

РАК ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УКРАИНЕ

23–24 ноября в Святогорске состоялась межрегиональная конференция, посвященная путям улучшения терапии рака грудной железы в Украине. В мероприятии приняли участие специалисты — врачи-онкологи из Украины и России. Обсуждены такие важные вопросы, как современные подходы к лечению и лекарственной терапии рака грудной железы, пути преодоления лекарственной резистентности и многие другие.

Рак грудной железы (РГЖ) занимает ведущее место среди злокачественных новообразований у женщин во всех экономически развитых странах. В США одна из 28 женщин погибает от РГЖ, а риск заболевания возникает у каждой восьмой. РГЖ также диагностируют и у мужчин, но случаи его развития составляют <1% от общего количества больных РГЖ. В Украине заболеваемость этой патологией составляет 65 случаев на 100 тыс. населения. К факторам риска возникновения РГЖ относятся менопауза, отсутствие родов или первые роды в возрасте >30 лет, семейный анамнез, свидетельствующий о РГЖ у матери или у сестры, фиброзно-кистозная мастопатия и др. Своевременное установление диагноза обеспечивает успешное лечение большинства больных. Пятилетняя выживаемость при правильном лечении локализованной формы I и II стадии составляет 90%, при местнораспространенном раке — 60%. Высокий уровень заболеваемости в Украине выводит РГЖ на передовую медицины, требуя мобилизации всех доступных ресурсов для борьбы за жизнь. Один из аспектов, позволяющий приблизиться к достижению заветной цели, — это обмен научным опытом между специалистами-онкологами.



Председатели конференции: **Игорь Седаков**, главный онколог Украины, главный внештатный онколог МЗ Украины, главный врач Донецкого областного противоопухолевого центра (ДОПЦ), директор Института маммологии НАМН Украины Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького, доктор медицинских наук, профессор, и **Алексей Ковалев**, заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор.

И. Седаков поприветствовал коллег и выразил надежду, что данное мероприятие будет интересно и полезно всем присутствующим с точки зрения обмена научным и практическим опытом. Он подчеркнул актуальность темы, а также важность объединения усилий на всех фронтах борьбы с РГЖ. Главная цель, по словам И. Седа-

кова, которую ставят перед собой врачи-онкологи Украины, — это здоровье нации.

Со вступительным словом также выступил А. Ковалев. Он отметил успехи украинских врачей на поприще борьбы с онкологическими заболеваниями, а также выделил основные проблемы и цели отечественной онкологии. Так, количество женщин, подверженных РГЖ, в Украине неуклонно растет, и поиск путей наиболее эффективной терапии является одной из главенствующих задач онкологии. Такие позиции были отражены на конференции, главной целью которой являлось обсуждение и обмен научным опытом между коллегами из онкологических центров Украины и России.



С докладом о современных подходах к лечению РГЖ выступил **Дмитрий Трухин**, врач-онкохирург 1-й категории, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и радиологии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького, заместитель директора научно-исследовательского института маммологии по научной работе. Докладчик привел данные статистики о структуре заболеваемости в Украине и странах Европейского Союза (ЕС). По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2011 г. в мире зарегистрировано более 1,2 млн новых больных РГЖ. В Украине в 2011 г. заболели более 17 тыс. женщин. Во Франции и Швейцарии 5-летняя выживаемость по всем стадиям составляет около 80%, в Украине — менее 50%. Также отмечено, что уровень заболеваемости РГЖ в Украине почти в 2 раза ниже, чем в странах ЕС, но разницы в уровне смертности практически нет. Кроме того, удельный вес выявления РГЖ на III и IV стадии в Украине составляет 30%. По словам докладчика, учитывая то, что данная патология характеризуется наружной локализацией, такие показатели недопустимы. По словам Д. Трухина, качественно изменить ситуацию, увеличить выживаемость среди пациенток, способна имплементация национальной программы, направленной

на повышение приверженности женщин профосмотрам.

Докладчик сообщил, что одной из применяемых сегодня схем лечения РГЖ, в частности в ДОПЦ, является проведение селективной внутриартериальной полихимиотерапии (СВАПХТ). Полученные на практике результаты показывают, что данный метод позволяет в ряде случаев улучшить прогноз и отдаленные результаты. Он отметил преимущество проведения катетеризации при стволовом типе ветвления внутренней грудной артерии (arteria thoracica interna) при проведении СВАПХТ. Полученные в клинической практике ДОПЦ данные демонстрируют, что при такой терапии, 5-летняя выживаемость выше, чем при выполнении процедуры через другие артерии, и составляет 57%. Вероятно, это связано с тем, что при использовании этого метода катетер может оставаться в сосудистом русле до 8 мес, что дает возможность провести до 12 циклов химиотерапии. Так, 7-летняя выживаемость для пациенток с первично неоперабельным РГЖ при проведении катетеризации через внутреннюю грудную артерию составляет 41%.

