



ФОНД ПОДДЕРЖКИ  
ПРОТИВОРАКОВЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ  
**ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА**

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ**  
На пороге «золотого века» в лечении меланомы **2**

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ**  
Опухолевая гетерогенность: теория Большого взрыва или эволюция видов? **5**

**ГЕНЕТИКА**  
Диагностика *BRCA* мутаций **10**

**ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД**  
Мезоколонэктомия с D3-лимфодиссекцией **14**

# Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

www.Oncology.Today

СЕНТЯБРЬ 2015 №3 (12)

## слово редактора



**Игорь Георгиевич РУСАКОВ**

Д.м.н., проф., президент фонда «Вместе против рака», вице-президент РООУ, зам. главного врача по онкологии ГКБ № 57, главный редактор газеты «Онкология Сегодня»

### Дорогие читатели!

Вы держите в руках новый номер газеты «Онкология Сегодня», в котором, как и прежде, мы постарались собрать наиболее интересные и актуальные новости современной онкологии.

Тему номера мы посвятили вопросам диагностики и лечения меланомы кожи. Хотя заболеваемость меланомой в России не так уж высока, на момент диагностики поздние стадии заболевания определяются у каждого четвертого пациента. Поэтому появление этой осенью новой комбинации двух таргетных препаратов стало для нас знаменательным событием. Приятно сознавать, что возможности российских онкологов не так уж далеки от западной медицины.

Мы расскажем о двух интереснейших теориях развития опухолевой гетерогенности. Одно исследование объясняет разнообразие опухолевых клонов с точки зрения теории «Большого взрыва» и сравнивают рост опухоли с моделью возникновения Вселенной с присущим ей разнообразием галактик, туманностей и планет. Другие предлагают рассматривать гетерогенность по аналогии с теорией эволюции Дарвина: в зависимости от внешних факторов, с течением времени возникают те или иные опухолевые клоны, среди которых выживает сильнейший.

За последние годы диагностика и лечение онкологических заболеваний становятся все более персонализированными. Ведущая роль при этом отводится генетическим исследованиям. В одной из наших рубрик мы расскажем о *BRCA* мутациях и риске развития наследственных форм рака. В то же время генетические исследования становятся все сложнее, и для подбора персонализированной терапии онкологу приходится работать с постоянно возрастающими объемами информации. В будущем на помощь врачам придут суперкомпьютеры, способные за считанные минуты провести поиск по тысячам баз данных и подобрать оптимальное лечение индивидуально для каждого пациента.

В наших традиционных рубриках по хирургии на этот раз мы расскажем о колоректальном раке. Ведущие российские эксперты подробно расскажут об одной из сложнейших, в техническом плане, операций — мезоколонэктомии с D3-лимфодиссекцией.

## НОВОСТИ

# Витамин B3 снижает риск развития рака кожи

В ходе исследования ONTRAC австралийские ученые показали, что никотинамид (активная амидная форма витамина B3) значительно снижает риск возникновения рака кожи у пациентов в группе риска.

Несмотря на активное распространение различных солнцезащитных кампаний, заболеваемость раком кожи (в данном случае речь идет об опухолях отличных от меланомы) продолжает расти. В США ежегодно порядка 5 млн человек проходят лечение по поводу рака кожи.

В исследовании ONTRAC (Oral Nicotinamide to Reduce Actinic Cancer) приняли участие 386 австралийцев, которые уже проходили лечение по поводу двух и более злокачественных новообразований кожи (отличных от меланомы) в течение последних 5 лет. Такие пациенты относились к группе высокого риска развития новых случаев рака кожи. Исследование показало, что у пациентов, принимавших 500 мг никотиамида дважды в день в течение 1 года, число новых диагнозов рака кожи было на 26% ниже, чем у пациентов, принимавших плацебо. В частности, число новых случаев базально-клеточной карциномы было снижено на 20%, плоскоклеточной карциномы — на 30%, актинического кератоза — на 13%. Ученые отметили, что положительное действие никотиамида было



заметно уже через 3 месяца терапии. Однако после прекращения приема препарата, эффект быстро проходил. Исследователи считают, что никотинамид защищает от развития злокачественных новообразований кожи посредством двух механизмов. Первый — обеспечение усиленной репарации поврежденной УФ-лучами ДНК клеток кожи, второй — защита иммунной системы кожи от воздействия УФ-лучей солнечного света. Авторы также подчеркнули,

что протективное действие никотиамида исследовалось только у пациентов со злокачественными новообразованиями кожи в анамнезе, и результаты исследования ONTRAC нельзя транслировать на общую популяцию.

Солнцезащитные меры по-прежнему играют огромное значение для защиты кожи от пагубного УФ-воздействия. Если вы собрались на море, не забудьте панаму, зонтик и солнцезащитный крем! ●

## НОВОСТИ

# Цитрусовые и меланома: есть ли связь?

Американские ученые обнаружили, что употребление цитрусовых связано с повышенным риском развития меланомы.

Ученые изучили результаты двух продолжительных исследований, в которых приняли участие более 100 000 американцев. В ходе эксперимента каждые два года проводился опрос участников относительно их здоровья, образа жизни и пищевого рациона. За период наблюдения продолжительностью 24-26 лет (с 1984-1986 по 2010 гг.) у 1840 человек была диагностирована меланома. (Abrar A. Qureshi et al., J Clin Oncol, 2015).

Ученые обнаружили, что риск развития меланомы оказался на 36% выше у тех, кто употреблял цитрусовые в пищу 1,6 и больше раз в день, чем у тех, в чей рацион цитрусовые

попадали менее 2-х раз в неделю ( $p < 0,001$ ). За одну порцию цитрусовых считали половину грейпфрута, целый апельсин или стакан цитрусового сока. При этом риск развития меланомы оказался выше у любителей грейпфрутов (на 41%) и апельсинового сока (на 25%). Специалисты объясняют такую связь тем, что цитрусовые содержат псоралены — вещества, которые повышают чувствительность кожи к УФ излучению.

