ASTEC (a study in the treatment of endometrial cancer — изучение результатов лечения рака тела матки) [14]. В исследование были включены 1408 больных РТМ I клинической стадии. После рандомизации 704 больным выполнено стандартное вмешательство (экстирпация матки с придатками, смывы из брюшной полости, пальпация лимфатических узлов), еще у 704 больных стандартное вмешательство дополнено тазовой лимфаденэктомией. Затем больные с промежуточным и высоким риском прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли IA—IB стадий, любые опухоли IC стадии по классификации FIGO (1988 г.), РТМ с распространением на эндометриальные железы, серозный и светлоклеточный РТМ), за исключением больных с верифицированными метастазами в лимфатических узлах, были включены в рандомизированное исследование адьювантного дистанционного облучения малого таза (ДОМТ). Внутриволостная лучевая терапия (ВЛТ) проводилась по показаниям, принятым в каждом из учреждений — участников исследования. Медиана периода наблюдения составила 37 мес. Абсолютные различия 5-летней общей выживаемости составили 1% в пользу стандартного лечения, абсолютные различия 5-летней безрецидивной выживаемости — 6% в пользу стандартного лечения [14].

Это исследование подверглось серьезной критике, поскольку 8% больных из группы лимфаденэктомии, которая ограничивалась только тазом, она по разным причинам не была выполнена (авторы проводили анализ в соответствии с назначенным вмешательством). Кроме того, 8% больных, рандомизированных для проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), ее по разным причинам не проводили. ДОМТ проводили по тем показаниям, по которым у больных после лимфаденэктомии, не выявившей метастазов в лимфатических узлах, его обычно не проводят. Центрам, участвовавшим в этом исследовании, было разрешено проводить ВЛТ по своему усмотрению, независимо от рандомизации больной. У 30,4% больных в исследовании число удаленных лимфатических узлов не превысило 9 (медиана числа удаленных лимфатических узлов составила 12), еще почти у 3% больных число удаленных лимфатических узлов было не известно. Между тем, по данным клиники Мейо, среднее число удаляемых лимфатических узлов при РТМ составляет 47 (33 тазовых и 14 поясничных) [15].

Больные в исследовании MRC ASTEC были разделены на три группы: (1) низкого риска прогрессирования РТМ (высоко- и умереннодифференцированные

Продолжение на стр. 5

Начало на стр. 3

опухоли IA—IB стадий); (2) промежуточного / высокого риска прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли, серозный и светлоклеточный РТМ IA—IB стадий, все опухоли IC—IIA стадий); (3) РТМ поздних стадий (любое распространение опухоли за пределы тела матки, соответствующее ПВ—IV стадиям). Частота метастазов в тазовых лимфатических узлах в этих группах составила 2, 8 и 21% соответственно. При аналогичном разделении по группам риска больных из клиники Мейо показано, что частота метастазов достигает 4; 21 и 48% соответственно. В исследовании MRC ASTEC метастазы в поясничных лимфатических узлах выявлены только у 5,6% больных с поражением тазовых лимфатических узлов. При выполнении поясничной лимфодиссекции в клинике Мейо этот показатель составляет 61% (54, 60 и 63% при анализе по группам риска соответственно). Это подтверждает необходимость тщательного выполнения лимфодиссекции при РТМ [15].

Последующая рандомизация для проведения ЛТ, проведенная в исследовании MRC ASTEC, дополнительно усложняет интерпретацию полученных результатов. Существенным аспектом является отсутствие поясничной лимфаденэктомии как компонента хирургического вмешательства, важность которой продемонстрировали не только исследователи из клиники Мейо, но и ряд других авторов [15—17].

Еще одно рандомизированное исследование тазовой лимфаденэктомии при РТМ проведено в Италии [18]. В него были включены 514 больных РТМ I клинической стадии. После рандомизации 250 больным была выполнена экстирпация матки с придатками, у 264 больных она дополнена тазовой лимфаденэктомией. Медиана числа удаленных лимфатических узлов была существенно выше, чем в исследовании MRC ASTEC, и составила 30. Тазовая лимфаденэктомия статистически значимо повышала точность определения стадии РТМ: метастазы в лимфатических узлах были выявлены у 13,3% больных в группе лимфаденэктомии и лишь у 3,2% больных в группе без лимфаденэктомии ($p < 0,001$). Медиана периода наблюдения составила 49 мес. Как и в исследовании MRC ASTEC, авторы проводили анализ в соответствии с назначенным вмешательством. Нестандартизованный риск смерти и прогрессирования РТМ у больных, которым была выполнена тазовая лимфаденэктомия и которым она не выполнялась, статистически значимо не различался: отношение рисков (ОР) для прогрессирования РТМ 1,10, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70—1,71 ($p = 0,68$); для смерти — 1,20 (0,70—2,07) ($p = 0,50$). Не было отмечено статистически значимых различий 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных, которые составили 81,0 и 85,9% в группе лимфаденэктомии и 81,7 и 90,0% в группе без лимфаденэктомии соответственно. Поясничную лимфаденэктомию в этом исследовании выполняли по

усмотрению хирурга (она выполнена 26% больных, у 10% из них выявлены метастазы в поясничных лимфатических узлах). Аналогичным образом, по усмотрению лечащего врача, назначали адъювантную ЛТ. Группы не различались по частоте проведения адъювантной ЛТ, однако, как она влияла на выживаемость больных, не известно, поскольку не была стандартизована [18].

В отсутствие данных гистологического исследования лимфатических узлов врач должен оценивать вероятность их поражения и прогрессирования РТМ в пределах малого таза, а также определять показания к послеоперационной ЛТ исходя из результатов гистологического исследования удаленной матки. Оценку риска можно проводить на основании результатов исследования GOG 33, PORTEC либо других аналогичных работ [6; 11]. Такой подход может приводить к существенному увеличению частоты назначения адъювантной ЛТ, особенно если принимать во внимание, что она эффективна прежде всего у больных с метастазами в лимфатических узлах. Таким образом, невыполнение лимфаденэктомии и отсутствие информации о состоянии лимфатических узлов может, с одной стороны, приводить к «перелечиванию» части больных, а с другой — ухудшать их выживаемость.

Это демонстрирует анализ результатов лечения 99 больных низкодифференцированным РТМ IC стадии (FIGO, 1988 г.), не соответствовавшим критериям включения в исследование PORTEC [19]. Этим больным не выполняли тазовую лимфаденэктомию, но провели адъювантное ДОМТ. Последующее наблюдение показало, что 5-летняя общая выживаемость составила только 58%, а у 12% отмечены рецидивы в культе влагалища или метастазы в тазовых лимфатических узлах, несмотря на облучение этой зоны. Более того, результаты лечения этой группы больных оказались хуже результатов лечения больных РТМ IIC стадии, которым была выполнена лимфаденэктомия и проведено послеоперационное облучение [20—22].

Помимо противников и сторонников лимфаденэктомии при РТМ существует целый ряд исследователей, которые считают, что к вмешательствам на регионарных лимфатических узлах при РТМ следует прибегать только при высоком риске лимфогенных метастазов [6; 23—25]. Такой тактики придерживаются и большинство отечественных онкологических клиник.

Принимая во время операции решение о выполнении или невыполнении лимфаденэктомии при РТМ, хирург обычно руководствуется хорошо известными прогностическими факторами (они же факторы риска лимфогенных метастазов). Однако, что считать высоким риском лимфогенных метастазов при РТМ — 3; 5; 10% и т. д. — остается предметом дискуссий. Исследование GOG 33 выявило четкую зависимость между степенью дифференцировки опухоли и глубиной инвазии миометрия с одной стороны и частотой метастазов в регионарных лимфатических узлах с другой [6]. Эти данные могут ис-

пользоваться для определения показаний к лимфаденэктомии. Так, при высокодифференцированных опухолях риск метастазов в тазовых лимфатических узлах составляет всего 3%, но повышается до 11% при инвазии наружной трети миометрия. Аналогичные показатели при низкодифференцированном РТМ составляют 18 и 34%. При поражении стромы шейки матки частота метастазов в тазовых лимфатических узлах достигает 16% [6]. Частота метастазов в лимфатических узлах при серозном и светлоклеточном РТМ достигает 30—50%, даже в отсутствие инвазии миометрия лимфогенная диссеминация описана у 36% больных [26].

Некоторые авторы считают, что лимфаденэктомию больным РТМ можно не выполнять при опухолях, ограниченных эндометрием, независимо от степени их дифференцировки, поскольку частота метастазов в тазовых и поясничных лимфатических узлах при этом составляет примерно 1% [6; 27]. Довольно сложно решить, удалять или не удалять лимфатические узлы при умеренно- и низкодифференцированных опухолях с инвазией внутренней половины миометрия, поскольку частота поражения лимфатических узлов при них 5% [23].

В 1988 г. FIGO рекомендовала оценивать состояние тазовых и поясничных лимфатических узлов как двух равнозначных регионарных бассейнов при РТМ. По данным GOG 33, метастазы в поясничных лимфатических узлах при РТМ встречаются примерно в 2 раза реже метастазов в тазовых [6]. Частота изолированного поражения поясничных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии составляет 2%. Удаление поясничных лимфатических узлов как лапаротомным, так и лапароскопическим доступом технически сложнее удаления тазовых и сопряжено с более высоким риском осложнений. Это заставляет ряд авторов считать целесообразным выполнять только тазовую лимфаденэктомию при РТМ и лишь у некоторых больных дополнять ее поясничной.

В исследовании GOG 33 поражение поясничных лимфатических узлов в 98% случаев наблюдалось у больных с метастазами в тазовых лимфатических узлах, яичниках, а также с диссеминацией по брюшной полости или поражением наружной трети миометрия [23]. Эти факторы риска наблюдаются только у 25% больных РТМ, к которым и относятся большинство больных с метастазами в поясничных лимфатических узлах.

При таком подходе к определению показаний к лимфаденэктомии необходим осмотр макропрепарата в операционной. В идеале, чтобы не нарушать анатомию, нефиксированный макропрепарат должен осматривать патоморфолог. Трудности при осмотре макропрепарата связаны с тем, что РТМ не имеет типичных макроскопических характеристик и макроскопическая оценка глубины инвазии требует определенного опыта. По данным Doering D. L. и соавт., точность оценки глубины инвазии при осмотре удаленного макропрепарата составляет 91% [28]. По данным

проспективного исследования, результаты макроскопической оценки глубины инвазии при РТМ (менее или более половины толщины миометрия) совпадали с микроскопической оценкой в 85% случаев, однако чувствительность выявления инвазии более половины толщины миометрия была только 72% [29]. При инфильтративном росте глубина инвазии при микроскопическом исследовании может оказаться больше оцененной макроскопически. По данным ретроспективного исследования, точность макроскопической оценки глубины инвазии при умеренно- и низкодифференцированных опухолях оказалась низкой, даже если ее проводил патоморфолог [30].

Несколько исследований продемонстрировали неточность срочного гистологического исследования при определении степени дифференцировки РТМ и глубины инвазии миометрия по сравнению с плановым гистологическим исследованием [31—33]. Так, по данным одного из проспективных исследований, результаты срочного и планового гистологических исследований в отношении оценки глубины инвазии миометрия совпадали в 67% случаев, однако у 28% больных при плановом гистологическом исследовании была обнаружена более глубокая инвазия миометрия [31]. Частота обнаружения более низкой степени дифференцировки или инвазивной аденокарциномы при высокодифференцированном РТМ и атипичной гиперплазии эндометрия соответственно составила 61% [31].

Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что интраоперационная ревизия регионарных лимфатических узлов при РТМ малоинформативна, поскольку макрометастазы выявляют менее чем у 10% больных РТМ с лимфогенными метастазами [6], а чувствительность интраоперационной пальпации лимфатических узлов при РТМ, по данным недавних проспективных исследований, составляет лишь 72% [29; 34].

Многие онкогинекологи сейчас выполняют полную процедуру определения хирургической стадии практически у всех больных РТМ [35]. Следует отметить, что при анализе базы данных SEER показано, что частота выполнения полной процедуры определения хирургической стадии РТМ в США растет [36]. Так, в 1988—1992 гг. она составляла 22,6%, в 1993—1997 — 29,6%, а в 1998—2001 гг. — уже 40,9%.