Также Д. Трухин рассказал о СВАПХТ в паллиативном режиме. По полученным в клинической практике данным, частота объективных ответов после такой терапии при наличии отдаленных метастазов составляет 61%, а среди пациенток с локорегионарными метастазами — 73%. В случаях, когда не удается по тем или иным причинам провести СВАПХТ, применяют эндодимфатическую ПХТ — катетеризацию лимфатических сосудов. 5-летняя выживаемость при СВАПХТ — 57,7 мес, а при эндодимфатической ПХТ — 42,6 мес. Использование альтернативных способов доставки химиотерапевтических препаратов позволяет достичь удовлетворительных результатов, среди которых низкая частота появления осложнений, сравнительно низкая стоимость лечения, а также простота и доступность применения. Докладчик также рассказал о новых технологиях, используемых при хирургическом лечении больных РГЖ в ДОПЦ, а именно о методе высоковольтной сварки живых тканей, разработанного в Институте электро-сварки им. Е.О. Патона НАН Украины. Этот метод позволяет проводить хирургические вмешательства, не используя

такого классического инструментария, как лигатуры и зажимы, что способствует сокращению времени операции. Таким образом, в ряде случаев радикальная мастэктомия может занимать 15 мин.

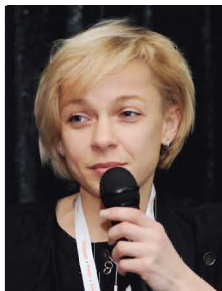
В заключение Д. Трухин отметил, что несмотря на то, что одним из залогов успешного лечения РГЖ является проведение хирургической операции, все же главенствующая роль в достижении благоприятного результата принадлежит своевременной диагностике.



Складомотерапии деструктивных форм РГЖ выступил **Евгений Хлопушин**, врач-онкохирург 2-й категории. В основу представленного докладчиком исследования

положены данные, полученные из историй болезни пациенток с деструктивными формами РГЖ T4N02N0 стадии, получивших лечение в ДОПЦ. Терапию в исследуемой группе проводили по следующей схеме: неоадьювантная ВАПХТ на фоне программной биодеструкции; курслучевой терапии; оценка эффективности лечения; выполнение мастэктомии в радикальном объеме; адьювантная ВАПХТ и гормонотерапия при наличии показаний. ВАПХТ проводили по классической схеме СМФ (циклофосфамид, метотрексат, флуороурацил). Количество курсов определяли, исходя из оценки эффективности лечения, наличия и степени выраженности местных и системных осложнений. В среднем было достаточно 2–3 курсов химиотерапии в неоадьювантном режиме для достижения эффекта. При его отсутствии лечение усиливали антрациклинами. В схему комплексного лечения всех пациенток включена лучевая терапия. Больным исследуемой группы проводили криодеструкцию экзофитного компонента опухоли. При неоадьювантном лечении полную регрессию отмечали в 6,5%, частичную — в 64,1%, стабилизацию — в 22,9% и прогрессирование заболевания — в 6,5% случаев.

Докладчик заключил, что проведение неоадьювантной комбинированной терапии с включением ВАПХТ и криодеструкции позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных деструктивными формами РГЖ.



О современных подходах к лекарственной терапии ранних стадий РГЖ рассказала **Людмила Жукова**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник

Российского онкологического научно-го центра (РОНЦ) им. Н.Н. Блохина. Сегодня выделяют 5 базовых подтипов РГЖ на основании экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, пролиферативной активности, определяемой по экспрессии Ki67 (белок, участвующий в транскрипции рРНК) и HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (human epidermal growth factor receptor 2)). На основании этих показателей выделяют опухоли, зависимые от внешних сигналов, и опухоли автономные, не экспрессирующие рецепторы гормонов и HER2. РГЖ разделяют на 2 основных подтипы — локализованный и распространенный. Главная цель в лечении локализованного РГЖ — это полное излечение, и особо значимая роль в этом принадлежит адьювантной терапии. Л. Жукова отметила, что при определении объема необходимого адьювантного лечения следует руководствоваться такими параметрами, как размеры первичной опухоли, число метастатически пораженных лимфоузлов, а также молекулярный подтип опухоли.