Однако эксперты отмечают, что полученные результаты не являются доказательством того, что цитрусовые вызывают меланому, а лишь показывают дозозависимую связь между



употреблением цитрусовых и риском развития меланомы; подчеркивается необходимость дальнейших исследований в этой области. А пока не стоит вносить какие-либо ограничения в употребление цитрусовых. ●

## тема номера

# На пороге «золотого века» в лечении меланомы

Ведущие эксперты-онкологи обсудили проблемы ранней диагностики меланомы, молекулярные особенности опухоли и новейшие подходы к лечению распространенных форм заболевания.

## от редакции

Дорогие читатели!

Этот номер «Онкологии Сегодня» — особенный. И дело даже не в том, что газета впервые выходит в совершенно новом дизайне, хотя мы, конечно, надеемся, что он вас приятно удивит. Этой осенью мы много трудились над созданием нового образа издания. Наши усилия были направлены на развитие информационного партнерства, расширение круга профессиональных интересов и создание уникального мультимедийного контента, затрагивающего различные аспекты диагностики и лечения злокачественных новообразований.

Время от времени на страницах газеты вы встретите логотипы российских и международных медицинских сообществ, таких как ASCO, ESMO, ECCO, ОСОК, РООУ, POOM и многих других. Таким образом мы хотим подчеркнуть наиболее интересные материалы по итогам конференций и конгрессов, а также рекомендовать к прочтению отдельные публикации, отмеченные «знаком качества» ведущих российских сообществ. Логотипы публикуются с официального одобрения соответствующих организаций. И хотя такое разрешение не является эксклюзивным, попытка объединить на страницах нашего издания различные профессиональные организации и предоставить открытую площадку для дискуссий — делает нас в определенной степени новаторами.

Несмотря на далеко идущие планы, мы остаемся максимально открытыми и приветствуем обратную связь от вас, дорогие читатели. Интересные случаи из вашей практики, темы для дискуссий, путевые и «непутевые» заметки присылайте по адресу: [info@Oncology.Today](mailto:info@Oncology.Today).

# На пороге «золотого века»

Осенью 2015 года в практике российских онкологов появилась комбинация двух новых таргетных препаратов для лечения метастатической меланомы — ингибиторы BRAF и MEK — дабрафениб и траметиниб. В рамках научно-практической конференции, посвященной эффективности и безопасности новой лекарственной комбинации, ведущие эксперты-онкологи также обсудили проблемы ранней диагностики меланомы, молекулярные особенности опухоли и новейшие подходы к лечению распространенных форм заболевания.

**Лев Вадимович ДЕМИДОВ**

д.м.н., проф., заведующий отделением биотерапии опухолей, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Москва



— Лев Вадимович, считается, что меланома достаточно редкое заболевание. Какова распространенность меланомы в российской популяции и насколько эти показатели отличаются от мировых данных?

— В 2012 г. в мире было диагностировано 230 тыс. новых случаев меланомы. Эта цифра не так велика, если учесть, что население Земли более 7 млрд человек. Максимальные показатели заболеваемости регистрируются в Австралии и Новой Зеландии. По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. заболеваемость меланомой вырастет на 25%. Прирост заболеваемости идет более высокими темпами по сравнению с некоторыми другими новообразованиями. Это может быть обусловлено миграцией населения, изменениями атмосферного слоя, а также изменениями поведения и культурных особенностей. Сделать однозначные выводы о причинах опять-таки сложно.

В России ежегодно регистрируется более 8,5 тыс. новых случаев меланомы. Если мы возьмем такой показатель, как накопленные контингенты, то увидим, что сейчас в стране проживает около 60 тыс. больных меланомой. Большая часть из которых находится в стадии излеченности и не имеет признаков болезни, а другая часть — с метастатическими формами заболевания. Получается, что у нас армия болеющих меланомой. В целом же цифры говорят о том, что в России меланомы не так уж много. Заболевание более широко распространено на севере Европы, в регионе близком по климатическим условиям к нашему. Например, в Германии высокий показатель заболеваемости, в то же время там есть программы ранней диагностики, которые повышают выявляемость меланомы, что соответственно обуславливает высокий показатель заболеваемости. У нас же — в России — ранняя диагностика в дефиците.

— В чем заключаются особенности диагностики меланомы и чем обусловлена высокая частота встречаемости нерезектабельной и метастатической форм заболевания?

— Особенность нашей страны заключается в том, что в России меланома диагностируется на поздних стадиях в 2 раза чаще, чем в странах ЕС, США и Австралии. Так, при уровне заболеваемости 5,4 случая на 100 тыс. населения доля поздних (III-IV) стадий в России составляет 24,5%, тогда как в среднем по Европе и США заболеваемость в два-три раза выше, а доля поздних стадий порядка 10-12%. В Австралии при показателе заболеваемости 62,7 случаев меланомы на 100 тыс. населения доля распространенных и метастатических форм составляет всего 10,4%. В каком-то смысле можно сказать, что у нас отсутствует не только ранняя диагностика, но и диагностика вообще, в то время когда на ранних стадиях меланома может быть надежно излечена путем одного лишь хирургического лечения. Так, в США показатели 1-летней

” **Сегодня мы наблюдаем эволюционный скачок в лечении метастатической меланомы.**

выживаемости для I и II стадий составляют 99,6% и 95,8% соответственно. При этом показатель 5-летней выживаемости для I стадии останется почти таким же — 92,4%, а для II стадии уже будет существенно меньше — 67,5%. У больных же с метастатическими стадиями заболевания показатели 1-летней выживаемости составляют 84,1% (III стадия) и 46,1% (IV стадия), а 5-летней — 46% и 10,5% соответственно. К сожалению, в нашей статистике показатели 5-летней выживаемости до недавнего времени не учитывались и говорить об истинных цифрах долгосрочной выживаемости в российской популяции затруднительно.