Обоснование такого подхода заключается в том, что нельзя выделить группу больных РТМ, у которых риск метастазов в лимфатических узлах равен 0%, пред- и интраоперационная оценка риска лимфогенной диссеминации неточна, лимфаденэктомия имеет потенциальный лечебный эффект как при наличии метастазов, так и в их отсутствие (см. ниже), а также в том, что, хотя лимфаденэктомия и сопряжена с риском осложнений, риск тяжелых осложнений не высок. Кроме того, чем большей и более точной информацией владеет врач после операции, тем оптимальнее будет назначенное послеоперационное лечение. Если считать состояние лимфатических узлов главным критерием опреде-

ления групп риска прогрессирования РТМ, то выполнение лимфаденэктомии всем больным РТМ следует считать лучшим методом определения той небольшой группы больных, которым после операции потребуются адъювантное лечение.

Какой риск метастазов в лимфатических узлах при РТМ следует считать достаточно высоким, чтобы выполнять лимфаденэктомию, зависит от хирурга. При раке шейки матки тазовую лимфодиссекцию рекомендуют выполнять всем больным с опухолями IA2 стадии, частота поражения лимфатических узлов при которых составляет 3—5% [37]. При раке яичников I клинической стадии поясничную лимфодиссекцию рекомендуют выполнять всем больным, в то время как риск метастазов в поясничных лимфатических узлах при этом составляет 6% [38]. Согласно данным исследования GOG 33, риск метастазов в лимфатических узлах при РТМ не превышает 1,2% только при опухолях, ограниченных эндометрием, на долю которых приходится лишь 14% случаев РТМ [6]. Частота любых осложнений лимфаденэктомии при РТМ составляет примерно 20%, тяжелых осложнений, как уже отмечалось, не превышает 6%, что можно считать приемлемым соотношением риска и пользы данного вмешательства [8; 9; 23; 39].

По мнению ряда авторов, высокая вероятность увеличения глубины инвазии миометрия и снижения степени дифференцировки РТМ при окончательном гистологическом исследовании по сравнению со срочным оправдывает проведение полной процедуры определения хирургической стадии даже при кажущемся низком риске диссеминации [7; 31; 32]. Согласно некоторым данным, выполнение лимфаденэктомии всем больным РТМ более рентабельно, чем ее невыполнение или выборочное выполнение по результатам срочного гистологического исследования [40; 41].

За последнее время объем вмешательств на регионарных лимфатических узлах при РТМ подвергся существенным изменениям. В тот период, когда всем больным проводили ЛТ, было достаточно биопсии пальпаторно увеличенных или визуально определявшихся лимфатических узлов либо селективной лимфаденэктомии. Сегодня на смену этим вмешательствам пришли более обширные, в литературе подчеркивается роль циторедуктивных операций при РТМ [42—44], а ЛТ или ХТ планируют на основании распространения опухоли и нередко проводят только больным с метастазами в лимфатических узлах. Вмешательство на лимфатических узлах в рамках определения хирургической стадии РТМ должно полноценно оценить состояние всех регионарных лимфатических узлов: общих, наружных и внутренних подвздошных, запирающих, паракавадных и парааортальных [45; 46].

Чем больше число удаленных лимфатических узлов, тем точнее оценка распространения опухоли.

Продолжение на стр. 7

Начало на стр. 3

В исследовании Chan J. K. и соавт. были включены 11 443 больные РТМ I—III стадий, сведения о которых были включены в базу данных SEER [47]. Медиана числа удаленных лимфатических узлов была 9 (1—90). Увеличение числа удаленных лимфатических узлов было сопряжено с большей вероятностью выявления их метастатического поражения. Согласно результатам этого исследования, удаление 21—25 лимфатических узлов статистически значимо повышало вероятность обнаружения единичных метастазов. Удаление более 25 лимфатических узлов не приводило к дальнейшему росту частоты выявления метастатически измененных лимфатических узлов [47].

Уже отмечалось, что тактика удаления только тазовых лимфатических узлов при РТМ привлекает своей относительной технической простотой и безопасностью, однако клиническим значением поражения поясничных лимфатических узлов при этой патологии пренебрегать нельзя. Данные исследования GOG 33, демонстрирующие, что частота изолированного поражения поясничных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии составляет лишь 2%, часто рассматриваются вне контекста [6]. Если же анализировать частоту поражения поясничных лимфатических узлов у больных РТМ с метастазами в регионарных лимфатических узлах, мы получаем совсем другие результаты. В этой группе частота поражения поясничных лимфатических узлов составляет 26—66%, а частота их изолированного поражения 5—21% [6; 20; 21; 48—51]. Если удалены только тазовые лимфатические узлы и в них есть метастазы, то вероятность наличия метастазов в поясничных лимфатических узлах согласно данным подавляющего большинства исследований составляет 30—40% [6; 21; 49—51], а согласно результатам отдельных авторов достигает 60% [20]. С учетом этого удаление только тазовых или только поясничных лимфатических узлов при РТМ лишено смысла.

В начале 2010 г. были опубликованы результаты исследования SEPAL (survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer — влияние поясничной лимфаденэктомии на выживаемость больных РТМ) [16]. В это нерандомизированное исследование была включена 671 больная РТМ, получавшая лечение в двух японских онкологических центрах. В одном центре больным выполняли тазовую лимфаденэктомию, в другом — тазовую и поясничную. В группах промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ после операции проводили ХТ или ЛТ. Общая выживаемость больных, которым выполняли тазовую и поясничную лимфаденэктомию, была статистически значимо выше таковой больных, которым выполняли только тазовую лимфаденэктомию (ОР 0,53; 95% ДИ 0,38—0,76; $p = 0,0005$). Та же закономерность отмечена в группе больных промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ. Общая выживаемость больных с низким риском

прогрессирования РТМ не зависела от объема лимфаденэктомии. Согласно результатам многофакторного анализа, при промежуточном и высоком риске прогрессирования РТМ тазовая и поясничная лимфаденэктомия статистически значимо снижала риск смерти от РТМ по сравнению с тазовой лимфаденэктомией (ОР 0,44; 95% ДИ 0,30—0,64; $p < 0,0001$). При анализе результатов лечения 328 больных с промежуточным и высоким риском прогрессирования РТМ, которым после операции проводили адъювантную ХТ или ЛТ, показано, что общую выживаемость больных статистически значимо независимо повышали тазовая и поясничная лимфаденэктомия и ХТ [16]. По данным другого исследования, выполнение поясничной лимфаденэктомии статистически значимо повышало выживаемость больных РТМ с высоким риском прогрессирования и РТМ поздних стадий. По данным многофакторного анализа, независимыми факторами прогноза оказались возраст, гистологический тип опухоли, наличие метастазов в лимфатических узлах и тип адъювантного лечения [17]. Удаление метастатически измененных лимфатических узлов повышает выживаемость больных РТМ. При сравнении результатов селективной тазовой и поясничной лимфаденэктомии и систематической лимфодиссекции Chuang L. и соавт. показали, что невыполнение систематической лимфодиссекции повышало вероятность последующего выявления метастазов в удаленных лимфатических узлах [52]. В исследовании, проведенном Mariani A. и соавт., к группе риска поражения поясничных лимфатических узлов относили больных с инвазией более половины толщины миометрия, пальпируемыми тазовыми лимфатическими узлами и поражением придатков матки. Пятилетняя общая выживаемость больных этой группы составляла 71%, если им не выполняли поясничную лимфодиссекцию или выполняли только биопсию поясничных лимфатических узлов, но проводили послеоперационное лечение так, как если бы у них были метастазы в поясничных лимфатических узлах, и 85%, если им выполняли поясничную лимфодиссекцию [53]. Прогрессирование в виде метастазов в поясничных лимфатических узлах в первой группе больных отмечено в 37% случаев и отсутствовало во второй группе больных, что позволяет предполагать терапевтическую роль поясничной лимфодиссекции у больных с метастазами в поясничных лимфатических узлах. Сегодня проксимальным уровнем поясничной лимфаденэктомии при РТМ следует считать по крайней мере нижнюю брыжеечную артерию. Ряд авторов указывают на направление тока лимфы вдоль яичниковых сосудов и подчеркивают необходимость удаления лимфатических узлов до почечных сосудов. По данным одной из работ, метастазы в поясничных лимфатических узлах проксимальнее нижней брыжеечной артерии отмечены у 7 из 11 больных с поражением поясничных лимфатических узлов [49]. При анализе частоты пораже-

ния проксимальной и дистальной групп поясничных лимфатических узлов показано, что она составляет 14,1 и 6,4% соответственно [54]. Причем у 27,3% больных с метастазами в проксимальной группе поясничных лимфатических узлов отсутствовали метастазы в тазовых лимфатических узлах [54]. По данным El-Balat A. и соавт., проксимальнее нижней брыжеечной артерии локализуются 41,1% пораженных поясничных лимфатических узлов при РТМ [55].

Два завершённых рандомизированных исследования не подтвердили терапевтического значения лимфодиссекции при РТМ [14; 18]. Результаты ретроспективных исследований, предполагающие терапевтическое значение лимфодиссекции, поддерживают, но не доказывают эту гипотезу. В ретроспективное исследование, проведенное Kilgore L. C. и соавт., включены 649 больных РТМ I клинической стадии [56]. У 212 больных при селективной тазовой лимфаденэктомии удалено в среднем 11 лимфатических узлов, 205 больным выполнены множественные биопсии тазовых лимфатических узлов (среднее число удаленных лимфатических узлов составило 4), еще 208 больным тазовую лимфаденэктомию не проводили. Показано, что выживаемость больных, которым была выполнена селективная тазовая лимфаденэктомия, оказалась статистически значимо выше таковой больных, которым выполнены множественные биопсии лимфатических узлов. Статистически значимые различия выживаемости больных, которым была выполнена селективная тазовая лимфаденэктомия, и больных, которым лимфатические узлы не удаляли, отмечены при выделении групп низкого (опухоль ограничена телом матки) и высокого (переход на шейку матки, метастазы в яичниках, прорастание серозной оболочки матки, опухолевые клетки в смывах из брюшной полости) риска прогрессирования РТМ. Описанные статистически значимые различия выживаемости сохранялись и в группе больных, которым проводили ДОМТ. Несмотря на ретроспективный характер исследования, авторы пришли к заключению о том, что статистически значимое повышение выживаемости как в целом, так и в группах высокого и низкого риска прогрессирования РТМ свидетельствует о терапевтическом значении лимфаденэктомии, которая может стать инструментом для более адекватного планирования послеоперационной ЛТ [56].

Улучшение выживаемости при удалении большего числа лимфатических узлов может быть объяснено как повышением точности определения стадии, так и удалением лимфатических узлов с микрометастазами, не выявляемыми при стандартном гистологическом исследовании. Girardi F. и соавт. выполнили тазовую лимфодиссекцию 76 больным РТМ [57]. Среднее число удаленных лимфатических узлов составило 37, частота метастазов — 36%. Удаленные лимфатические узлы подвергались тщательному гистологическому исследованию. Оказалось, что в 37% случаев раз-

меры метастазов были менее 2 мм [57]. Улучшение выживаемости больных РТМ без метастазов после лимфодиссекции отмечено Cragun J. M. и соавт. [58]. Они изучили результаты лечения 509 больных РТМ I—IIА стадий, которым выполняли тазовую и поясничную лимфаденэктомию в разных объемах и отметили повышение 5-летней общей выживаемости больных низкодифференцированным РТМ, у которых было удалено более 11 тазовых лимфатических узлов, по сравнению с больными, у которых было удалено менее 11 тазовых лимфатических узлов [58]. При низкой степени дифференцировки, инвазии более половины толщины миометрия, серозном и светлоклеточном РТМ 5-летняя общая выживаемость при удалении более 11 тазовых лимфатических узлов составила 82%, при удалении менее 11 — 64%.