Сегодня особое внимание уделяют адьювантному лечению HER2+ РГЖ. Как известно, гиперэкспрессия HER2 определяет высокую агрессивность опухоли, а также меньшую эффективность стандартных вариантов химиотерапии и эндокринотерапии. На основании 6 рандомизированных исследований показано, что использование трастузумаба (Герцептин, «Roche») в адьювантном режиме позволяет статистически достоверно снизить риск прогрессирования болезни и увеличить общую выживаемость как при последовательном назначении, так и при комплексном применении с таксанами. Также продемонстрировано статистически достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости у больных с ранними стадиями HER2+ РГЖ при введении в режиме адьювантной терапии трастузумаба и комплекса трастузумаб/таксаны, а именно снижение риска прогрессирования на 25%. На VIII Европейской конференции по вопросам РГЖ представлены результаты 8-летнего наблюдения 5 тыс. пациенток, включенных в исследование, связанное с использованием препарата Герцептин, разделенных на 2 группы: 1-летнего и 2-летнего применения препарата. Показано, что 2-летнее применение трастузумаба практически не улучшает общую и безрецидивную выживаемость, однако повышает риск развития нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Также выявлено, что использование трастузумаба значимо увеличивает безрецидивную и общую выживаемость пациенток. По словам докладчика, на сегодня 1-летняя адьювантная терапия с применением трастузумаба

заслуженно является стандартом лечения раннего HER2+ РГЖ.

Адьювантная эндокринотерапия может быть назначена практически всем пациенткам, у которых хотя бы 1% опухоль экспрессирует рецепторы гормонов. Ее необходимо проводить после выполнения запланированного объема адьювантной химиотерапии, а выключение функции яичников — только по строгим медицинским показаниям.

Л. Жукова отметила, что более низкое значение выживаемости характерно для женщин, функция яичников которых отключена путем применения ингибиторов ароматазы. При определении схемы адьювантной химиотерапии необходимо, в первую очередь, пользоваться критерием менструального статуса. Согласно существующим на сегодня рекомендациям, стандартом адьювантной терапии гормонозависимого РГЖ является тамоксифен в виде 5-летнего назначения женщинам в пременопаузе, и тамоксифен сочетанно с ингибиторами ароматазы в виде последовательного — при подтвержденном постменопаузальном статусе, а также в качестве последовательного лечения после применения тамоксифена у пациенток с подтвержденным постменопаузальным статусом.

Особое внимание следует уделять адьювантному лечению больных так называемым трижды негативным РГЖ (эстроген, прогестерон и HER2-). По словам докладчика, пока можно говорить лишь о том, что интенсификация режима, к примеру, введением адьювантной терапии таксанами, позволяет снизить риск рецидива практически вдвое. Также продемонстрирован эффект введения препарата капецитабин (Кселода®, «Roche») в стандартные режимы адьювантной терапии, позволяющий снизить риск прогрессирования болезни. Помимо этого, отмечено, что главная цель лечения местно-распространенного РГЖ — полная морфологическая регрессия. Неоадьювантную ПХТ можно применять как у пациенток с исходно неоперабельным, так и операбельным РГЖ. Назначая такую терапию больным с первично операбельной опухолью, нельзя забывать о существовании риска прогрессирования (около 5%). Противопоказано проведение неоадьювантной химиотерапии у пациенток, размер опухоли которых <2 см, а также у больных с гормон-положительным HER2-статусом РГЖ с клиническим отсутствием пораженных лимфоузлов. Установлено, что достижение полной морфологической регрессии зависит в первую очередь от подтипа опухоли. Показано, что полная морфологическая регрессия при трижды негативных и HER2+ гормон-негативных формах РГЖ отражается на общей выживаемости больных, на основании чего в РОНЦ им. Н.Н. Блохина и выстраивают схемы неоадьювантного лечения.

Согласно Консенсусу 2012 г. по неoadъювантному лечению (Белые ночи Санкт-Петербурга, 18–20 июня 2012 г.) весь объем планируемой химиотерапии осуществляют в предоперационный период. В случае классического местно-распространенного РГЖ, как правило, проводят 6–8 циклов химиотерапии, после чего приступают к хирургическому этапу, а лучевую терапию переносят на послеоперационный период. Известно, что достижение полной морфологической ремиссии при такой терапии приводит к увеличению общей выживаемости. Показано также, что HER2+ опухоли, даже при стандартных вариантах лечения, чаще отвечают полной морфологической регрессией по сравнению с HER2- опухолями, но выживаемость у пациенток с данным типом опухоли значительно хуже. На основании этих данных в 2002 г. инициировано крупное рандомизированное исследование, целью которого было оценить значение введения трастузумаба в неoadъювантные режимы терапии HER2+ опухолей. В ходе исследования проводили 10 предоперационных циклов с использованием антрациклинов и таксанов, а также 3 курсов CMF, контрольную группу составляли больные местно-распространенным HER2- РГЖ. Полученные данные свидетельствуют о том, что введение трастузумаба в неoadъювантный режим значительно увеличивает клинический ответ и безрецидивную выживаемость больных. Трастузумаб в неoadъювантном режиме пока еще не внесен в мировые стандарты, но его уже достаточно широко применяют в клинической практике.