Другая проблема — отсутствие адекватной морфологической диагностики, но это всеобщая проблема. Неправильная оценка морфологом толщины опухоли, степени инвазии, наличия изъязвления может привести к неправильному стадированию заболевания и, как следствие, недостаточному объему лечения. На сегодняшний день в России нет точных данных о распределении вновь диагностируемой меланомы по стадиям локального процесса, неизвестен показатель средней толщины опухоли (СТО). В странах, где существуют программы ранней диагностики меланомы, показатель СТО весьма невелик, например, в Германии в пределах 1 мм, в Польше уже >4 мм. В России, по данным РОНЦ, — 5,6 мм, но общих данных по стране нет. Когда мы говорим о биологических особенностях меланомы, следует отметить, что стадия заболевания обусловлена буквально миллиметровым продвижением опухоли. По мере нарастания нескольких миллиметров драматически меняется прогноз заболевания. И если меланома размером ≤1 мм — это I стадия, то >4 мм — самая поздняя локальная стадия заболевания с крайне плохим прогнозом. Если мы сравним размеры первичной опухоли при других злокачественных новообразованиях (ЗНО), например, почки или рака легкого, где даже на первой стадии размер опухоли уже составляет несколько сантиметров, то мы поймем, насколько меланома агрессивная болезнь, если счет идет на миллиметры.

— Некоторое время назад нерезектабельная и метастатическая меланома считалась неизлечимым заболеванием. Основными рекомендациями по лечению таких пациентов были назначение малоэффективной химиотерапии или участие в клинических исследованиях. Какие возможности терапии доступны сегодня?

— Действительно, вплоть до середины 90-х годов не было современного глубокого понимания, что представляет собой меланома и каковы ее биологические характеристики, отсюда и устоявшееся мнение о фа-

тальном исходе заболевания. Кроме того, не было правильно ориентированной системы стадирования TNM. Например, современная классификация позволяет выделять порядка десяти прогностических подстадий для меланомы. Слишком долго применяли чрезмерно агрессивные хирургические подходы в отношении первичной меланомы кожи, а сейчас установлена безопасность экономных отступов. Длительное время не удавалось найти режимы эффективной адъювантной терапии. Остался спорным и вопрос адъювантной иммунотерапии. А проблема поздней диагностики сохраняется до сих пор.

Однако совершенствование методов морфологической диагностики, стадирования, хирургических подходов, адъювантной терапии привело к пониманию, что меланома кожи может быть излечена. Благодаря фундаментальным исследованиям, появились препараты, которые оказывают значительное влияние даже на метастатическую болезнь. В настоящее время можно выделить два принципиально разных подхода к лечению метастатической меланомы. Это таргетная терапия ингибиторами BRAF (вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб), ингибиторами MEK (траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб, биниметиниб) и их комбинация (дабрафениб + траметиниб); и иммунотерапия ингибиторами блокаторов иммунного ответа (анти-CTLA-4 — ипилимумаб, тремелиумаб; анти-PD1 — ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, AMP-224; анти-PD-L1 и комбинации анти-CTLA-4 и анти-PD1). Поэтому сегодня лечение меланомы — одно из самых наукоемких и быстро развивающихся направлений в онкологии. Так, в 2002 году была описана мутация BRAF, которая с высокой частотой (примерно 50%) встречается при меланоме кожи, реже при меланоме слизистых и акральной меланоме, и совсем редко при увеальной меланоме. И вот, за очень короткий промежуток времени (2011-2013 гг.) одобрение FDA получили инновационные препараты: анти-PD1, анти-CTLA-4 ингибиторы BRAF, MEK и комбинация дабрафениба и траметиниба, которая теперь клинически доступна и в России.



**COMBI-d: рандомизированное двойное слепое клиническое исследование III фазы, изучавшее эффективность и безопасность комбинации дабрафениба и траметиниба по сравнению с монотерапией дабрафенибом в первой линии терапии нерезектабельной или метастатической меланомы кожи с мутацией BRAF V600.**

**Джорджина В. ЛОНГ / Georgina V. LONG**

Врач-онколог, к.м.н., доцент, Австралийский научно-исследовательский институт меланомы, Сиднейский университет (Сидней, Австралия)

Исследование	Группы сравнения	Медиана ВБП	Медиана ОВ	ЧОО	Медиана длительности ответа	2-летняя ОВ
COMBI-d (n = 423)	Дабрафениб + плацебо (n = 212)	8,8 мес	18,7 мес	53%	10,6 мес	42%
	Дабрафениб + траметиниб (n = 211)	11,0 мес	25,1 мес	69%	12,9 мес	51%
	Значение p	p < 0,001	p = 0,011	p = 0,001		p = 0,011

Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом:

- Улучшает ОВ (2-летняя ОВ >50%), снижает риск смерти на 29%.
- Улучшает ВБП, снижает риск прогрессирования или смерти на 33%.
- Управляемый профиль токсичности.
- Новый стандарт таргетной терапии метастатической меланомы с мутацией BRAF V600.



# В лечении меланомы

**Ирина Анатольевна ДЕМИДОВА**

к.м.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией МГОБ №62, г. Москва

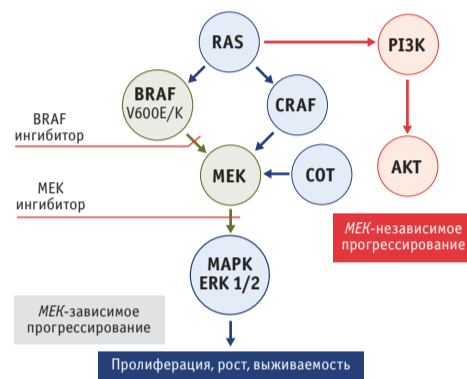


— Ирина Анатольевна, сегодня много говорили о том, что меланома — патогенетически сложное заболевание. Какие молекулярно-биологические особенности характерны для меланомы и что отличает эту опухоль от других ЗНО?