В 2006 г. были проанализированы результаты лечения больных РТМ в США в 1988—2001 гг. [36]. Хирургическая стадия определена у 12 333 больных эндометриальным РТМ (всем им выполнена тазовая и/или поясничная лимфаденэктомия): I стадия была диагностирована у 9009, II — у 1211, III — у 1223 и IV — у 890 больных. К группам промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ были отнесены больные низкодифференцированным РТМ IB стадии, а также больные РТМ IC—IV стадий (FIGO, 1988 г.). Чем больше лимфатических узлов было удалено (1; 2—5; 6—10; 11—20 и более 20), тем выше была 5-летняя выживаемость, определяемая РТМ: 75,3; 81,5; 84,1; 85,3 и 86,8% соответственно ($p < 0,001$). Более того, статистически значимое повышение выживаемости при выполнении лимфаденэктомии отмечено как у больных, у которых имелся только один метастатически измененный лимфатический узел, так и у больных, у которых их было 2—5 и более 5. Статистически значимое повышение 5-летней выживаемости, определяемой РТМ, в зависимости от числа удаленных лимфатических узлов было отмечено и в группе крайне высокого риска прогрессирования, к которой были отнесены больные РТМ IIIC—IV стадий с метастазами в лимфатических узлах: 51,0; 53,0; 53,0; 60,0 и 72,0% ($p < 0,001$) при удалении 1; 2—5; 6—10; 11—20 и более 20 лимфатических узлов соответственно. В группе низкого риска прогрессирования (все опухоли IA стадии, высоко- и умереннодифференцированные опухоли IB стадии; FIGO, 1988 г.) число удаленных регионарных лимфатических узлов не влияло на выживаемость больных. По данным многофакторного анализа, число удаленных лимфатических узлов оказалось независимым фактором прогноза в группах промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ [36]. При наличии метастазов в тазовых или поясничных лимфатических узлах лимфодиссекция с последующей адъювантной терапией улучшает результаты лечения. Так, Mariani A. и соавт. показали, что частота регионарного прогрессирования в тазовых лимфатических узлах через 5 лет после лечения со-

ставляла 57% у больных, которым выполнена селективная лимфаденэктомия и не проведено адъювантное лечение, и только 10% у больных, которым удалено более 10 регионарных лимфатических узлов и проведена ЛТ [10]. Выживаемость больных, у которых не удалось удалить макроскопически измененные лимфатические узлы, ниже выживаемости больных, которым в аналогичной ситуации выполнена лимфаденэктомия [51]. По данным многофакторного анализа, макроскопическая остаточная опухоль в лимфатических узлах являлась значимым фактором, повышающим вероятность смерти от РТМ в 6,85 раза [51].

Лимфаденэктомия улучшает результаты лечения РТМ IIIC стадии. Так, по данным небольшого исследования, в которое были включены 30 больных РТМ IIIC стадии, которым выполнена тазовая и поясничная лимфодиссекция (среднее число удаленных лимфатических узлов составило 66) и проведены ХТ и ЛТ, 5-летняя общая выживаемость при наличии метастазов в тазовых лимфатических узлах составила 100%, в поясничных — 75% [20].

Наиболее убедительный аргумент в поддержку выполнения тазовой и поясничной лимфаденэктомии больным РТМ заключается в том, что в отсутствие метастазов в лимфатических узлах большинство больных могут быть отнесены к группе низкого риска прогрессирования и им может не назначаться ДЛТ. В трех рандомизированных исследованиях не показано увеличения выживаемости больных РТМ I—II стадий при проведении адъювантного ДОМТ по сравнению с наблюдением [11; 59; 60]. Более того, отмечено, что у больных моложе 60 лет ДОМТ статистически значимо повышает риск смерти, в первую очередь за счет статистически значимо более частого развития метакронных опухолей [61]. Таким образом, наблюдение больных без метастазов в регионарных лимфатических узлах следует считать обоснованной альтернативой адъювантному лечению. Изменение тактики послеоперационного лечения при выполнении лимфодиссекции продемонстрировано в целом ряде ретроспективных исследований [8; 35; 62—65]. В отсутствие метастазов в лимфатических узлах риск прогрессирования РТМ низкий, а выживаемость больных без проведения ЛТ или при проведении только ВЛТ высокая.

Литература

1. GLOBOCAN 2008, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide* / Ferlay J., Shin H. R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. M. // IARC CancerBase. — N 10. — Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. — URL: <http://globocan.iarc.fr> (дата обращения 15.05.2012).
2. 426 cases of stage I endometrial carcinoma: a clinicopathological analysis / Marziale P., Atlante G., Pozzi M., Diotallevi F., Iacovelli A. // *Gynecol. Oncol.* — 1989. — Vol. 32, N 3. — P. 278—281.

Продолжение на стр. 8

Начало на стр. 3

3. Carcinoma of the Corpus Uteri / Creasman W. T., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M. A., Beller U., Benedet J. L., Heintz A. P. M., Ngan H. Y. S., Pecorelli S. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2006. — Vol. 95 (suppl. 1). — P. S105—S144.
4. Adenocarcinoma of the endometrium: its metastatic lymph node potential. A preliminary report / Creasman W. T., Boronow R. C., Morrow C. P., DiSaia P. J., Blessing J. // *Gynecol. Oncol.* — 1976. — Vol. 4, N 3. — P. 239—243.
5. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study / Boronow R. C., Morrow C. P., Creasman W. T., DiSaia P. J., Silverberg S. G., Miller A., Blessing J. A. // *Obstet. Gynecol.* — 1984. — Vol. 63, N 6. — P. 825—832.
6. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study / Creasman W. T., Morrow C. P., Bundy B. N., Homesley H. D., Graham J. E., Heller P. B. // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60, N 8 (suppl.). — P. 2035—2041.
7. Aalders J. G., Thomas G. Endometrial cancer-revisiting the importance of pelvic and para-aortic lymph nodes // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 104. — P. 222—231.
8. Orr J. W., Holimon J., Orr P. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997. — Vol. 176. — P. 777—789.
9. Selective pelvic and periaortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma / Homesley H. D., Kadar N., Barrett R. J., Lentz S. S. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 167. — P. 1225—1230.
10. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients / Mariani A., Dowdy S., Cliby W., Haddock M. G., Keeney G. L., Lesnick T. G., Podratz K. C. // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 200—208.
11. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma / Creutzberg C. L., van Putten W. L., Koper P. C., Lybeert M. L., Jobsen J. J., Wárlám-Rodenhuis C. C., De Winter K. A., Lutgens L. C., van den Bergh A. C., van de Steen-Banasik E., Beerman H., van Lent M. // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 1404—1411.
12. Trimble E., Kosary C., Park R. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 71. — P. 340—343.
13. COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Groups. Pelvic lymphadenectomy in high-risk endometrial cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 1996. — Vol. 6. — P. 102—107.
14. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study / ASTEC study group, Kitchener H., Swart A. M., Qian Q., Amos C., Parmar M. K. // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373, N 9658. — P. 125—136.
15. Creasman W. T. The current status of lymphadenectomy in the management of endometrial cancer // *Womens Health (Lond. Engl.)*. — 2011. — Vol. 7, N 1. — P. 33—35.
16. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis // Todo Y., Kato H., Kaneuchi M., Watari H., Takeda M., Sakuragi N. // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375, N 9721. — P. 1165—1172.
17. Therapeutic impact of para-aortic lymphadenectomy in patients with high-risk, early stage and advanced stage endometrial carcinoma / Suzuki Y., Todo Y., Okamoto K., Minobe S., Kato H. // *Proceedings of the 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, Prague, 23—26 Oct 2010.* — Abs. 1433.
18. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial / Benedetti Panici P., Basile S., Maneschi F., Alberto Lissoni A., Signorelli M., Scambia G., Angioli R., Tateo S., Mangili G., Katsaros D., Garozzo G., Campagnutta E., Donadello N., Greggi S., Melpignano M., Raspagliesi F., Ragni N., Cormio G., Grassi R., Franchi M., Giannarelli D., Fossati R., Torri V., Amoroso M., Crocè C., Mangioni C. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2008. — Vol. 100, N 23. — P. 1707—1716.
19. Outcome of high-risk stage IC, grade 3 compared with stage I endometrial carcinoma patients: the postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial / Creutzberg C., van Putten W., Wárlám-Rodenhuis C. C., van den Bergh A. C., de Winter K. A., Koper P. C., Lybeert M. L., Slot A., Lutgens L. C., Stenfert Kroese M. C., Beerman H., van Lent M.; Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 1234—1241.
20. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy / Onda T., Yoshikawa H., Mizutani K., Mishima M., Yokota H., Nagano H., Ozaki Y., Murakami A., Ueda K., Taketani Y. // *Br. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 75. — P. 1836—1841.
21. Analysis of FIGO stage IIIC endometrial cancer patients / McMeekin D. S., Lashbrook D., Gold M., Johnson G., Walker J. L., Mannel R. // *Gynecol. Oncol.* — 2001. — Vol. 81. — P. 273—278.
22. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy / Nelson G., Randall M., Sutton G., Moore D., Hurteau J., Look K. // *Gynecol. Oncol.* — 1999. — Vol. 75. — P. 211—214.
23. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stages I and II carcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group study / Morrow C. P., Bundy B. N., Kumar R. J., Creasman W. T., Heller P., Homesley H. D., Graham J. E. // *Gynecol. Oncol.* — 1991. — Vol. 40, N 1. — P. 55—65.
24. Kim Y., Niloff J. Endometrial carcinoma: analysis of recurrence in patients treated with a strategy minimizing lymph node sampling and radiation therapy // *Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 82. — P. 175—180.
25. Should selective paraaortic lymphadenectomy be part of surgical staging for endometrial cancer / Faught W., Krepart G., Loctocki R., Heywood M. // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 55. — P. 51—55.
26. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread / Goff B., Kato D., Schmidt R., Ek M., Ferry J. A., Muntz H. G., Cain J. M., Tamimi H. K., Figg D. C., Greer B. E. // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 54. — P. 264—268.
27. Podratz K. C., Mariani A., Webb M. Staging and therapeutic value of lymphadenectomy in endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 70. — P. 163—164.
28. Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion in stage I endometrial adenocarcinoma / Doering D. L., Barnhill D. R., Weiser E. B., Burke T. W., Woodward J. E., Park R. C. // *Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 74. — P. 930—933.
29. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer / Franchi M., Ghezzi F., Melpignano M., Cherchi P. L., Scarabelli C., Apolloni C., Zanaboni F. // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 76. — P. 357—361.
30. Goff B. A., Riche L. W. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — Vol. 38. — P. 46—48.
31. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer / Case A. S., Rocconi R. P., Straughn J. M., Jr., Conner M., Novak L., Wang W., Huh W. K. // *Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 108. — P. 1375—1379.
32. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer / Frumovitz M., Singh D. K., Meyer L., Smith D. H., Wertheim I., Resnik E., Bodurka D. C. // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 95, N 3. — P. 463—468.
33. Accuracy of lymph node palpation to determine need for lymphadenectomy in gynecologic malignancies / Arango H. A., Hoffman M. S., Roberts W. S., DeCesare S. L., Fiorica J. V., Drake J. // *Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 95, N 4. — P. 553—556.
34. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / Singh M., Zaino R., Filiaci V., Leslie K. K. // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 106, N 2. — P. 325—333.
35. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients / Chan J. K., Cheung M. K., Huh W. K., Osann K., Husain A., Teng N. N., Kapp D. S. // *Cancer.* — 2006. — Vol. 107, N 8. — P. 1823—1830.
36. Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis: a Gynecologic Oncology Group study / Creasman W. T., Zaino R., Major F. L., DiSaia P. J., Hatch K. D., Homesley H. D. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 178, N 1. — P. 62—65.
37. Surgical staging of early invasive epithelial ovarian tumors / Leblanc E., Querleu D., Narducci F., Chauvet M. P., Chevalier A., Lesoin A., Vennin P., Taieb S. // *Semin. Surg. Oncol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 36—41.
38. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center / Abu-Rustum N., Alektiar K., Iasonos A., Lev G., Sonoda Y., Aghajanian C., Chi D. S., Barakat R. R. // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — Vol. 103, N 2. — P. 714—718.
39. Cost-effectiveness analysis of strategies for the surgical management of grade I endometrial cancer / Cohn D., Huh D., Fowler J., Straughn J. M., Jr. // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 109, N 6. — P. 1388—1395.
40. Comparison of treatment strategies for endometrial adenocarcinoma: analysis of financial impact / Barnes M. N., Roland P., Straughn M., Kilgore L. C., Alvarez R. D., Partridge E. E. // *Gynecol. Oncol.* — 1999. — Vol. 74, N 3. — P. 443—447.
41. Stage IVb endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival / Bristow R. E., Zerbe M. J., Rosenshein N. B., Grumbine F. C., Montz F. J. // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 78, N 2. — P. 85—91.
42. Surgical stage IV endometrial carcinoma: a study of 47 cases / Goff B. A., Goodman A., Muntz H. G., Fuller A. F., Jr, Nikrui N., Rice L. W. // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 52, N 2. — P. 237—240.
43. The role of surgical cytoreductive surgery in stage IV endometrial carcinoma / Chi D. S., Welshinger M., Venkatraman E. S., Barakat R. R. // *Gynecol. Oncol.* — 1997. — Vol. 67, N 1. — P. 56—60.
44. Nodal distribution and its significance in FIGO stage III endometrial cancer / McMeekin D. S., Lashbrook D., Gold M., Scribner D. R., Kamelle S., Tillmanns T. D., Mannel R. // *Gynecol. Oncol.* — 2001. — Vol. 82, N 2. — P. 375—379.
45. Incidence and location of para-aortic lymph node metastases in gynecologic malignancies / Flanagan C., Mannel R., Walker J., Johnson G. A. // *J. Am. Coll. Surg.* — 1995. — Vol. 181, N 1. — P. 72—74.
46. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients / Chan J. K., Urban R., Cheung M. K., Shin J. Y., Husain A., Teng N. N., Berek J. S., Walker J. L., Kapp D. S., Osann K. // *Cancer.* — 2007. — Vol. 109, N 12. — P. 2454—2460.
47. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? / Hsieh C. H., Chang Chien C. C., Lin H., Huang E. Y., Huang C. C., Lan K. C., Chang S. Y. // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 86, N 1. — P. 28—33.
48. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma / Hirahatake K., Hareyama H., Sakuragi N., Nishiya M., Makinoda S., Fujimoto S. // *J. Surg. Oncol.* — 1997. — Vol. 65, N 2. — P. 82—87.
49. Otsuka I., Kubota T., Aso T. Lymphadenectomy and adjuvant therapy in endometrial carcinoma: role of adjuvant chemotherapy // *Br. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 87, N 4. — P. 377—380.
50. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer / Havrilesky L. J., Cragun J., Calingaert B., Synan I., Secord A. A., Soper J. T., Clarke-Pearson D. L., Berchuck A. // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 99, N 3. — P. 689—695.
51. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes / Chuang L., Burke T., Tornos C., Marino B. D., Mitchell M. F., Tortolero-Luna G., Levenback C., Morris M., Gershenson D. M. // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 58, N 2. — P. 189—193.
52. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node positive endometrial cancer / Mariani A., Webb M., Galli L., Podratz K. C. // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 76, N 3. — P. 348—356.
53. Detailed analysis of endometrial cancer patients who underwent resection of upper and lower para-aortic nodes during a lymphadenectomy / Koc S., Ozer S., Turan T., Keskin H. L., Ozfuttu A., Boran N., Tulunay G., Kose M. F. // *Proceedings of the 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, Prague, 23—26 Oct 2010.* — Abs. 1486.
54. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer: lymph node metastasis pattern and identification of predictive factors for lymph-node status / El-Balat A., Fotopoulou C., Sehouli J., Heitz F., Muallem M. Z., Harter P., Krätschell R., du Bois A. // *Proceedings of the 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, Prague, 23—26 Oct 2010.* — Abs. 160.
55. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling / Kilgore L. C., Partridge E. E., Alvarez R. D., Austin J. M., Shingleton H. M., Noojin F., 3rd, Conner W. // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 56, N 1. — P. 29—33.
56. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer / Girardi F., Petru E., Heydarfadai M., Haas J., Winter R. // *Gynecol. Oncol.* — 1993. — Vol. 49, N 2. — P. 177—180.
57. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer / Cragun J. M., Havrilesky L. J., Calingaert B., Synan I., Secord A. A., Soper J. T., Clarke-Pearson D. L., Berchuck A. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 16. — P. 3668—3675.
58. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / Keys H. M., Roberts J. A., Brunetto V. L., Zaino R. J., Spirto N. M., Bloss J. D., Pearlman A., Maiman M. A., Bell J. G.; Gynecologic Oncology Group // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 92, N 3. — P. 744—751.
59. Orton J., Blake P. Adjuvant external beam radiotherapy (EBRT) in the treatment of endometrial cancer: results of the randomized MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 trial // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, N 182. — Abs. 5504.
60. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer / Onsrud M., Cvancarova M., Hellebust T. P., Tropé C. G., Kristensen G. B., Lindemann K. // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31, N 31. — P. 3951—3956.
61. Twelve-year experience in the management of endometrial cancer: a change in surgical and postoperative radiation approaches / Barakat R. R., Lev G., Hummer A., Sonoda Y., Chi D. S., Alektiar K. M., Abu-Rustum N. R. // *Gynecol. Oncol.* — 2007. — Vol. 105, N 1. — P. 150—156.
62. The impact of complete surgical staging on adjuvant treatment decisions in endometrial cancer / Goudge C., Bernhard S., Cloven N., Morris P. // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 93, N 2. — P. 536—539.
63. Fanning J., Nanavati P., Hilgers R. Surgical staging and high dose rate brachytherapy for endometrial cancer: limiting external radiotherapy to node positive tumors // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 87. — P. 1041—1044.
64. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma / Mohan D., Samuels M., Selim M., Shalodi A. D., Ellis R. J., Samuels J. R., Yun H. J. // *Gynecol. Oncol.* — 1998. — Vol. 70, N 2. — P. 165—171.