Весьма перспективным, по мнению докладчика, является применение трастузумаба в комплексе с антрациклином. Так, анализ исследований неoadъювантного лечения трастузумабом с антрациклином (эпирубицин) продемонстрировал достоверное увеличение количества клинических и морфологических ответов без изменений в уровне токсичности при сравнении с режимами, не содержащими антрациклины. Помимо этого, интерес вызывает применение двух таргетных анти-HER2 препаратов в неoadъювантном режиме. В исследовании «Оптимизация лечения трастузумабом и/или лапатинибом» (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation, neoAlta) показано, что прием трастузумаба, лапатиниба и доцетаксела позволяет добиться полной ремиссии у 50% пациенток. Также продемонстрировано, что пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел повышают частоту достижения полной морфологической регрессии и, собственно, открывают новые возможности для неoadъювантной терапии с применением таргетных препаратов без химиотерапии. Таким образом, по словам докладчика, на сегодня трастузумаб необходимо применять максимально

рано и по возможности включать в схему неoadъювантного лечения. В неoadъювантном режиме трастузумаб используют 6 мес, поэтому считается оправданным его дальнейшее назначение (до 1 года) в адъювантном лечении. У пациенток, которым противопоказан прием трастузумаба по тем или иным причинам, можно проводить терапию с применением диланозина и тамоксифена. Показано, что интенсификация адъювантных режимов, а также введение препаратов платины позволяет значительно повысить частоту полных морфологических ремиссий, а как известно, при HER2+ РГЖ ее достижение существенно увеличивает продолжительность жизни пациенток.



Тему неoadъювантного лечения продолжил **А. Ковалев**. Он осветил следующие вопросы: цель неoadъювантной терапии, режим, продолжительность, оценка ответа, а также последующее лечение, в том числе и хирургическое. Так, целью проведения неoadъювантной терапии операбельного типа РГЖ является увеличение количества органосохраняющих операций. Клинические факторы, которые следует учитывать при назначении терапии: возраст пациенток, менструальный статус, наличие метастазов в лимфатических узлах, размер опухоли, степень ее злокачественности, гормональная чувствительность и HER2 статус. Показано, что частота проведения радикальных мастэктомий снижается пропорционально интенсификации терапии. Сегодня известно, что применение курса доксорубин/циклофосфамид (схема АС) в сочетании с доцетакселом — эффективнее схемы АС. Также отмечено, что проведение органосохраняющих операций после неoadъювантной терапии не сопровождается повышением рисков развития местных рецидивов. Кандидатами на применение неoadъювантной терапии являются все больные, которые имеют показания к адъювантной терапии. В то же время, если показания к адъювантной терапии невозможно получить без хирургического вмешательства, назначать неoadъювантную терапию не рекомендуется.

Неoadъювантную гормонотерапию назначают при люминальном А-подтипе РГЖ, чаще всего женщинам в постменопаузальном статусе. Такая терапия рекомендована при умеренном или высоком содержании эстрогенов в опухоли (>20 фмоль/мг белка). Показано, что частота клинических ответов при применении ингибиторов ароматазы выше, чем при назначении тамоксифена. Проведение неoadъювантной гормонотерапии неоправданно у пациенток

с мультифокальным распространением опухоли, инвазивным дольковым и муцинозным подтипами РГЖ. Применение неoadъювантной химиотерапии целесообразно при базальном подтипе РГЖ, и не рекомендовано при люминальном. Неoadъювантная терапия трижды негативно РГЖ в настоящее время является одним из доказанных методов лечения этого подтипа заболевания. Продемонстрирован хороший терапевтический эффект при использовании классической схемы CMF. Применение препаратов платины может отличаться значительной эффективностью при проведении 4 циклов адъювантной терапии, особенно у пациенток с мутацией гена *BRCA1*, продукт экспрессии которого ответственен за репарацию ДНК. При мутации *BRCA1* противопоказано проведение органосохраняющих операций, поэтому назначают неoadъювантную терапию нецелесообразно. Важная роль в лечении трижды негативного РГЖ принадлежит моноклональному антителу бевацизумабу, ингибирующему фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF). Полученные в клинической практике данные свидетельствуют о том, что для достижения опухолевой регрессии требуется проведение не менее 4 циклов химиотерапии и гормонотерапии в течение 3–4 мес, причем клиническая эффективность может достигаться как при кратковременном, так и при длительном лечении.

Также докладчик отметил эффективность использования двойной блокады HER2/neu рецепторов с помощью моноклональных антител пертузумаба и трастузумаба. При сочетании пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела полный ответ отмечают у 45% пациенток. Терапия, активизирующая двойную блокаду HER2/neu рецепторов, является эффективной и, вероятно, в будущем заменит существующие стандарты лечения.