— Меланома, безусловно, крайне гетерогенная болезнь. Термин «меланома» включает всё многообразие опухолей, развивающихся из клеток-предшественников меланоцитов, которые есть практически везде: меланома кожи, меланома слизистых, акральная и увеальная меланома, первичная меланома ЦНС. Клиническая гетерогенность заболевания подтверждается и на генетическом уровне — для различных подтипов меланомы характерна разная частота мутаций в генах *BRAF*, *NRAS*, *ctKIT*, *GNAQ*, *VAP1* и других. Все эти гены участвуют в одном сигнальном пути — RAS-MAPK-ERK, который играет основную роль в развитии меланомы. Не так давно стартовал проект Cancer Genome Atlas, в рамках которого на генетическом и белковом уровнях изучаются самые опасные опухоли. Углубленное исследование молекулярных характеристик показало, что меланома отличается от других ЗНО и стоит особняком вместе с опухолями, развитие которых связано с воздействием экзогенных факторов, как, например, рак легкого связан с курением. И в том и в другом случае отмечается огромное количество генетических нарушений — в среднем на один образец опухолевой ткани приходится более 150 генетических мутаций. В случае меланомы большая часть этих точечных нарушений обусловлена воздействием УФ-излучения. Однако мутации в ключевых генах *BRAF* и *NRAS* напрямую не связаны с воздействием ультрафиолета и возникают вторично, вследствие генетической нестабильности на фоне воздействия УФ. Мутации непосредственно в гене *BRAF* также могут быть весьма разнообразны. Если говорить о таргетной терапии меланомы, то наибольшая чувствительность к ней наблюдается в опухолях с мутациями *BRAF* V600E и V600K. Тем не менее для больного, который получает ингибиторы *BRAF*, рецидив заболевания практически неизбежен. Оказалось, что причин резистентности может быть несколько: возникновение новых мутаций или активация других сигнальных путей, которые задействованы в основном сигнальном пути RAS-MAPK-ERK. Например, при ингибировании гена *BRAF* и остановке основного сигнального пути, может возникнуть мутация в гене *NRAS*,

который, кооперируясь с геном *CRAF*, активирует тот же самый ген *MEK* и возобновляет сигнальный путь. Либо происходят изменения в гене *COT*, которые точно так же активируют *MEK*-зависимое прогрессирование заболевания. В этом случае необходимо подключение терапии ингибитором *MEK*. Однако возможен и механизм *MEK*-независимого прогрессирования, через активацию сигнального пути PI3K. С этим бороться гораздо сложнее, хотя, теоретически, сейчас уже существуют препараты, которые блокируют этот путь.

## СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ RAS-MAPK-ERK



Возвращаясь к ингибированию гена *BRAF*, совершенно обосновано назначение сразу двух ингибиторов: *BRAF* — дабрафениб и *MEK* — траметиниб. Доклинические исследования показали, что комбинация двух препаратов снижает резистентность к ингибитору *BRAF*, а также уменьшает частоту возникновения гиперпролиферативных кожных нежелательных явлений (НЯ) и улучшает выживаемость пациентов. Клиническое исследование COMBI-d, в рамках которого изучалась комбинация ингибиторов *BRAF* (дабрафениб) и *MEK* (траметиниб) по сравнению с монотерапией дабрафенибом у больных с метастатической меланомой, показало, что в группе комбинированной терапии выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) были значимо выше. Российские центры, в том числе и МГОБ №62, также принимали участие в этом исследовании; обновленные результаты были представлены Джорджиной Лонг на конгрессе Американского общества клинических онкологов — ASCO 2015.

” В России меланома диагностируется на поздних стадиях в 2 раза чаще, чем в странах ЕС, США и Австралии.

**Даниил Львович СТРОЯКОВСКИЙ**

к.м.н., заведующий отделением химиотерапии МГОБ №62, г. Москва



— Даниил Львович, расскажите подробнее о роли ингибиторов *BRAF* в лечении нерезектабельной и метастатической меланомы.

— В целом, около половины больных меланомой кожи имеют мутации *BRAF*. По данным российского исследования, у 89,3% пациентов встречается мутация *BRAF* V600E, и эта цифра несколько выше, чем в Европе; частота встречаемости мутации V600K — 8,3%, что согласуется с европейскими данными. Мутация V600E чаще встречается у молодых пациентов. Появление мутации V600 в гене *BRAF* приводит к неконтролируемой передаче патологического сигнала через путь *MEK*-*ERK*, что в свою очередь приводит к чрезмерной пролиферации, метастазированию и выживаемости опухолевых клеток. Больные с мутацией V600 составляют прогностически неблагоприятную группу больных, эффективность традиционной химиотерапии у которых значительно ниже по сравнению с *BRAF*-негативными пациентами. Назначение таргетной терапии пациентам с мутацией V600 позволяет достигнуть таких же показателей общей выживаемости (ОВ), как у пациентов без мутации гена *BRAF*.

Не так давно, в 2011 г., у нас был только один химиопрепарат для лечения меланомы и токсичная, древняя, малоэффективная иммунотерапия. Сегодня мы наблюдаем водопад новых лекарственных препаратов и новых знаний в области лечения меланомы. Для больных с мутацией *BRAF* V600 преимущественное значение имеет возможность двойного блокирования патологического сигнала с помощью комбинации ингибиторов *BRAF* и *MEK*. Но исторически первые успехи в лечении метастатической меланомы были связаны с появлением ингибиторов *BRAF*.

Самое первое исследование III фазы BRIM3, изучавшее вемурафениб в сравнении с дакарбазином в 1-й линии терапии метастатической меланомы, показало фантастическую эффективность ингибитора *BRAF*. Поэтому, когда несколько позднее проходило исследование II фазы BREAK-3, в котором изучалась эффективность и безопасность дабрафениба в сравнении с дакарбазином в 1-й линии терапии метастатической меланомы, уже было понятно,

что дабрафениб будет эффективнее дакарбазина и в дизайне исследования исходно был запланирован crossover пациентов. Исследование показало, что монотерапия дабрафенибом позволяет снизить риск прогрессирования на 63%: медиана ВБП составила 6,9 мес vs 2,7 мес в группах дабрафениба и дакарбазина соответственно ( $p < 0,0001$ ). Частота общих ответов (ЧОО) в группе дабрафениба составила 50%, в группе химиотерапии — 7%. Медиана ОВ — 20 мес vs 15,6 мес для дабрафениба и дакарбазина соответственно, при этом 69% пациентов из группы дакарбазина в случае развития прогрессирования получали ингибиторы *BRAF* (59% из них получали дабрафениб). После прогрессирования на фоне 1-й линии терапии дабрафенибом 20% пациентов продолжали получать дабрафениб с пользой. Через 24 месяца наблюдения продолжали жить 45% пациентов из группы дабрафениба и 32% из группы химиотерапии. В целом, терапия дабрафенибом обладает хорошей переносимостью. Однако следует отметить класс-эффекты, специфичные для ингибиторов *BRAF*, в первую очередь — это кожные проявления, артралгия и лихорадка с ознобом.