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ ПО СРАВНЕНИЮ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ИЛИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ И D2-ЛИМФОДИССЕКЦИИ



С.А. Тюляндин
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

При операбельном раке желудка в настоящее время существуют два разных подхода к проведению адъювантного лечения. В США и Европе часто используют химиолучевую адъювантную терапию

на основании результатов исследования Intergroup 0116. В этом исследовании комбинация лучевой терапии и адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом и лейковорином привела к достоверному улучшению безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с наблюдением. Критики этого исследования справедливо указывали, что только у 10% больных, включенных в исследование, была выполнена гастрэктомия с одновременной D2-лимфодиссекцией. У всех остальных больных лимфодиссекция либо не выполнялась, либо выполнялась в объеме D1. Поэтому добавление лучевой терапии больным с неудаленными региональными лимфоузлами могло улучшить локальный контроль и, уменьшив частоту локальных рецидивов, улучшить показатели выживаемости. Но нужна ли адъювантная лучевая терапия больным, которым выполнялась D2-лимфодиссекция? На этот вопрос должно было ответить исследование ARTIST, проведенное в Южной Корее, где D2 лимфодиссекция является стандартной процедурой при выполнении гастрэктомии по поводу

рака желудка.

В это исследование включались больные IB-IV(M0) рака желудка после выполнения радикальной гастрэктомии лимфодиссекции D2. После рандомизации они получали либо адъювантную химиотерапию (АХТ) комбинацией ХР (цисплатин 60 мг/м² 1 день и капецитабин 1000 мг/м² 2 раза в день 14 дней каждые 3 недели 6 курсов), либо химиолучевую терапию (АХЛТ), которая проводилась после двух курсов ХР в дозе 1,8 Гр 5 дней в неделю 5 недель до суммарной дозы 45 Гр на фоне приема капецитабина в дозе 825 мг/м² 2 раза в день ежедневно с последующим проведением еще 2 курсов лечения комбинацией ХР. В последующем проводилось наблюдение и обследование больных каждые 6 месяцев в течение 5 лет после окончания лечения. В исследование было включено 458 больных. Медиана наблюдения составила 7 лет, в течение которых у 141 больного отмечено прогрессирование заболевания: 79 в группе АХТ и 62 в группе АХЛТ. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в обеих группах достоверно не отличались

(HR=0,74, p=0,92). Показатели 5-летней общей выживаемости составили 73% и 75% для АХТ и АХЛТ соответственно (p=0,523). При проведении АХЛТ отмечали уменьшение частоты местных рецидивов болезни: 13% и 7% для группы АХТ и АХЛТ соответственно. Частота возникновения отдаленных метастазов составила 24% и 27% соответственно. При проведении подгруппового анализа было обнаружено, что проведение АХЛТ достоверно уменьшает риск прогрессирования у больных с наличием метастазов в удаленных лимфоузлах. Анализ биомаркеров (HER2, MET, EGFR, p53, FGFR2, MLH1, e-кадгерин, вирус Эпштейн-Барра) не выявил влияния ни одного из них на отдаленные результаты лечения. Таким образом, авторы делают вывод, что проведение АХЛТ после выполнения радикальной гастрэктомии и D2-лимфодиссекции у больных раком желудка формально обладает равной эффективностью с АХТ. О высокой эффективности обоих методов лечения свидетельствуют показатели 5-летней общей выживаемости, достигнутой в этом исследовании. Это

исследование еще раз подтверждает целесообразность проведения адъювантной терапии у больных операбельным раком желудка. Одновременно подгрупповой анализ показал, что проведение АХЛТ может быть полезно для больных с наличием метастазов в удаленных лимфоузлах. У больных с отсутствием метастазов в лимфоузлах достаточно проведение одной АХТ. Для того чтобы определить значение АХЛТ в сравнении с АХТ у больных раком желудка после радикальной операции с наличием метастазов в региональных лимфатических узлах, проводится рандомизированное исследование ARTIST-2.

Литература:

1. Park SH, Sohn TS, Lim DH, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemotherapy in gastric cancer: Final report of the ARTIST trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*, published online before print January 5, 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.58.3930.

ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

В лечении аденокарциномы прямой кишки отсрочка в выполнении хирургического вмешательства через 6-12 недель после лучевой терапии может привести к увеличению частоты полных патологических ответов (пПО), но оптимальное время отсрочки в отношении показателей выживаемости не было определено. Поэтому цель нового исследования заключалась в оценке влияния временной отсрочки на общую смертность. В исследовании включали пациентов с аденокарциномой прямой кишки и отсутствием признаков метастазирования на момент постановки диагноза, которым проводилась предоперационная химиолучевая терапия с последующей радикальной хирургической резекцией. Медицинские сведения о пациентах получены из Национальной онкологической базы данных (National Cancer Data Base). Для описательной статистики и создания модели Кокса использовались стандартные статистические методики. В исследование были включены 6805 пациентов, преимущественно европейцы (87,2%) и пациенты

мужского пола (63,9%), которым, как правило, проводилась низкая передняя резекция прямой кишки (57,3%), формирование колоанального анастомоза (8,4%) или брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (28,4%). Медиана выживаемости составила 66,6 месяцев. Влияние таких факторов, как возраст, опухолевая инвазия по краям резекции (+/-), индекс коморбидности, время до опорожнения после операции, стадия по классификации TNM, объем операции и доходы пациента оказывали значительное влияние на смертность после лучевой терапии и операции (p<0,05 для всей выборки). В исследовании была отмечена достоверная взаимосвязь между временной отсрочкой и пПО (p=0,0002). При временной отсрочке менее 30 дней только у 4,0% пациентов отмечался пПО, тогда как при выполнении хирургического вмешательства через 75 дней, пПО были зарегистрированы у 9,3% пациентов. Если операция была отложена более чем на 75 дней, отмечалось снижение частоты пПО. В целом, у 6,8% пациентов (n=461) отмечены пПО. С

помощью скорректированной модели Кокса показано, что отсрочка операции более чем на 60 дней, была связана с 20% увеличением риска смертности (95% ДИ: 1,068 – 1,367). Эта тенденция становилась более выраженной с увеличением интервала до хирургического вмешательства. Отсрочка операции на срок более 75 дней была связана с 28% увеличением риска смертности (95% ДИ: 1,06 – 1,55), тогда как у пациентов, которым операция была выполнена в течение 60 дней после лучевой терапии, наблюдалось улучшение выживаемости. Хотя соблюдение временного интервала до 75 дней между лучевой терапией и хирургическим вмешательством может оказать положительное влияние на достижение более высокой частоты полных патологических ответов, отсрочка операции и последующей системной химиотерапии более чем на 60 дней приводит к снижению общей выживаемости у больных раком прямой кишки.

Источник: Ciara R Huntington et al. *Journal of Clinical Oncology* 33, 2015 (suppl 3; abstr 510).



Москва 2015
23–24 Апреля

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ОПУХОЛИ ЖКТ»



Российское общество клинической онкологии при содействии Ассоциации онкологов России, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)



rosoncweb.ru

Программа уже опубликована на сайте!

КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ В ОНКОЛОГИИ



Н.С. Багирова
Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина,
Москва

До 500 000 случаев внутрибольничных инфекций кровотока ежегодно регистрируют в США, что связано с увеличением стоимости лечения и уровня летальности [6]. Инфекции, обусловленные внутрисосудистыми устройствами (ВСУ), составляют 11% всех нозокомиальных инфекций США [5]. Инфекции кровотока, связанные с внутрисосудистыми катетерами (ВК), в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после пневмонии и инфекций брюшной полости занимают 3 место [11]. Ежегодно в США регистрируют более 5 миллионов центральных внутрисосудистых катетеров (ЦВК) [8] и до 15 миллионов дней пребывания в ОРИТ пациентов с ЦВК [4, 5, 9]. Именно при ЦВК

регистрируют основную долю инфекций кровотока, связанных с ВК. Летальность в ОРИТ при инфекциях кровотока, связанных с ВК, в немалой степени зависит от организации контроля над заболеванием. Каждый эпизод инфекции, связанной с ВК, значительно увеличивает длительность пребывания пациента в стационаре, что неминуемо грозит дополнительными расходами на медицинское обслуживание пациентов. В последние годы увеличение расходов на один эпизод инфекции, связанной с внутрисосудистым катетером, составляет в среднем примерно 33-44000 долларов для взрослых, 54-75000 долларов в хирургических отделениях для взрослых и около 49000 долларов

в ОРИТ для детей [6].