А. Ковалев сообщил о важности маркирования границ опухоли перед началом неoadъювантной терапии, поскольку это позволяет оценить эффект проведенных процедур. В вопросах патоморфологии, по словам докладчика, предпочтение нужно отдавать трепанобиопсии, поскольку тонкоигольная биопсия не дает возможности отличить протоковую и инвазивную формы опухоли, что является важным морфологическим маркером. А. Ковалев уделил внимание вопросу экспрессии белка Ki67 в маркировании опухоли. Несмотря на то что в настоящее время онкологи США не рекомендуют определять эффект неoadъювантной химиотерапии по экспрессии Ki67, его роль переоценить крайне трудно. Полученные в клинической практике данные свидетельствуют о том, что высокий уровень экспрессии после проведения

неoadьювантной терапии коррелирует с плохим долгосрочным прогнозом, а 5-летняя выживаемость после проведения неoadьювантной терапии выше у пациенток с Ki67-, чем с Ki67+. Также выступающий сообщил о важной роли в маркировании опухоли циркулирующих опухолевых клеток. По его словам, их изучение позволяет прогнозировать течение болезни и ее чувствительность к химио- и гормонотерапии. Однако в настоящее время Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO) не рекомендует использовать этот подход в качестве прогностического показателя. При трижды негативном РГЖ в случае полного ответа на неoadьювантную химиотерапию показано адьювантное лечение по украинским и международным стандартам. В то же время из-за отсутствия эффекта адьювантную химиотерапию не проводят. В этом случае рекомендуют назначение биотерапии или лучевой терапии на ложе опухоли.

Еще А. Ковалев уделит внимание такому вопросу, как резистентность опухоли. В формировании резистентности важную роль играют нестабильность генетического материала опухолевой клетки и фармакогеномические аспекты. В настоящее время налажено производство тест-систем, которые позволяют быстро установить наличие мутаций в генах, продукты экспрессии которых ответственны за превращение неактивных метаболитов в активные. Таким образом изучают, целесообразно ли использование препарата у каждой отдельной пациентки.

Опухоль является гетерогенным образованием с точки зрения клеточного состава. Она представлена химиочувствительными, химионечувствительными клетками, а также стволовыми клетками рака. Известно, что через 24 ч после проведения химиотерапии погибает большая часть раковых клеток, но уже через 48 ч происходит первая репопуляция, и таким образом через 5 сут осуществляется почти полная репопуляция опухоли. Химиотерапия убивает большую часть химиочувствительных клеток, а репопуляция реализуется за счет нечувствительных к химиотерапии клеток. Таким образом за несколько циклов терапии происходит увеличение пула резистентных клеток, вследствие чего и развивается резистентность опухоли в целом. А. Ковалев возлагает особые надежды в вопросе преодоления лекарственной резистентности на использование конъюгата — трастузумаб-DM1.

Докладчик также отметил роль молекулярно-генетической характеристики опухоли, поскольку подтипы РГЖ — это, по сути, болезни с абсолютно разными механизмами канцерогенеза, прогнозами и схемами лечения. В разных регионах опухоли могут возникать различные

мутации в одних и тех же сигнальных путях. В то же время многие клиницисты не считают необходимым проведение биопсии опухолевых метастазов, и соответственно, не учитывают мутации, приводящие к прогрессии. А это, в свою очередь, имеет большое прогностическое значение и опосредует полученные в ходе лечения результаты. А. Ковалев отметил, что за несколько лет течения заболевания может произойти полная конверсия рецепторного статуса опухоли, и применяемые прежде препараты могут оказаться неэффективными. Изменение биологического статуса опухоли может быть опосредовано как проводимым лечением, так и вследствие метастазирования. Более того, рецепторный статус может отличаться в разных метастазах. И потому наиболее правильным было бы проведение биопсии каждого метастаза, но на практике вряд ли это возможно. С целью получения наиболее приближенной к необходимой информации проводится анализ циркулирующих в крови опухолевых клеток.

В заключение докладчик сообщил, что существует значительная корреляция между полным ответом и улучшением безрецидивной и общей выживаемости. Тем не менее в настоящее время не доказано, что повышение частоты полных ответов при интенсивных режимах неoadьювантной терапии улучшает общую выживаемость. Полная регрессия опухоли достигается только у 5% пациенток, у 60% неoadьювантная терапия приводит к уменьшению опухоли менее чем на 50%. Достижение эффекта после 2–3 циклов химиотерапии можно считать прогностическим фактором в получении полного патоморфологического ответа и длительной безрецидивной выживаемости. Полный ответ отмечают чаще при гормононечувствительных опухолях. Перед началом неoadьювантной терапии важно собрать исчерпывающую информацию о биологии опухоли, поскольку это позволяет индивидуализировать терапию.



Тему неoadьювантной терапии продолжил **Ярослав Шпарик**, доктор медицинских наук. Он выразил согласие с А. Ковалевым по многим вопросам относительно

терапии РГЖ. Так, по его словам, проведение неoadьювантной терапии предоставляет возможность увеличить долю органосохраняющих операций. По мнению докладчика, важными проблемами являются целесообразность проведения неoadьювантной терапии у большинства операбельных больных РГЖ, а также

уместность адьювантной терапии при проведении неoadьювантной.