Одна из самых важных и распространенных проблем у пациентов с метастатической меланомой — метастазы в головной мозг. В крупнейшем проспективном исследовании BREAK-MB изучалась эффективность монотерапии дабрафенибом у пациентов с мутацией *BRAF* V600E и бессимптомными метастазами в головной мозг. Дабрафениб доказал эффективность и приемлемую токсичность у пациентов с метастазами в ЦНС как в 1-й линии, так и после прогрессии на предшествующей химиотерапии: ЧОО со стороны ЦНС составила 30,8% vs 39,2% соответственно; контроль над метастазами в ЦНС был достигнут у 89,2% vs 81,1% пациентов соответственно. Медиана ВБП оказалась сопоставимой в обеих группах и составила примерно 4 мес. Таким образом, терапию дабрафенибом можно и нужно назначать больным с меланомой с мутациями *BRAF* V600E/K и метастазами в ЦНС.

— В чем заключается основное преимущество комбинированной терапии ингибиторами *BRAF* и *MEK*?

— Ирина Анатольевна Демидова наглядно показала, почему обоснована комбинация ингибиторов *BRAF* и *MEK*. Блокируя один белок, мы оставляем возможности для другого белка из основного патологического сигнального пути RAS-MAPK-ERK, который продолжает стимулировать опухолевые клетки к пролиферации



**COMBI-v: рандомизированное двойное слепое клиническое исследование III фазы, изучавшее эффективность и безопасность комбинации дабрафениба и траметиниба по сравнению с монотерапией вемурафенибом в первой линии терапии нерезектабельной или метастатической меланомы кожи с мутацией *BRAF* V600E/K.**

**Каролин РОБЕР/Caroline ROBERT**

Врач-онколог, д.м.н., руководитель отделения дерматологии клинического подразделения института Густава Русси (Вильжюиф, Франция)

Исследование	Группы сравнения	Медиана ВБП	Медиана ОВ	ЧОО	Медиана длительности ответа	2-летняя ОВ
COMBI-v (n = 704)	Вемурафениб + плацебо (n = 352)	7,3 мес	18,0 мес	53%	8,5 мес	38%
	Дабрафениб + траметиниб (n = 352)	12,6 мес	25,6 мес	66%	13,8 мес	51%
	Значение p	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,0008		p < 0,001

Комбинированная терапия дабрафенибом и траметинибом:

- Улучшает ОВ (2-летняя ОВ >50%), снижает риск смерти на 34%.
- Улучшает ВБП, снижает риск прогрессирования или смерти на 39%.
- Управляемый профиль токсичности.
- Комбинация превосходит по эффективности монотерапию ингибитором *BRAF* и должна рассматриваться как новый стандарт таргетной терапии метастатической меланомы с мутацией *BRAF* V600.





# Опухолевая гетерогенность: теория Большого взрыва или эволюция видов?

**В настоящее время уже абсолютно понятно, что злокачественные новообразования (ЗНО) одной органной принадлежности и гистологического строения на генетическом уровне могут значительно различаться у разных пациентов (межиндивидуальная гетерогенность). Однако все больше исследований свидетельствуют о том, что существует и внутриопухолевая генетическая гетерогенность — присутствие в одной опухоли клеток с разным набором мутаций и соответственно разными биологическими характеристиками.**

Первичная и приобретенная в процессе лечения устойчивость опухоли к проводимой терапии в значительной степени обусловлена опухолевой гетерогенностью (S.V. Sharma et al. Nature Rev Cancer, 2007). Для разработки новых противоопухолевых препаратов, способных преодолевать механизмы лекарственной резистентности, ученым важно понимать, когда и как появляется опухолевая гетерогенность. Однако до сих пор этот процесс не до конца понятен. Рассмотрим это на примере немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Примерно у 20% пациентов клетки аденокарциномы легкого могут содержать так называемые драйверные или активирующие мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). В таких опухолях активирующие мутации исходно составляют преобладающее большинство. Для лечения НМРЛ с активирующими мутациями EGFR давно вошли в клиническую практику таргетные препараты — ингибиторы тирозинкиназы (ИТК). Связываясь с мутированным рецептором EGFR, таргетный препарат блокирует передачу патологического сигнала в ядро клетки, что приводит к остановке неконтролируемой пролиферации и апоптозу. Однако часть клеток аденокарциномы легкого может содержать мутации, с которыми связана первичная устойчивость опухоли к ИТК, например, мутацию T790M. Использование стандартных методов детекции свидетельствует о том, что исходно, до проведения лечения, эта мутация присутствует в <5% опухолей, а в опухолях, подвергшихся таргетной терапии, ее встречаемость нарастает до 50%. Клинически исходное наличие мутации проявляется отсутствием ответа на таргетную терапию, а ее появление в процессе лечения — прогрессированием после ранее достигнутого эффекта. Однако открытым остается вопрос — на каком этапе и в результате чего «появляются» клетки, отвечающие за развитие приоб-

ретенной резистентности. Возникают ли они в процессе таргетной терапии (то есть в процессе терапии возникает новая мутация, отвечающая за «приспособление») или присутствуют во всех опухолях и исходно, но в большинстве случаев в очень небольших количествах, не определяемых стандартными методами (и вторичная резистентность обусловлена «селекцией» резистентного клона).