Большинству стационарных пациентов с онкологическими заболеваниями требуется внутрисосудистый доступ в течение длительного времени для проведения терапевтических, диагностических и иных мероприятий, что связано с высоким риском инфекций кровотока. Случаи инфекций, связанных с катетером, варьируют от 9% до 80%, в зависимости от типа установленного катетера, места установки катетера и группы факторов риска у той или иной категории больных. В 70-85% случаях предполагаемый диагноз не подтверждается после проведения микробиологических исследований [10].

Терминология, используемая для обозначения различных типов катетеров, неоднозначна, так как многие врачи и исследователи используют различные термины (таблица 1).

Термины, используемые для описания инфекций, связанных с внутрисосудистыми катетерами, также могут ввести в заблуждение. Многочисленные публикации, посвященные теме инфекций, связанных с установкой ВСУ, содержат различные термины и определения. До сих пор не составлено окончательное и общепризнанное мнение, что считать стандартным определением инфекции, связанной с ВСУ. В англоязычной литературе встречается различная терминология: инфекции кровотока, связанные катетером (CRBSI, catheter-related bloodstream infections), инфекции кровотока, ассоциированные с катетером (CABSИ, catheter-associated bloodstream infections), инфекции кровотока, ассоциированные с центральными венозными катетерами (CLABSI, central line-associated bloodstream infection). Deborah Tomlinson с соавт. [10] провели всесторонний анализ научных публикаций по данной теме. Оказалось, что определения, используемые авторами, весьма варьируют, сопоставимость факторов риска, заболеваемости, методов диагностики и управления инфекцией вследствие этого затруднена. Авторы манипулируют терминами, порой принимая их за синонимы, в то время как различия между ними существуют. Термины CABSИ и CLABSI используют в основном в исследовательской литературе. CRBSI (инфекции, связанные с внутрисосудистыми катетерами) – это определение обычно используют в практической работе при диагностике и лечении пациентов с подозрением на инфекцию в связи с ВСУ, т.е. это - клиническое определение с микробиологическим подтверждением. Диагностика включает специальные микробиологические методы, которые подтверждают, что катетер является источником инфекции кровотока. В дальнейшем в тексте будет использован термин катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) - инфекции кровотока, связанные с ВСУ. Первичным источником инфек-

ций кровотока принято считать ВСУ, если пациенту был установлен катетер в течение 48-часового периода до развития инфекции кровотока, при условии отсутствия каких-либо иных источников инфекции. Однако ввиду того, что в некоторых случаях при наличии ВСУ, у пациентов инфекции кровотока на самом деле имеют совсем другие первичные источники инфекции (например, панкреатит, мукозит, пневмония), которые довольно сложно сразу определить, нередко случаи ложноположительной диагностики.

КАИК следует считать нозокомиальной инфекцией, если эпизод имел место после 48 часов с момента госпитализации или в течение 48 часов после выписки пациента. Если был сделан посев крови и при этом получен рост микроорганизма (то есть результат положительный), то это следует считать доказательством КАИК только при условии, что катетер не был удален в течение 48 часов до посева крови.

Классическим проявлением инфекций, связанных с внутрисосудистым катетером, является лихорадка и озноб сразу после получения сосудистого доступа через катетер, который был заблокирован в течение некоторого времени. Тем не менее, диапазон клинических проявлений может быть шире, и катетер не всегда сразу рассматривается в качестве источника лихорадки. Большинство эпизодов не связаны с видимой патологией в месте установки катетера. Если у больного с установленным катетером не выявлен альтернативный источник, то нередко инфекция кровотока классифицируется как КАИК. Такой подход может привести к завышенному значению ВСУ как источника инфекций кровотока, то есть к ложной диагностике.

Таким образом, когда требуется подтвердить, что катетер является истинным источником инфекции, должны быть использованы специальные методы диагностики. Для микробиологической диагностики КАИК были предложены методы, не требующие удаления катетера или с обязательным его удалением (таблица 2) [1, 5].

В соответствии с последними рекомендациями CDC [3, 9], для диагностики КАИК следует сделать микробиологический количественный посев сегмента удаленного катетера и получить положительную гемокультуру (посев крови непосредственно из вены) при качественном методе посева крови. На современном этапе диагностика КАИК возможна и без удаления катетера. Широкое распространение систем с непрерывным автоматическим мониторингом гемокультур (например, VASTEC FX 400, Veston Dickinson), с фиксацией времени роста микроорганизмов во флаконах, позволяет избежать необоснованного удаления катетера и риска, связанного с установкой нового катетера. Для диагностики КАИК разработан

Таблица 1. Типы катетеров для венозного или артериального доступа, риск инфекции [8].

Тип катетера	Место установки	Длина	Комментарии
Периферический венозный катетер	Обычно устанавливают в вены предплечья или кисти.	<3 дюйма (7,62 см)	Флебит при использовании; редко связан с инфекцией кровотока. В основном – для краткосрочного использования
Периферический артериальный катетер	Обычно устанавливают в лучевую артерию; катетер может быть установлен в бедренную, подмышечную, плечевую, заднюю большеберцовую артерии	<3 дюйма (7,62 см)	Низкий риск инфекции; редко связан с инфекцией кровотока. Для краткосрочного использования в основном для мониторинга гемодинамического состояния, определения газов крови у больных в ОРИТ
Средний катетер	Устанавливают через локтевую ямку в проксимальные внутренние вены предплечья или вены головы; не применяют для центральных вен, периферических катетеров	От 3 до 8 дюймов (7,62-20,32 см)	Анафилактические реакции были зарегистрированы при применении катетеров из эластомерного гидрогеля; более низкие показатели флебитов, чем при периферических катетерах
Нетуннелированный центральный венозный катетер	Для чрескожной установки в центральные вены (подключичная, внутренняя яремная или бедренная)	≥8 см в зависимости от размеров пациента	Основная доля КАИК. Наиболее часто используемый краткосрочный катетер
Легочные артериальные катетеры	Устанавливают по проводнику с тefлоновым покрытием в центральную вену (подключичная, внутренняя яремная или бедренная), обычно не более чем на 3 дня	≥30 см в зависимости от размеров пациента	Обычно поверхность катетера покрыта гепарином; уровень инфекций кровотока сходен с центральным венозным катетером; подключичный доступ предпочтителен для снижения риска инфицирования
Периферически установленный центральный венозный катетер (PICC)	Устанавливают через периферическую вену (внутренняя вена предплечья, вена головы или плеча) в верхнюю полую вену	≥20 см в зависимости от размеров пациента	Более низкий уровень инфекции, чем при нетуннелированных центральных венозных катетерах. Риск инфекции сходный с ЦВК у больных ОРИТ. Представляет альтернативу катетеризации подключичной или яремной вены.
Туннелированный центральный венозный катетер	Хирургически имплантированный ЦВК, устанавливают в подключичную, внутреннюю яремную или бедренную вены. Туннелированная часть с выходом на поверхность кожи и с манжетой Dacron® на границе внутренней и внешней частей устройства	≥8 см в зависимости от размеров пациента	Манжета подавляет проникновение микроорганизмов в просвет катетера; уровень инфицирования ниже, чем при нетуннелированных центральных венозных катетерах. Для долгосрочного использования
Полностью имплантированный порт-катетер	Подкожный резервуар с самоуплотняющейся перегородкой, туннелируется под кожей, доступ в подключичную или внутреннюю яремную вену с помощью иглы через неповрежденную кожу	≥8 см в зависимости от размеров пациента	Самый низкий риск развития КАИК, улучшение качества жизни пациента; нет необходимости в локальном уходе за местом установки катетера; для удаления катетера требуется хирургическое вмешательство
Пупочные катетеры	Устанавливают либо в пупочную вену, либо в пупочную артерию	≤6 см в зависимости от размеров пациента	Риск развития КАИК сходен для катетеров пупочной вены и для катетеров пупочной артерии

метод парных посевов крови с дифференцированным временем роста (ДВР): посев образцов крови, взятых одновременно из катетера и из периферической вены. IDSA (Infectious Diseases Society of America, Общество инфекционных заболеваний США) метод парных посевов крови с ДВР рекомендован для диагностики КАИК как основной. Следует заметить, что данный метод возможен только при наличии в лаборатории современного анализатора гемокультур с функцией фиксации времени роста микроорганизмов в инкубируемых флаконах (автоматизированная система длительного мониторинга с непрерывным контролем). Разница во времени роста между образцом крови, взятым для посева из катетера и из вены должна составлять **для взрослых пациентов ≥120 минут, для детей ≥150 минут** с приоритетным ростом образца крови из катетера. Обязательным условием данного метода является одинаковый объем крови, введенный во флаконы как для посева образца из вены, так и из катетера. Чувствительность данного метода диагностики КАИК составляет 94%, специфичность – 91%. Следует подчеркнуть, что при данном методе диагностики нет необходимости удалять катетер [2, 12].

Микробиологическое подтверждение КАИК следует считать достоверным только при определенных условиях. Во-первых, если при посеве крови выделен микроорганизм, который считается признанным патогеном (например, золотистый стафилококк, синегнойная палочка, грибы рода *Candida* и проч.), при этом можно ограничиться только одним посевом крови для доказательства КАИК. Во-вторых, в определенных случаях следует сделать дополнительно посев крови не менее 2-х раз в течение 48 часов:

- если получен рост микроорганизмов, которые считаются нормальными обитателями кожи и слизистых оболочек (например, стрептококки группы “viridans”, коагулазонегативные стафилококки)
- если получен рост сапрофитов, т. е. нормальных обитателей окружающей среды (вода, почва, воздух) (например, микрококки, аэробные грамположительные споровые палочки рода *Bacillus*, аспергиллы и проч.)

В дополнение к этому, КАИК следует считать подтвержденным, если нет иных, кроме ВСУ, первичных источников инфекции (например, пневмония, интра-абдоминальный абсцесс и т.д.).

После подтверждения диагноза КАИК посев крови должен быть ежедневным до получения отрицательных гемокультур. Посев крови из периферической вены может быть необязательным, если сделать посевы крови из всех просветов катетера, и если пациент клинически стабилен.

Рекомендации по управлению КАИК основаны на 2-х главных клинических решениях:

1. надлежащее и своевременное назначение системной антимикробной терапии
2. удаление катетера или попытка терапии без удаления катетера

Таблица 2. Методы диагностики КАИК.

	метод	описание	Критерии положительного результата	Чувствительность %	Специфичность %
Метод не требует удаления ВК	Качественный посев крови из ВК	1 или более гемокультур	Любой рост	87	83
	Количественный посев крови из ВК (редко применяется)	Посев крови из ВК методом лизис-центрифугирования или непосредственно на питательную среду чашки Петри	≥100 КОЕ/мл	77	90
	Парный количественный посев крови (редко применяется)	Одновременный посев крови из ВК и из ПВ	Обе гемокультуры положительные, рост одного и того же микроорганизма, но количество микроорганизмов при посеве крови из ВК в 5 раз больше, чем из ПВ	87	98
	Метод парного посева крови с ДВР	Одновременный посев крови из ВК и из ПВ при непрерывном мониторинге	Обе гемокультуры положительные, рост одного и того же микроорганизма из обоих образцов крови, но при посеве крови из ВК рост получен на 120/150 и более минут раньше, чем из ПВ	85	81
Метод требует удаления ВК	Качественный посев сегмента ВК	Сегмент ВК поместить в пробирку с питательным бульоном, инкубировать 24-72 часа	Учет наличия роста	90	72
	Полуколичественный посев сегмента ВК	5 см сегмента ВК прокатывают по поверхности кровяного агара 4 раза с последующей инкубацией	≥ 15 КОЕ/мл	85	82
	Количественный посев сегмента ВК (редко применяется)	предварительная обработка ВК ультразвуком или специальными щетками	≥ 100 КОЕ/мл	83	87

ВК – внутрисосудистый катетер; ПВ – периферическая вена; гемокультура – определенный объем крови (непосредственно из вены пациента или из внутрисосудистого катетера), который следует внести немедленно в один или несколько флаконов с питательной средой. Получение роста – положительная гемокультура, отсутствие роста в течение 5-7 суток инкубации – отрицательная гемокультура; ДВР – дифференцированное время роста

Таблица 3. Ведение инфекций, связанных с ВСУ [5, 8]