Я. Шпарик отметил, что для длительной выживаемости имеет значение только полная морфологическая регрессия, достигаемая вследствие проведения терапии. Таким образом, 4 цикла АС дают полную морфологическую регрессию примерно у каждой десятой женщины. Также определено, что неполная регрессия (90–95%) не имеет особого значения ни для общей, ни для безрецидивной выживаемости. Добавление в терапию таксанов существенно увеличивает количество полных клинических ответов, демонстрируя максимальный результат примерно у каждой пятой пациентки при последовательном применении антраклинов и таксанов.

Докладчиком приведены результаты нескольких метаанализов, в которых сравнивали адьювантную и неoadьювантную терапию, а также показано отсутствие разницы в показателях смертности и появлении отдаленных метастазов. Отмечено, что, несмотря на высокий уровень метастазирования, трижды негативный РГЖ является наиболее чувствительным к химиотерапии. Я. Шпарик акцентировал внимание на необходимости проведения иммуногистохимических анализов как до начала неoadьювантной терапии, так и после ее окончания. Что касается применения трастузумаба, докладчик отметил, что этот препарат выравнивает прогнозы между HER2+ и HER2- формами РГЖ, то есть существенно улучшает прогноз для HER2+ РГЖ. Частота полных регрессий при проведении комплексной терапии, включающей трастузумаб, лапатиниб и химиотерапию, составляет 50%. При такой терапии больных люминальным подтипом А и В РГЖ частота полных клинических регрессий достигает 60%. По словам Я. Шпарика, в клинической практике эффективнее применять ингибиторы эстрогенов, а не тамоксифен. Я. Шпарик отметил, что при формировании стратегии лечения РГЖ нужно понимать, с каким подтипом опухоли предстоит бороться. Дольковая карцинома весьма слабо чувствительна к химиотерапии в отличие от протоковой, и полные регрессии наступают крайне редко.

Докладчик выделил проблемные вопросы, связанные с проведением неoadьювантной терапии в Украине. В первую очередь это доступность препаратов (трастузумаб, таксан) для всех нуждающихся в лечении пациенток. Помимо этого, по его мнению, важно уделять внимание должной квалификации специалистов в Украине, а именно соответствию их работы международным стандартам, поскольку допущение ошибок в работе может приводить к получению ложных результатов. Также отмечено, что со-

гласно некоторым исследованиям при полной регрессии опухоли, достигнутой с помощью неоадьювантной терапии, нет необходимости проводить мастэктомию, поскольку показатели выживаемости не отличаются.



С докладом о подходах к лекарственной терапии РГЖ выступила **Елена Артаманова**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Так, согласно обобщенным данным мировых исследований медиана общей выживаемости больных РГЖ после проведения химиотерапии первой линии составляет 21%. Около 50% пациенток с метастатической формой РГЖ погибают в течение 2,5 года с момента установления диагноза. По данным Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI), 5-летняя выживаемость пациенток с исходным метастатическим РГЖ составляет 23,8%. Такие результаты, безусловно, неудовлетворительны, и требуют принятия активных мер. По словам докладчика, ключ к улучшению этих показателей — это персонализация терапии. Так, сегодня для клинических нужд выделяют 5 подтипов РГЖ на основании гормон-рецепторного статуса и экспрессии рецептора HER2/neu. Также отмечено, что главенствующая роль в успешной терапии РГЖ принадлежит молекулярно-генетическому маркированию опухоли. Е. Артаманова уделила особое внимание вопросу применения таргетных препаратов при терапии РГЖ, среди которых трастузумаб, пертузумаб и лапатиниб.

По словам докладчика, появление препарата Герцептин кардинально изменило течение HER2+ РГЖ в сторону повышения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости больных. В последние годы многие исследования направлены на оптимизацию терапии HER2+ метастатического РГЖ. И в частности, на ASCO 2012 г. впервые представлены результаты большого рандомизированного исследования III фазы, в котором провели прямое сравнение результатов, достигаемых 2 общепринятыми на сегодня стратегиями таргетной терапии, а именно схемами таксан/трастузумаб и таксан/лапатиниб. Показано, что применение трастузумаба в первой линии лечения увеличивает выживаемость без прогрессирования. Препарат продемонстрировал абсолютное преимущество по сравнению с лапатинибом — почти 5 мес. Также отмечена тенденция к улучшению общей выживаемости. Таким образом, по словам до-

кладчика, в настоящее время трастузумаб остается признанным стандартом первой линии терапии метастатического РГЖ.