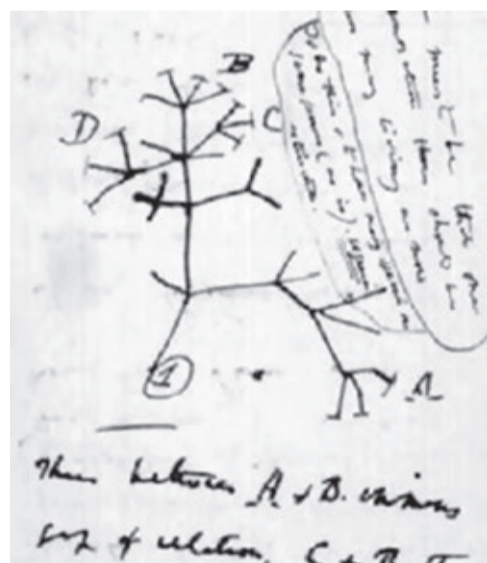


Схема эволюционного дерева видообразования из блокнота Ч.Р. Дарвина.

Традиционная модель «клональной селекции» опухолевой гетерогенности предполагает, что в процессе роста опухоли происходят последовательные (вторичные) мутации, обусловленные микроокружением опухоли, адаптацией опухоли к проводимой терапии и другими факторами (G. Reilly et al. Clin Cancer Res, 2006). С течением времени эти вторичные мутации приводят к появлению жизнеспособных, резистентных клеток, популяции которых продолжают расти и становятся доминирующими. В меняющихся условиях среды выживает сильнейший. Такой процесс возникновения внутриопухолевой гетерогенности некоторые ученые сравнивают с эволюционной теорией видообразования Чарльза Дарвина.

Однако недавно американскими учеными была предложена так называемая модель «Большого взрыва» опухолевой гетерогенности. A. Sottoriva et al. (Nature Genetics, 2015) показали, что в злокачественной опухоли толстой кишки доминирующие мутации появляются на ранних этапах развития опухоли,

а вторичные мутации, даже если и обуславливают большую приспособленность опухолевых клеток к условиям существования, не распространяются внутри опухоли и остаются в меньшинстве.

Модель «Большого взрыва» подчеркивает важность ранних мутаций, возникающих, когда опухоль еще относительно мала (меньше миллиона клеток). В данной модели роль опухолевого микроокружения и внешнего воздействия оказывается не столь определяющей. Гетерогенность в большей степени зависит от времени возникновения мутации в процессе роста опухоли, чем от селекции опухолевых клеток.

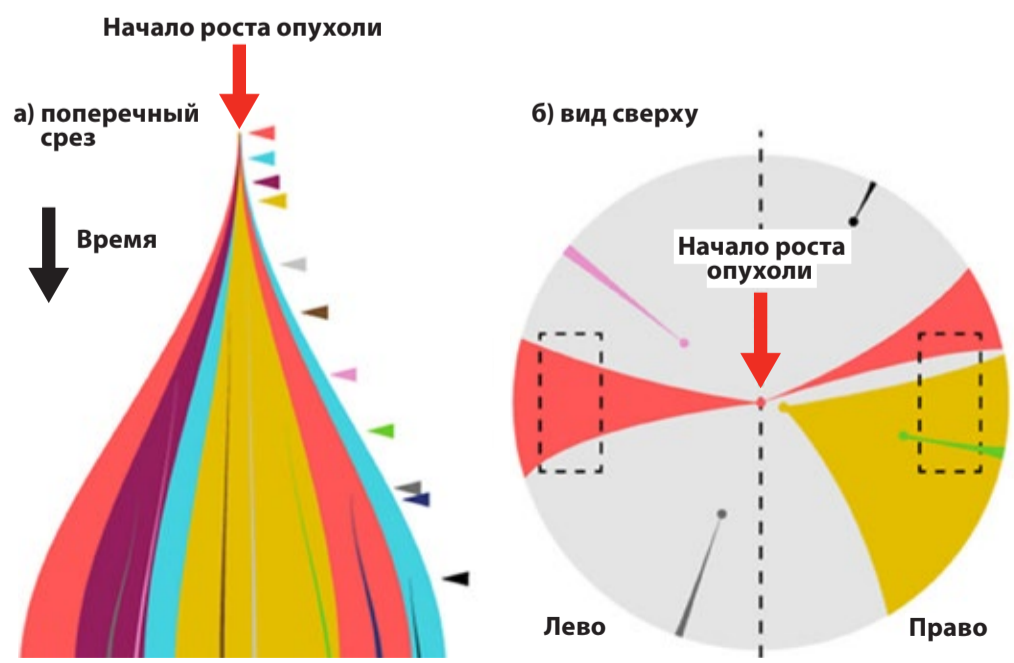
По мнению американских ученых, модели «Большого взрыва» и «клональной селекции» лежат в одном спектре эволюционной динамики. А в процессе лечения опухоль, предположительно, может передвигаться внутри этого спектра. Так, после лечения опухоли, развивающейся по принципу теории Большого взрыва, в первую очередь погибают доминирующие клетки. Это возобновляет борьбу за выживание между другими приспособленными клонами, которые изначально не были

широко распространены внутри опухоли, это может перевести опухоль на модель «клональной селекции». Что, например, и происходит в процессе таргетной терапии НМРЛ: погибает исходно доминирующий клон клеток с активирующими мутациями EGFR, и ему на смену приходит другой клон с мутацией лекарственной резистентности T790M.

Понимание того, как опухолевая гетерогенность меняется в процессе лечения, позволит контролировать появление агрессивных клонов, устойчивых к противоопухолевой терапии. К сожалению, текущий подход к терапии ЗНО не учитывает тот факт, что опухоль может меняться в процессе лечения.