Осложненные инфекции, связанные с ВСУ	Неосложненные инфекции, связанные с ВСУ (у пациентов после удаления катетера инфекция кровотока и лихорадка разрешились в течение 72 часов в отсутствие эндокардита или гнойного тромбоза, возбудитель не <i>S. aureus</i> , нет активного злокачественного заболевания или иммуносупрессии)				
	КНС	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus spp</i>	грам(-) палочки	<i>Candida spp</i>
Эндокардит, септический тромбоз, Остеомиелит и проч.					
Краткосрочные ЦВК/АК и долгосрочные ЦВК/порт:	Краткосрочные ЦВК/АК:	Краткосрочные ЦВК/АК:	Краткосрочные ЦВК/АК:	Краткосрочные ЦВК/АК:	Краткосрочные ЦВК/АК:
Удаление, системные антимикробные препараты¹ 4-6 недель или 6-8 недель при остеомиелите	Удаление, системные антимикробные препараты ¹ 5-7 дней ИЛИ: Сохранить ² , системные антимикробные препараты ¹ 10-14 дней	Удаление, системные антимикробные препараты минимум 14 дней	Удаление, системные антимикробные препараты ¹ 7-14 дней	Удаление, системные антимикробные препараты ¹ 7-14 дней	Удаление, системные антимикробные препараты ¹ 14 дней от дня получения первой отрицательной гемокультуры
	Долгосрочные ЦВК/порт:	Долгосрочные ЦВК/порт:	Туннелированные ЦВК/порт:	Долгосрочные ЦВК/порт:	
	Сохранить ² , системные антимикробные препараты + «замок» с антибиотиками 10-14 дней	Удалить ³ , системные антимикробные препараты ¹ 4-6 недель	Сохранить ² , системные антимикробные препараты ¹ + «замок» с антибиотиками 7-14 дней	Удалить ³ , системные антимикробные препараты ¹ 10-14 дней ИЛИ: Сохранить ² , системные антимикробные препараты ¹ + «замок» с антибиотиками 10-14 дней, удалить при отсутствии эффекта	

¹ – выбор наиболее соответствующего антимикробного препарата, основанный на существующих рекомендациях; ² – удалить катетер, если попытка его сохранить сопровождается клинически ухудшением, рецидивом инфекции или ее персистенцией; ³ – современные руководства рекомендуют попытаться сохранить катетер, но исход может быть неблагоприятным

Определенный алгоритм действий должен быть выбран на основе подозрения на КАИК или доказанной КАИК. Алгоритм ведения инфекций, связанных с ВСУ, с учетом сложности клинической ситуации и наиболее часто регистрируемых возбудителей КАИК представлен в таблице 3.

Решение об удалении катетера зависит от типа катетера, от выделенного возбудителя. Это решение становится более сложным, когда учитываются конкретные особенности пациентов, например, какой тип ВСУ требуется (туннелированный или имплантированный), возможность венозного доступа.

В соответствии с рекомендациями IDSA туннелированный катетер следует удалять во всех случаях тяжелых инфекций (например, тромбоз, эндокардит, остеомиелит) и при всех инфекциях, вызванных золотистым стафилококком, грам(-) палочками, энтерококками, дрожжевыми гри-

бами рода *Candida*. Катетер может быть сохранен, если КАИК обусловлены КНС, если системные антибиотики назначены в сочетании с «замками» с антибиотиками. Но при установке туннелиро-



3-5 | **2015**
ИЮНЯ | **СОЧИ**

Г. СОЧИ, УЛ. ОРДЖОНИКИДЗЕ,
11 А, ГОСТИНИЦА MERCURE

ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ И СИМПОЗИУМОВ 2015: ЗАПАД



Организатор:

Российское общество клинической онкологии | rosoncweb.ru

Таблица 4. Антимикробные препараты для внутривенного введения при КАИК у взрослых в зависимости от возбудителя [8].

возбудитель	антимикробный препарат выбора	^a Дозы	Альтернативный антимикробный препарат	комментарии
Грам(+) кокки				
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Метициллин-чувствительные штаммы	^b Пенициллин, устойчивый к действию пенициллиназ	Нафциллин или Оксациллин, 2 г 4 раза в день	Цефазолин 2 г х каждые 8 час. Или ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 час.	^c Пенициллины, устойчивые к действию пенициллиназ, или цефалоспорины предпочтительнее ванкомицина. При гемодиализе цефтазидим 20 мг/кг, округлить до 500 мг, после диализа
Метициллин-резистентные штаммы	ванкомицин	Ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 час.	Даптомицин 6-8 мг/кг/день или линезолид, или ванкомицин+рифампицин/гентамицин, или триметоприм/сульфаметоксазол в монотерапии (при чувствительности к нему)	регистрируются штаммы <i>S. aureus</i> с пониженной чувствительностью к ванкомицину или резистентные, резистентные к линезолиду и даптомицину
Коагулазонегативные стафилококки				
Пенициллин, устойчивый к действию пенициллиназ	Пенициллин, устойчивый к действию пенициллиназ	Нафциллин или Оксациллин, 2 г 4 раза в день	I поколение цефалоспоринов (цефазолин) или ванкомицин или триметоприм/сульфаметоксазол (при чувствительности к ним)	Ванкомицин предпочтительнее нафциллина или оксациллина, но есть опасения из-за возможной устойчивости штаммов к ванкомицину
Метициллин-резистентные штаммы	ванкомицин	Ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 час.	Даптомицин 6-8 мг/кг/день или линезолид, или квинопристин/далфопристин	Для взрослых весом менее 40 кг доза линезолида 10 мг/кг. Регистрируются резистентные к линезолиду штаммы
<i>Enterococcus faecalis/Enterococcus faecium</i>				
Ампициллин-чувствительные штаммы	Ампициллин или (ампициллин или пенициллин) ± аминогликозиды	Ампициллин 2 г каждые 4-6 часов или ампициллин ± гентамицин, 1 мг/кг каждые 8 часов	ванкомицин	У ванкомицина преимущества в дозировании, но регистрируются резистентные штаммы
Ампициллин-резистентные, ванкомицин-чувствительные штаммы	ванкомицин± аминогликозиды	Ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 час.± гентамицин, 1 мг/кг каждые 8 часов	Линезолид или даптомицин 6 мг/кг/день	квинопристин/далфопристин неэффективен против <i>Enterococcus faecalis</i>
Ампициллин-резистентные, ванкомицин-резистентные штаммы	Линезолид или даптомицин	Линезолид 600 мг каждые 12 час. или даптомицин 6 мг/кг/день	квинопристин/далфопристин 7,5 мг/кг каждые 8 часов	Чувствительность штаммов энтерококков к ванкомицину варьирует; квинопристин/далфопристин неэффективен против <i>Enterococcus faecalis</i>
^a Грам(-) бактерии				
<i>Escherichia coli, Klebsiella spp.</i>				
Штаммы не вырабатывают бета-лактамазы расширенного спектра действия	Цефалоспорины III поколения	Цефтриаксон 1-2 г/день	Ципрофлоксацин или азтреонам	Чувствительность штаммов варьирует
Штаммы вырабатывают бета-лактамазы расширенного спектра действия	карбапенемы	Эртапенем 1 г/день, или имипенем 500 мг каждые 6 час., или меропенем 1 г каждые 8 час., или дорипенем 500 мг каждые 8 час.	Ципрофлоксацин или азтреонам	Чувствительность штаммов варьирует
<i>Enterobacter spp., Serratia marcescens</i>	карбапенемы	Цефепим или ципрофлоксацин	Цефепим или ципрофлоксацин	Чувствительность штаммов варьирует
<i>Acinetobacter spp</i>	Ампициллин/сульбактам или карбапенемы	Ампициллин/сульбактам 3 г каждые 6 час., или имипенем 500 мг каждые 6 час., или меропенем 1 г каждые 8 час.		Чувствительность штаммов варьирует
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	триметоприм/сульфаметоксазол	триметоприм/сульфаметоксазол 3,5 мг/кг каждые 8 час.	Тикарциллин/клавулановая кислота	Чувствительность штаммов варьирует
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефалоспорины IV поколения, или карбапенемы, или пиперациллин/тазобактам± аминогликозиды	Цефепим 2 г каждые 8 час., или имипенем 500 мг каждые 6 час., или меропенем 1 г каждые 8 час., или пиперациллин/тазобактам 4,5 г каждые 6 час.±амикацин 15 мг/кг каждые 24 час. Или тобрамицин 5-7 мг/кг каждые 24 час.		Чувствительность штаммов варьирует
<i>Burkholderia cepacia</i>	триметоприм/сульфаметоксазол или карбапенемы	триметоприм/сульфаметоксазол 3,5 мг/кг каждые 8 час., или имипенем 500 мг каждые 6 час., или меропенем 1 г каждые 8 час.		Другие виды, такие как <i>B. acidovorans</i> и <i>B. riski</i> ii, могут быть чувствительны к тем же противомикробным препаратам
грибы				
<i>Candida albicans</i> и прочие виды <i>Candida</i>	Эхинокандины или флуконазол (если есть чувствительность к препарату)	Каспофунгин вводная доза 70 мг/кг, затем 50 мг/кг / день, или микафунгин 100 мг в день, или анидулафунгин вводная доза 200 мг, затем 100 мг в день, или флуконазол 400-600 мг/день	Липидные формы амфотерицина В	Эхинокандины следует назначать тяжелым больным до тех пор, пока не будет идентифицирован микроорганизм
Редкие возбудители				
<i>Corynebacterium jeikeum</i> (группа JK)	ванкомицин	Ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 час	Линезолид (основываясь на активности in vitro)	Проверьте чувствительность для других коринебактерий
<i>Chryseobacterium (Flavobacterium) spp.</i>	Фторхинолоны, такие, как левофлоксацин	Левифлоксацин 750 мг каждые 24 часа	триметоприм/сульфаметоксазол или имипенем, или меропенем	основываясь на активности in vitro
<i>Ochrobacterium anthropi</i>	триметоприм/сульфаметоксазол или фторхинолоны	триметоприм/сульфаметоксазол 3,5 мг/кг каждые 8 час., или ципрофлоксацин 400 мг каждые 12 час.	имипенем, или меропенем, или эртаменем, или дорипенем + аминогликозиды	
<i>Malassezia furfur</i>	амфотерицин В		вориконазол	Введение внутривенно липидов следует прекратить. Некоторые специалисты рекомендуют удаление катетера
<i>Mycobacterium spp.</i>	Чувствительность штаммов варьирует			Различные виды имеют широкий спектр чувствительности к противомикробным препаратам

^aПервоначальные дозы антимикробных препаратов для взрослых пациентов с нормальной функции почек и печени и без известных лекарственных взаимодействий

Фторхинолоны не должны использоваться для пациентов менее 18-летнего возраста.

^bПенициллин, если штамм чувствителен.

^cНекоторые врачи добавляют аминогликозид в течение первых 5 дней терапии.

^dВ ожидании результатов по чувствительности штамма к антибиотикам

Начало на стр. 10

ванных или имплантированных устройств катетеры следует удалять в связи с тяжелыми инфекциями (например, тромбоз, эндокардит, остеомиелит), при инфекции просвета катетера, инфекции кармана, при абсцессах в области порта, если патогенами являются *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.* Попытка сохранить катетер привлекательна во многих отношениях (экономические причины, нежелательные дополнительные манипуляции по замене ВСУ и проч.). Тем не менее, удаление катетера значительно снижает риск рецидива инфекции, случаи упорной бактериемии или гематогенной грибковой инфекции, диссеминации инфекции [7].

Системная антибактериальная терапия. В назначении эмпирической антибактериальной терапии при подозрении на КАИК следует учитывать клиническое состояние пациента, микробиологически подтвержденную колонизацию или инфекцию резистентными микроорганизмами, аллергические реакции, а также особенности состояния резистентности возбудителей КАИК конкретного отделения.

Ванкомицин рекомендуется для эмпирической терапии в лечебных учреждениях с повышенной распространенностью метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA), но если значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) ванкомицина > 2 мг/мл, следует применять альтернативные антимикробные препараты, такие, как даптомицин. Линезолид не рекомендуется назначать в качестве эмпирической терапии при подозрении на КАИК, когда нет доказательств в качестве микробиологического подтверждения [8].

Эмпирический выбор антибиотиков с учетом грам (-) бактерий должен быть основан на локальных данных антимикробной активности препаратов с учетом тяжести заболевания (например, цефалоспорины IV поколения, карбапенемы или бета-лактамы в комбинации с аминогликозидами или без них). Комбинацию антибиотиков следует применять для штаммов грам(-) палочек, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и др. в случаях, когда есть подозрение на КАИК у пациентов с нейтропенией, тяжело больных пациентов с сепсисом или пациентов с известной колонизацией такими возбудителями, но с обязательным постоянным контролем чувствительности штаммов к антибиотикам.