Также Е. Артаманова сообщила о принципах применения трастузумаба. Проведено исследование, в ходе которого пациенткам назначали химиотерапию доцетакселом либо доцетакселом в комбинации с трастузумабом. После прогрессирования пациентки обеих групп могли переходить на лечение трастузумабом, и более половины больных из первой группы этой возможностью воспользовались. Тем не менее в группе с первоначальным применением трастузумаба полученные результаты были лучше. Установлено также, что применение трастузумаба с паклитакселом еженедельно приводит к значительному повышению эффективности лечения. Однако наибольший эффект отмечали при применении комбинации доцетаксела и трастузумаба как по частоте ответов, времени до прогрессирования, так и общей выживаемости.

По словам докладчика, при прогрессировании РГЖ после успешного лечения наиболее эффективным является применение трастузумаба со смесью цитостатика. Также возможно назначение лапатиниба с капецитабином или осуществление двойной блокады с помощью трастузумаба и лапатиниба. Показано, что продолжение применения трастузумаба достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования. В то же время трастузумаб со смесью режима химиотерапии улучшает общую выживаемость, как при его изначальном применении, так и после прогрессирования болезни. Схема лечения капецитабин/лапатиниб повышает выживаемость без прогрессирования болезни по сравнению с применением капецитабина, однако не влияет на показатели общей выживаемости.

Докладчиком также затронут вопрос предполагаемой роли трастузумаба в развитии метастазов в головном мозгу, приведены результаты исследования, целью которого было сравнение частоты возникновения метастазов в головном мозгу у пациенток, которые получали лечение в виде комбинации трастузумаб/капецитабин и лапатиниб/капецитабин. Поскольку лапатиниб является малой молекулой, исследователи предположили, что он может проходить через гематоэнцефалический барьер и препятствовать возникновению метастазов в головном мозгу. В ходе эксперимента выявлен важный клинический аспект: на этапе скрининга метастазы в головном мозгу выявлены у 25% пациенток, вследствие чего доказана необходимость обследовать головной мозг даже при отсутствии первых симптомов метастазирования. Для данного исследования рандомизированы пациентки с Her2+

метастатическим РГЖ без метастазов в головной мозг. Оценивали такие параметры, как частоту выявления метастазов в разные периоды проведения терапии, а также медиану до появления поражений центральной нервной системы. Показано, что различия по этим показателям отсутствуют, и метастазы в головном мозгу появляются вследствие высокой агрессивности заболевания.

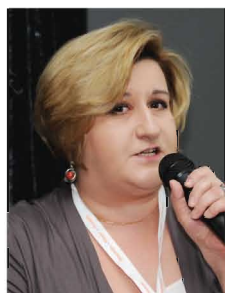
Вторая цель проведенного исследования заключалась в сравнении эффекта лапатиниба и трастузумаба. Е. Артаманова представила данные, отражающие преимущество трастузумаба в улучшении выживаемости без прогрессирования болезни. Также докладчик предоставила информацию, полученную в наблюдательном исследовании относительно роли лапатиниба в восстановлении чувствительности опухоли к трастузумабу. Так, возврат к трастузумабу после лапатиниба позволяет достигнуть контроля опухоли в 42% случаях.

Часть доклада Е. Артаманова посвятила новым препаратам, применение которых может быть перспективно в клинической практике лечения метастатического РГЖ: пертузумаб, трастузумаб-DM1 и подкожная форма трастузумаба. Пертузумаб — моноклональное антитело, которое связывается с центром второго домена Her2, препятствуя лигандзависимой димеризации рецептора и переходу его в активное состояние. Достигаемая таким образом двойная блокада должна показать лучший эффект, чем получаемый при использовании одного препарата. В 2012 г. опубликованы результаты исследования CLEOPATRA, в котором представлены данные, указывающие на то, что двойная блокада достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных, на основании чего пертузумаб прошел ускоренное одобрение FDA для применения в качестве первой линии терапии РГЖ.

Трастузумаб-DM1 — конъюгат моноклонального антитела трастузумаба и цитостатика мергансина (DM1). Ранее в экспериментальных работах продемонстрирована его высокая эффективность, но введение его пациенткам в значимых дозах невозможно вследствие его высокой токсичности. При введении конъюгата в организм трастузумаб специфически связывается с рецептором, после чего комплекс интернализуется и образуется вакуоля. В цитоплазме она деградирует, DM1 освобождается и убивает клетку. Таким образом, при отсутствии системной токсичности отмечают выраженный цитотоксический эффект. Результаты рандомизированного исследования, представленные на ASCO 2012 г., свидетельствуют, что при сравнении трастузумаба-DM1 с комплексом лапатиниб/капецитабин очевидно

выраженное преимущество первого по частоте ответа и его длительности. Также продемонстрированы преимущества по токсичности, вследствие чего реже требовалась редукция дозы, реже появлялись нежелательные эффекты, и самое главное — преимущество по выживаемости без прогрессирования болезни и общей выживаемости пациенток. Создание формы трастузумаба для подкожных инъекций стало возможным благодаря разработке рекомбинантной человеческой гиалуронидазы. А. Артамонова сообщила, что при сравнении эффективности обычного и подкожного трастузумаба доказано, что инъекционная форма повышает частоту полных морфологических ответов, но все же препараты сопоставимы, что может оказаться более удобным в клинической практике. Что касается пациенток с гормон-положительным HER2+ РГЖ, то эндокринная монотерапия является менее эффективной, чем эндокринотерапия в комбинации с трастузумабом. В то же время на сегодня не доказано, что гормонотерапия в комбинации с анти-HER2 терапией эффективней, чем только анти-HER2 терапия трастузумабом.