Исследователи Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute (Тампа, Флорида, США) разрабатывают комплексный подход к изучению ЗНО, сочетающий математическое и вычислительное моделирование с экспериментальными и клиническими данными, что дает ученым возможность исследовать и моделировать развитие опухоли, ее гетерогенности, а также разрабатывать новые пути лечения рака. ●

Подготовила Мария Дичева



Модель «Большого взрыва» роста опухоли. Адаптировано по Sottoriva A. et al. Nature Genetics, 2015. Внутриопухолевая гетерогенность определяется мутациями, возникающими в процессе роста опухоли (цветные (а) стрелочки, (б) точки). Мутантные клоны, возникшие на ранней стадии развития опухоли, даже если не являются доминирующими, продолжают расти вместе с опухолью (цветные сегменты). Более поздние вторичные мутации присутствуют только в совсем небольших фрагментах опухоли.



# Лечение метастатического рака молочной железы

О выборе оптимального режима 2-й и последующих линий химиотерапии с журналистом ОС беседовала Татьяна Юрьевна Семиглазова.

**Татьяна Юрьевна СЕМИГЛАЗОВА**

Д.м.н., руководитель отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»



— Рак молочной железы (РМЖ) — самое распространенное злокачественное новообразование среди женщин. В России порядка 30% пациенток на момент постановки диагноза имеют III-IV стадию заболевания. Основным методом лечения местно-распространенных и метастатических форм РМЖ (мРМЖ) является лекарственная терапия. Бытует мнение, что эффективны только адъювантные режимы и терапия 1-й линии, а все последующее лечение это «терапия

отчаяния», которая не влияет на продолжительность жизни. Так ли это и каковы современные возможности лечения прогрессирующего мРМЖ, в частности HER2-отрицательного и тройного негативного мРМЖ?

— Рак молочной железы — социально значимое заболевание, лидирующее в структуре онкологической заболеваемости и смертности

женщин не только в Российской Федерации, но и практически во всех странах мира. Важной особенностью РМЖ является его биологическая неоднородность (гетерогенность), от которой в большей степени и зависит эффективность проводимой лекарственной терапии, будь то адъювантные режимы или терапия 1-й линии. При правильно определенном биологическом подтипе опухоли

и отсутствии первичной или приобретенной резистентности больные, как правило, отвечают на проводимое лекарственное лечение (химиотерапию, эндокринотерапию +/- таргетная терапия). На эффективность проводимой терапии также влияет и агрессивность заболевания, общее состояние больного, режим лечения, сопутствующие заболевания и многие другие факторы.

” Для пациента и для лечащего врача основными целями терапии являются: увеличение продолжительности жизни при сохранении максимально высокого ее качества!

Метастатический HER2-негативный (люминальный и трижды негативный) РМЖ – хроническое заболевание, требующее длительной лекарственной терапии, направленной, прежде всего, на увеличение продолжительности и на улучшение качества жизни больных.

Метастатический люминальный (гормоночувствительный) РМЖ – волнообразно протека-



Обоснованный выбор в пользу увеличения общей выживаемости

## ХАЛАВЕН®

### БОРЕТСЯ ЗА ЖИЗНЬ

**ХАЛАВЕН®** значительно и достоверно увеличивает медиану общей выживаемости пациентов с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, ранее получавших антрациклины и таксаны\*

\*по данным объединенного анализа, в сравнении с препаратами группы сравнения (в том числе: винорельбином, гемцитабином, капецитабином, таксанами, антрациклинами): медиана общей выживаемости в подгруппе Халавена - 15,2 месяца, в подгруппе сравнения - 12,3 месяца, p = 0,002

**Ссылки:** 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (Эрибулин) (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 25.11.14г.) 2. Twelves C, et al. Breast Cancer Research and Treatment 2014; 148: 553-561

**Краткая информация о препарате:** Халавен® относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда, принадлежащим к галихондриновой группе противоопухолевых средств. **Показание:** Халавен® (эрибулин) показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии, по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты. **Противопоказания:** гиперчувствительность к эрибулину или какому-либо из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза - 1,4 мг/м<sup>2</sup>, вводится внутривенно в течение 2-5 мин в 1-й и 8-й дни каждого 21-дневного цикла. **Побочное действие** (частое и очень часто): очень часто: нейтропения, лейкопения, анемия, снижение аппетита, периферическая нейропатия, головная боль, диспноэ, кашель, тошнота, запор, диарея, рвота, алоpecia, артралгия, миалгия, боль в спине, боль в конечностях, утомляемость и астения, лихорадка, снижение массы тела; часто (> 1/100, < 1/10): инфекция мочевыводящих путей, пневмония, кандидоз полости рта, герпес слизистой оболочки полости рта, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, ринит, лимфопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, гипокалиемия, гипомagnesемия, обезвоживание, гипергликемия, гипофосфатемия, бессонница, депрессия, дисгевзия, головокружение, гипестезия, летаргия, нейротоксичность, повышение слезоотделения, конъюнктивит, вертиго, тахикардия, «приливы», орофарингеальная боль, носовое кровотечение, ринорея, боль в животе, стоматит, сухость ротовой полости, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, вздутие живота, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гаммаглутамилтрансферазы, гипербилирубинемия, сыпь, зуд, поражение ногтей, ночная потливость, сухость кожи, эритема, гипергидроз, боль в костях, мышечный спазм, мышечно-скелетная боль, боль в груди, мышечная слабость, дизурия, воспаление слизистых оболочек, периферический отек, боль, озноб, боль в груди, гриппоподобный синдром.

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



ООО «Эйсай»  
121099, РФ, г. Москва, Новинский бульвар, д. 8, Бизнес-центр Лотте Плаза  
Тел. +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027; e-mail: info\_russia@eisai.net, www.eisai.ru



## Эрибулин можно рекомендовать как препарат выбора для 2-й и последующих линий химиотерапии у больных метастатическим РМЖ, ранее получавших антрациклиновые антибиотики и таксаны.

ющее заболевание, с высокой частотой метастазирования в кости, основным методом лечения которого на первом этапе является эндокринотерапия. Приоритетность и последовательность назначения той или иной линии эндокринотерапии рассматривается индивидуально в каждой конкретной ситуации в зависимости от анамнеза заболевания и сопутствующей патологии. Однако рано или поздно опухоль вырабатывает резистентность к эндокринотерапии. Как правило, при прогрессировании с висцеральным кризом (клинически значимыми метастазами в легкие и/или печень) или резистентности к гормонотерапии de novo или вторичной (у тех больных, у которых ранее отмечался ответ) может быть рассмотрен переход на химиотерапию.