В дополнение к антимикробным препаратам, эффективным против грам(+) микроорганизмов, эмпирическая терапия при подозрении на сепсис у больных с бедными катетерами в критическом состоянии должна включать и антибиотики, активные против грам(-) бактерий и различных видов *Candida*. Эмпирическая терапия при грибковой инфекции не

рекомендуется как обычная практика за исключением пациентов с высоким риском: тяжесть заболевания, наличие множественных факторов риска кандидемии (например, длительное пребывание в ОРИТ, назначение полного парентерального питания, наличие иммуносупрессии, длительное воздействие антибиотиков, кандидемия без удаления катетера в анамнезе, микробиологически подтвержденная колонизация тканей пациента кандидами). Для эмпирического лечения при подозрении на КАИК, обусловленную кандидами, следует применять эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин) или, у отдельных пациентов, флуконазол. Флуконазол можно использовать для пациентов, которым ранее (предыдущие 3 месяца) не назначали азолы (вориконозол, позаконазол, флуконазол) и в тех лечебных учреждениях, где риск инфекции, обусловленной *Candida krusei* или *Candida glabrata* очень низкий [8].

У пациентов с признаками сепсиса не следует добавлять третий препарат иного класса с активностью против грам(-) бактерий, пока не получены результаты микробиологического исследования, что обосновано риском распространения резистентных штаммов. Представляется логичным вводить антимикробные препараты через все просветы катетера поочередно или путем ротации дозы [12].

Длительность терапии антимикробными препаратами составляет от 4 до 6 недель у пациентов с персистирующей фунгемией и бактериемией (*Staphylococcus aureus*) после удаления катетера (т.е. >72 часов после удаления катетера), при инфекционном эндокардите или гнойном тромбозе, при остеомиелите. Длительность антимикробной терапии при остеомиелите у взрослых составляет 6-8 недель.

После того, как возбудитель идентифицирован, для прицельной терапии должен быть выбран антимикробный препарат на основании антибиотикограммы. В идеале следует выбрать монотерапию антибиотиком широкого спектра действия. При сохраненном катетере длительность лечения составляет 10-14 дней от дня, когда был сделан посев крови из каждого просвета катетера с первым отрицательным результатом посева [8]. В некоторых случаях показана более длительная терапия (например, КАИК, осложненный эндокардитом, гнойным тромбозом). Было предложено использовать антибиотики с эффективным *in vitro* действием в биопленке (например, ципрофлоксацин и рифампицин) но в настоящее время нет доказательств того, что эти препараты улучшают клинический исход. Кроме того, рифампицин не следует применять в качестве монотерапии из-за быстрого развития к нему резистентности. Если катетер удаляется, пациенты должны получать системную антимикробную терапию в течение 10-14 дней. Пероральная терапия может рассматриваться, если доступна соответствующая форма

препарата и трудно поддерживать его введение внутривенным доступом. Короткие (5-7 дней) курсы терапии целесообразны, если КАИК обусловлены коагулазонегативными стафилококками, но при 2-х условиях: катетер удален, после его удаления получен отрицательный посев крови. При КАИК без эндокардита нет доказательств в пользу комбинации аминогликозидов с другими антибиотиками для достижения синергидного эффекта [12].

Терапия с применением «замков» из растворов. Применение «замков» со спиртом, использование «замков» с тауролидином, антибиотиками или консервантами, содержащими раствор гепарина, могут снизить риск инфекции в некоторых группах пациентов. В целях профилактики КАИК рекомендуется преимущественно использовать антисептики, а не антибиотики, чтобы снизить риск развития резистентности у возбудителей КАИ.

Терапия с применением «замков» из антибиотиков (АЗТ) может быть использована в дополнение к системной терапии с целью уменьшения неудач в лечении, связанных с образованием биопленок из микроорганизмов. Антимикробный препарат вводят в просвет катетера (как правило, ≤ 1,5 мл) и оставляют в нем на некоторое время (в течение нескольких часов или дней). Это позволяет установить высокие концентрации антибиотика в очаге инфекции, использовать каждый просвет катетера. Например, применение ванкомицина местно в концентрации до 5 мг/мл позволяет создать концентрацию препарата в 1000 раз выше, чем обычная минимальная ингибирующая концентрация (МИК). АЗТ действует только на интралюминарную колонизацию. АЗТ с применением ванкомицина, даптомицина, цефтриаксона, аминогликозидов, ципрофлоксацина и других препаратов по отдельности или в комбинации была описана в нескольких сообщениях. Опубликованные исследования в основном нерандомизированные. Одно рандомизированное исследование по применению ванкомицина или цефтазидима в «замках» как дополнение к системной антимикробной терапии показало недостоверную тенденцию к снижению неудач в лечении (33% против 57%, $p = 0,1$) и рецидив инфекции (14% против 39%, $p = 0,06$) [20]. В руководстве по терапии КАИК (IDSA) рекомендуется рутинное использование вспомогательной АЗТ [8].

Терапия с «замком» из этанола (ЭЗТ) для лечения КАИК. Этанол проникает в биопленки и быстро убивает микроорганизмы, в том числе *KNS*, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, посредством денатурации белка, причем максимальная гибель микроорганизмов происходит первые 2 часа воздействия 70% этанола.

Целесообразность терапии с «замком» из соляной кислоты для лечения КАИК в дополнение к системной терапии пациентов

с долгосрочными ЦВК не подтверждается.

Профилактика инфекций, связанных с внутрисосудистыми катетерами. Правила установки ВСУ и ухода за ними. CDC в 2011 г. разработаны новые рекомендации [9] по профилактике инфекций, связанных с внутрисосудистыми катетерами. Меры, предложенные в этом документе, направлены на снижение инфекций, связанных с ВСУ, до минимально возможного уровня. При этом необходимо учитывать особенности популяции пациентов, особенности их обслуживания, присутствие микроорганизмов в окружающей человека среде, а также ограничения, связанные с современными стратегиями и технологиями. Ключевые моменты, требующие особого внимания, следующие:

- обучение и подготовка медицинских кадров, которые работают с пациентами с ВСУ
- обеспечение максимально стерильных барьерных мер предосторожности при установке ВСУ
- дезинфекция кожи спиртовым раствором хлоргексидина глюконата в концентрации >0.5% (оптимально 2%)

- избегать плановой замены ЦВК в качестве стратегии профилактики инфекции

- для краткосрочных ЦВК следует использовать губку, пропитанную хлоргексидином, если уровень инфицирования не снижается, несмотря на соблюдение необходимых правил.

Таким образом, профилактика инфекций, связанных с внутрисосудистыми катетерами, основана на знаниях современных эпидемиологических тенденций развития подобных заболеваний. Не вызывают сомнений утверждение, что место установки катетера следует обрабатывать антисептиками, но спорный вопрос – какими антисептиками это сделать лучше; никто не оспаривает мнение, что все манипуляции с ВСУ должны быть сведены к минимуму, в том числе и по уходу за катетером; бесспорно, что все манипуляции должны сопровождаться максимальной стерильностью; единое мнение о том, что растворы для внутривенных вливаний следует готовить в специальных ламинарных шкафах. Спорными остаются следующие вопросы: какие антисептики наиболее эффективны? Какому сосудистому доступу отдавать предпочтение в связи с минимизацией риска инфекции при установке ВСУ? ВСУ упрощают оказание медицинской помощи определенным группам пациентов, в то же время они увеличивают риск инфекций кровотока и связанной с этим летальностью. Проблема инфекций кровотока, связанных с ВСУ, в настоящее время продолжает оставаться актуальной.

Литература:

1. Baron Ellen Jo, J. Michael Miller, Melvin P. Weinstein, Sandra S. Richter, Peter H. Gilligan, Richard B. Thomson Jr., Paul Bourbeau, Karen C. Carroll, Sue C. Kehl, W. Michael Dunne, Barbara Robinson-

Dunn, Joseph D. Schwartzman, Kimberle C. Chapin, James W. Snyder, Betty A. Forbes, Robin Patel, Jon E. Rosenblatt, and Bobbi S. Pritt. *A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clinical Infectious Diseases Advance Access published July 10, 2013*

2. Blot F, Nitenberg G, Brun-Buisson C. *New tools in diagnosing catheter-related infections. Support Care Cancer 2000; 8:287-92*

3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vital signs: central line-associated blood stream infections—United States, 2001, 2008, and 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(8):243-248*

4. Chittick P, Sherertz RJ. *Recognition and prevention of nosocomial vascular device and related bloodstream infections in the intensive care unit. Crit Care Med. 2010 Aug;38(8 Suppl):S363-72*

5. Cybele L. Abad, and Nasia Safdar. *Clinical Review. Catheter-related bloodstream infections. ISSUE: MARCH 2012 | VOLUME: 39:03; p.84-98*

6. Hollenbeak S, PhD. *The Cost of Catheter-Related Bloodstream Infections. Christopher Journal of Infusion Nursing. Vol. 34, № 5, September-October 2011, p. 309-313*

7. Lundgren I.S., C. Zhou, F.R. Malone, N.G. McAfee, S. Gantt and D.M. Zerr. *Central Venous Catheter Repair is Associated with an Increased Risk of Bacteremia and Central Line Associated Bloodstream Infection in Pediatric Patients. Pediatr Infect Dis J. 2012 April; 31(4): 337-340*

8. Mermel L. A., Michael Allon, Emilio Bouza, Donald E. Craven, Patricia Flynn, Naomi P. O'Grady, Issam I. Raad, Bart J. A. Rijnders, Robert J. Sherertz, and David K. Warren. *Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines for Intravascular Catheter-Related Infection. Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1-45*

9. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al.; *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Infect Control. 2011;39(4 Suppl 1):S1-34*

10. Tomlinson Deborah, Leonard A. Mermel, Marie-Chantal Ethier, Anne Matlow, Biljana Gillmeister, and Lillian Sung. *Defining Bloodstream Infections Related to Central Venous Catheters in Patients With Cancer: A Systematic Review. Toronto, Clin. Infect. Dis. 2011; 53(7):697-710*

11. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K: *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009, 302:2323-2329*

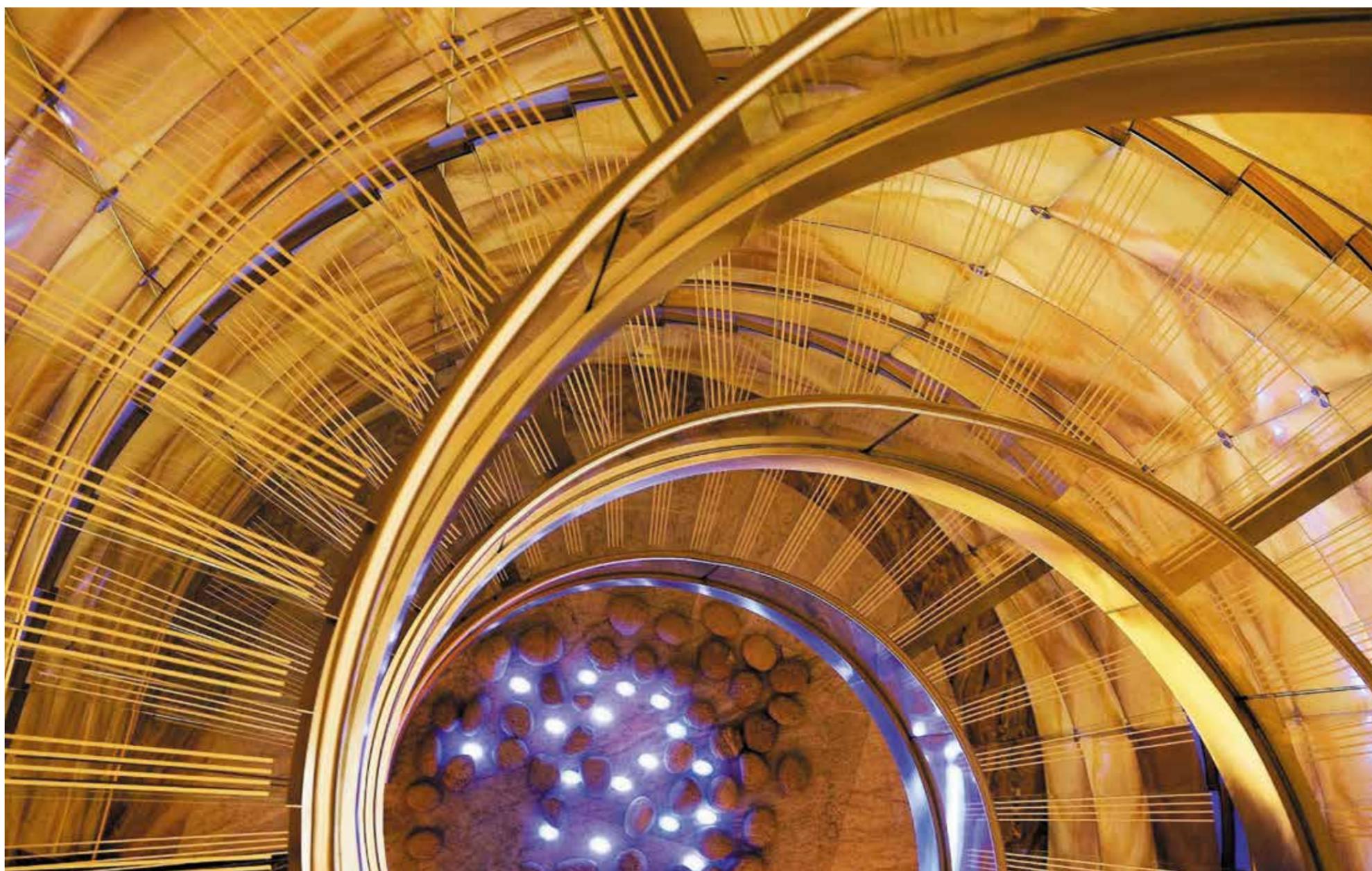
12. Wolf, Joshua, Nigel Curtis, Leon J. Worth, and Patricia M.. *Central Line-associated Bloodstream Infection in Children: An Update on Treatment. ESPID Reports and Reviews. The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 32, Number 8, August 2013*