Также Е. Артамонова подчеркнула роль антиангиогенного препарата бевацизумаба в химиотерапии РГЖ. Некоторые специалисты полагают, что его отмена стимулирует ангиогенез. Однако установлено, что исключение бевацизумаба из схемы лечения просто снижает эффект терапии. Также рассмотрен вопрос наиболее оптимальной продолжительности проведения химиотерапии. На сегодня известно, что именно пролонгированная химиотерапия достоверно увеличивает не только выживаемость без прогрессирования, но и общую выживаемость больных метастатическим РГЖ, о чем было заявлено на ASCO 2012 г.



Ряд актуальных вопросов фармакоэкономики освещен **Мариной Проценко**, преподавателем кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого

Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Поданным XV Российского онкологического конгресса 2011 г., РГЖ занимает второе место в мире по распространенности, в день регистрируют около 4000 случаев заболевания, и каждый час от этой патологии умирают 52 человека. Докладчиком отмечено роль новых лекарственных средств в улучшении выживаемости: с 1975 г. 1-летняя и 5-летняя выживаемость повысилась на 50–60% (Ф. Лихтенберг, 2004 г.). Среди прочего выделено значение таргетной терапии в улучшении прогнозов РГЖ, а точнее препаратов антител (трастузумаб, пертузумаб).

Фармакоэкономика — самостоятельная наука, изучающая в сравнительном плане соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни пациентов при различных схемах лечения или профилактики заболеваний. Основная цель фармакоэкономики — это оптимальное распределение имеющихся ресурсов для лечения пациентов.

М. Проценко подробно остановилась на вопросе фармакоэкономики в онкологии, а именно фармакоэкономической оценки лечения Her2+ РГЖ ранней стадии при 1-летней терапии трастузумабом в комбинации со стандартной химиотерапией. Представлены схема проведения исследования, учитываемые показатели и полученные в ходе него результаты. Согласно имеющимся данным вышеупомянутая терапия, с точки зрения анализа «затраты—эффективность» и «затраты—польза», обладает преимуществом перед применением лишь стандартной химиотерапии.

Марина Макарова, доктор медицинских наук, поделилась опытом создания регистра пациенток с РГЖ, реализованного в России в рамках программы «Равное право на жизнь».



Целью данной программы является решение проблем, связанных с профилактикой, диагностикой и лечением онкологических заболеваний в России. Работа направлена на решение таких задач, как обеспечение равных

прав врачей и пациентов на доступ к средствам и методам современной диагностики, а также возможности использования высокоэффективных инновационных медицинских технологий и лекарственных средств. Докладчиком отмечены факторы, ограничивающие доступность эффективного лечения, а именно финансовые, медицинские, административные и информационные барьеры.

Среди задач программы М. Макарова подчеркнула такие, как совершенствование системы оценки экономической и лечебной эффективности специализированной медицинской помощи больным РГЖ, разработка программ определения реальной потребности в лекарственных средствах при лечении РГЖ, а также разработка и внедрение единой информационной системы мониторинга ресурсного обеспечения и доступности современных методов диагностики и лечения. В заключение М. Макарова выразила надежду, что данная программа поспособствует достижению главных целей — повышению выживаемости и качества жизни пациенток с РГЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках конференции, посвященной путям улучшения терапии РГЖ, обсуждали целый ряд актуальных и важных вопросов, среди которых: применение наиболее эффективных схем лечения, использование в клинической практике таргетной терапии, комбинаций различных препаратов, подходы к маркированию опухоли и индивидуализации лечения. Один из главных выводов, который можно сделать из докладов врачей-онкологов, участвовавших в мероприятии, заключается в том, что проблема лечения РГЖ имеет решение. При грамотном и своевременном подходе к патологии прогноз может быть достаточно хорошим. Особую надежду, конечно же, и врачи, и общественность возлагают на разработку и создание новых лекарственных средств. РГЖ — серьезная проблема современного общества, и только объединив усилия всех участников войны с онкологическими заболеваниями, мы сможем прийти к желаемой цели — здоровью каждого отдельного человека и нации в целом.

Галина Галковская,
фото Сергея Бека