Москва, 2015
14-15 мая

гостиница Интерконтиненталь

Весенняя конференция RUSSCO ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ



При поддержке:



Ассоциация
Онкологов
России



rosoncoweb.ru

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ СИМПТОМОВ ДИСФАГИИ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПИЩЕВОДА

Лучевая терапия облегчает дисфагию при распространенном раке пищевода. При этом отсутствуют данные рандомизированных исследований III фазы, определяющих частоту ответов, токсичность или роль паллиативной химиолучевой терапии. Поэтому в рамках международного исследования III фазы были поставлены следующие задачи: (1) разработать эффективное и наименее токсичное лечение для облегчения симптомов дисфагии, (2) определить влияние общих методов лечения рака пищевода на качество жизни, (3) разработать доказательную базу для решений, принимаемых пациентами.

220 пациентов были рандомизированы в группу паллиативной лучевой терапии [35 Гр в 15 фракциях (n = 115) или 30 Гр в 10 фракциях (n = 105) в Канаде и Великобритании] или группу одновременной химиолучевой терапии с цисплатином и 5-ФУ (День 1-4) (n=111). Степень дисфагии оценивали с помощью шкалы Mellow, оценка токсичности проводилась согласно критериям CTCAE v2, качество жизни оценивали на основании данных опросника EORTC QLQ30, модуль для

пациентов с заболеваниями пищевода (OES-18). Первичная конечная точка исследования – процент пациентов с уменьшением симптомов дисфагии к 9 неделе и поддержание этого улучшения до 13 недели.

Разница между частотой ответов в разрешении дисфагии в группах лучевой (68%) и химиолучевой терапии (74%) не достигла статистической значимости (p=0,343). Первичная конечная точка исследования – поддержание улучшения глотания – была достигнута у 41% пациентов в группе лучевой терапии и у 47% в группе химиолучевой терапии, но разница также оказалась статистически незначимой (p=0,4163). Отмечалось увеличение токсичности у пациентов в группе химиолучевой терапии: тошнота (p=0,0019) и рвота (p=0,0072). Медиана выживаемости составила 210 дней в группе химиолучевой терапии и 203 дня в группе лучевой терапии. Хотя результаты исследования показали одинаково неблагоприятный прогноз выживаемости в обеих группах, некоторые пациенты (n=21) продолжают жить спустя 2 года после лечения. Анализ качества жизни не выявил

статистических различий между группами. 17 пациентов из группы лучевой терапии в конечном итоге получали химиотерапию по поводу определенных паллиативных конечных точек, таким образом химиотерапия не проводилась 92 пациентам.

Несмотря на то, что в группе химиолучевой терапии отмечались несколько лучший ответ в разрешении дисфагии и медиане выживаемости, токсичность была более выражена. Почти 10% пациентов продолжали жить спустя 2 года после лечения. Это указывает на то, что такие группы пациентов не должны быть лишены активного лечения, которое должно быть адаптировано для обеспечения максимального облегчения симптомов токсичности. Данное многоцентровое исследование проводилось в Великобритании, Канаде, Австралии и Новой Зеландии и отражает текущую клиническую практику в некоторых странах.

Источник:

M.G.Penniment, *Journal of Clinical Oncology* 33, 2015 (suppl 3; abstr 6).

СТАНДАРТНАЯ ИЛИ ВЫСОКОДОЗНАЯ КОНФОРМНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ОДНОВРЕМЕННОЙ И КОНСОЛИДИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ КАРБОПЛАТИНОМ И ПАКЛИТАКСЕЛОМ С ДОБАВЛЕНИЕМ ИЛИ БЕЗ ЦЕТУКСИМАБА У ПАЦИЕНТОВ С IIIA-В СТАДИЯМИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (RTOG 0617): РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ФАКТОРИАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 3 ФАЗЫ, С ДИЗАЙНОМ ДВА-НА-ДВА

Целью данного исследования являлось сравнение общей выживаемости после стандартной или высокодозной конформной лучевой терапии с одновременной химиотерапией и после добавления цетуксимаба к химиолучевой терапии у пациентов с неоперабельной III стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

В открытое, рандомизированное, факториальное исследование 3 фазы с дизайном два-на-два, проходившее в 185 центрах США и Канады, включались пациенты (в возрасте ≥18 лет) с нерезектабельной III стадией НМРЛ, общим статусом по Зуброду 0-1, удовлетворительной функцией легких и отсутствием признаков надключичной или контралатеральной прикорневой аденопатии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы лучевой терапии 60 Гр (стандартная доза), 74 Гр (высокая доза), 60 Гр с добавлением цетуксимаба или 74 Гр с добавлением цетуксимаба. Все пациенты также одновременно получали комбинированную химиотерапию паклитакселом в дозе 45 мг/м² и карбоплатином раз в неделю (AUC 2); через 2 недели после химио-

лучевой терапии пациенты получили два курса консолидирующей химиотерапии паклитакселом (200 мг/м²) и карбоплатином (AUC 6), продолжительность курса 21 день. Пациенты получали лучевую терапию с моделированной интенсивностью или трехмерную лучевую терапию. Облучение проводилось ежедневно фракциями по 2 Гр. Было предложено, но не являлось обязательным, выполнение 4DKT и лучевой терапии с визуальным контролем. Пациентам, получающим цетуксимаб, препарат назначался в дозе 400 мг/м² в первый день и далее еженедельно в дозе 250 мг/м², назначение препарата продолжалось в рамках консолидирующей терапии. Первичная конечная точка исследования – показатель общей выживаемости. Статистические анализы проводились в популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat).

За период с 27 ноября 2007 по 22 ноября 2011 гг. в группу стандартной химиолучевой терапии были рандомизированы 166 пациентов, в группу высокодозной химиолучевой терапии – 121 пациент, в группу стандартной химиолучевой терапии с добавлением цетуксимаба – 147 и в

группу высокодозной химиолучевой терапии с добавлением цетуксимаба – 110 пациентов. Медиана наблюдения для сравнения групп лучевой терапии составила 22,9 месяцев (МКИ 27,5 – 33,3). Медиана общей выживаемости составила 28,7 месяцев (95% ДИ: 24,1 – 36,9) для пациентов, которые получали стандартную лучевую терапию и 20,3 месяца (17,7 – 25,0) для групп высокодозной лучевой терапии (относительный риск [ОР] 1,38; 95% ДИ: 1,09 – 1,76; p = 0,004). Медиана наблюдения для сравнения с цетуксимабом составила 21,3 месяцев (МКИ 23,5 – 29,8). Медиана общей выживаемости среди пациентов, получавших цетуксимаб, составила 25,0 месяцев (95% ДИ: 20,2 – 30,5) по сравнению с 24,0 месяцами (19,8 – 28,6) среди тех, кто не получал терапию цетуксимабом (ОР 1,07; 95% ДИ: 0,84 – 1,35; p = 0,29). Как для режимов лучевой терапии, так и для группы с цетуксимабом, был сделан вывод о нецелесообразности их использования. Не отмечено никаких статистических различий между группами лучевой терапии в отношении частоты развития токсических осложнений 3 степени и более. Однако, применение цетуксимаба

ROSONCOWEB СТАНОВИТСЯ НАИБОЛЕЕ ПОСЕЩАЕМЫМ ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛОМ В ОНКОЛОГИИ

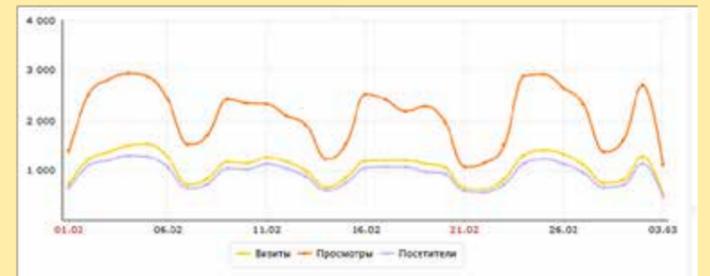
RosOncoWeb является первым российским онкологическим интернет-ресурсом. Портал был создан 18 лет назад профессором Тюляндиным Сергеем Алексеевичем. В 2011 году rosoncoveb.ru стал официальным сайтом Общества онкологов-химиотерапевтов (ныне Российского общества клинической онкологии) в составе проекта ONCOLOGY.RU

На сайте размещены информация об обществе, проводимых мероприятиях, архив газеты RUSSCO, Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных новообразований и поддерживающей терапии, информация о клинических исследованиях в России. Кроме того, каждые 3 дня редакция портала публикует значимые новости в онкологии: результаты больших исследований эффективности препаратов, сведения об их регистрации, комментарии известных онкологов, информация о новых методах диагностики, хирургического и лучевого лечения. Так, только в 2014 году в разделе "Новости онкологии" было опубликовано 116 статей.

По решению Правления RUSSCO, на сайте не размещается реклама и материалы на коммерческой основе. Следовательно, портал является полностью независимым.

Все это способствовало повышению посещаемости сайта. За 2012-2015 годы RosOncoWeb посетило 2 миллиона человек. Ежедневная посещаемость составляет 1.500 человек, которые в среднем за один визит просматривают 3 страницы сайта.

RUSSCO предполагает дальнейшее развитие портала. Каждый член общества может принять участие в работе сайта, отправив предложения, заметки, статьи, интересные клинические случаи по электронному адресу subscribe@rosoncoveb.ru



Динамика посещения RosOncoWeb за период 01.02.2015-03.03.2015 по данным Яндекс.Метрика

было связано с большей частотой токсических осложнений 3 степени и более (205 [86%] из 237 vs. 160 [70%] из 228 пациентов; p < 0,0001). В группах высокодозной химиолучевой терапии и группах цетуксимаба отмечено большее количество летальных исходов, обусловленных проводимой терапией (для сравнения групп лучевой терапии: 8 vs. 3 пациента; для сравнения с цетуксимабом: 10 vs. 5 пациентов). Не отмечено различий между группами в отношении частоты тяжелых легочных событий. Тяжелые эзофагиты отмечались чаще у пациентов, получавших высокодозную химиолучевую терапию, чем у тех, кто получал лечение стандартными дозами (43 [21%] из 207 пациентов vs. 16 [7%] из 217 паци-

ентов; p < 0,0001).

У пациентов с III стадией НМРЛ лучевая терапия в объеме 74 Гр, проводимая фракциями по 2 Гр, с одновременной химиотерапией оказалась не лучше, чем лучевая терапия в объеме 60 Гр в комбинации с химиотерапией. Более того, высокодозная лучевая терапия может быть потенциально опасной. Добавление цетуксимаба к одновременной химиолучевой терапии и консолидирующей терапии не привело к улучшению показателя общей выживаемости в данной популяции пациентов.

Источник: Prof Jeffrey D Bradley et al. *The Lancet Oncology*, 15.01.2015
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0)

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Адрес редакции:
127051, Москва,
Трубная ул.,
д.25, стр.1, 7 этаж
email: subscribe@rosoncoveb.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 3.2015 – тираж
4000 экз. Заказ 2500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.