Метастатический трижды негативный РМЖ — агрессивное заболевание, с высокой частотой метастазирования в висцеральные органы и головной мозг, ограниченное в терапевтическом арсенале (отсутствие таргетного подхода; препаратами выбора являются только цитостатики) и, как следствие, с наименьшей выживаемостью больных. Поэтому особенно актуально создание и активное внедрение в повседневную клиническую практику новых противоопухолевых препаратов, активных, в том числе, и при трижды негативном РМЖ.

— Если пациентка уже получала терапию антрациклинами и таксанами, может ли терапия последующих линий быть эффективной? Не только увеличивать частоту объективных ответов или время до прогрессирования заболевания, но и увеличивать продолжительность жизни пациенток? Есть такие примеры?

— Безусловно да, и тому убедительное подтверждение найдется в копилке личного опыта многих химиотерапевтов.

— Считается, что максимально эффективное лечение должно назначаться как можно раньше. Если откладывать эффективные препараты в резерв, то пациентки могут просто не дожить до этой терапии. Каковы современные рекоменда-

### дации по выбору очередности режимов химиотерапии?

— Да, максимально эффективное лечение должно проводиться больным на начальных этапах лечения, что позволит задать заболеванию «правильный вектор», направленный на увеличение продолжительности жизни больного. Предпочтение отдается последовательной монокимиотерапии по сравнению с комбинаторными режимами химиотерапии, позволяющими в ряде случаев сохранять значимо высокое качество жизни больных. Терапией выбора для лечения больных, получавших антрациклиновые антибиотики и таксаны в качестве адъювантной терапии и/или по поводу мРМЖ, является монотерапия одним из доступных в настоящее время препаратов, показавших эффективность при этом заболевании — эрибулином, капецитабином, липосомальными антрациклинами, винорельбином, гемцитабином, препаратами платины и др. Решение о выборе конкретного препарата должно быть индивидуальным и учитывать профиль токсичности препаратов, предпочтительность и личные пожелания больного. Назначение полихимиотерапии больным диссеминированным РМЖ может быть обоснованным при жизнеугрожающих симптомах заболевания (висцеральном кризе) с целью максимально быстрого их купирования.

— В клиническом исследовании III фазы EMBRACE было показано, что препарат эрибулин увеличивает общую выживаемость (ОВ) при назначении в более ранних линиях химиотерапии, после прогрессирования на терапии антрациклинами и таксанами. Означает ли это, что эрибулин можно рекомендовать как препарат выбора для 2-й и последующих линий химиотерапии у больных, ранее получавших антрациклины и таксаны?

— Любой выбор лекарственного лечения для больного должен основываться на убедительной доказательной базе, прежде всего основанной на увеличении общей выживаемости. За последние 40 лет только в 25 клинических исследованиях при метастатическом РМЖ, включая EMBRACE, было показано существенное увеличение ОВ.

Так, в рандомизированном клиническом исследовании III фазы EMBRACE больные мРМЖ, ранее получавшие терапию антрациклинами или таксанами, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу терапии препаратом эрибулин (n=508) или в группу терапии по выбору лечащего врача (n=254). Важнейшим результатом исследования EMBRACE явилось увеличение ОВ в группе эрибулина по сравнению с группой больных, получавших лекарственную терапию по выбору врача (13,2 мес в сравнении с 10,5 мес в группе эрибулина и в контрольной группе соответственно; ОР 0,81; 95 % ДИ: 0,67–0,96; p=0,014). Важно и то, что монотерапия препаратом эрибулин имела удовлетворительный и управляемый профиль побочных эффектов, большая часть которых не превышала 1-2 степени тяжести, что не отразилось на качестве жизни больных. Поэтому эрибулин можно рекомендовать как препарат выбора для 2-й и последующих линий химиотерапии у больных метастатическим РМЖ, ранее получавших антрациклиновые антибиотики и таксаны.

## За последние 40 лет только в 25 клинических исследованиях при метастатическом РМЖ, включая EMBRACE, было показано существенное увеличение ОВ.

— Продолжительность жизни, безусловно, основная цель и для пациента и для лечащего врача. Обращают ли наши онкологи внимание на качество жизни больных? Не просто на частоту нежелательных явлений и степень их выраженности, а именно, на качество жизни — критерий, более значимый для пациента?

— Вы правы, качество жизни (КЖ) больного — это «не просто частота нежелательных явлений на фоне проводимого лекарственного лечения и степень их выраженности», а сложная характеристика физического, социального, психического или эмоционального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии. Изучается КЖ с помощью опросников, которые заполняются больными до начала, на протяжении и по окончании лечения. Важно понимать, что оценка КЖ по опросникам — простой, надежный и высокоинформативный метод, но при правильной постановке задачи исследования и выборе отвечающего данной задаче опросника.

Прошло более 20 лет с тех пор, как Американское Общество Клинической Онкологии (ASCO) заявило КЖ важнейшим критерием эффективности лечения больного наряду с общей выживаемостью. Сегодня, согласно всем существующим рекомендациям лекарственного лечения метастатического рака молочной железы, и для пациента, и для лечащего врача основными целями терапии являются: увеличение продолжительности жизни при сохранении максимально высокого ее качества! ●

Подготовила Дарья Решетник  
Публикуется на правах рекламы

## Результаты исследования CHAARTED изменили клиническую практику

Долгие годы стандартом лечения пациентов с впервые диагностированным местно-распространенным или метастатическим раком предстательной железы (мРПЖ) была гормональная терапия. Химиотерапию назначали только при развитии кастрационно-резистентной формы заболевания (КРРПЖ).

Однако исследование CHAARTED, результаты которого были доложены на конгрессе ASCO 2014 и опубликованы только в августе этого года, впервые показало, что назначение доцетаксела одновременно с андроген-депривационной терапией (АДТ) позволяет увеличить выживаемость больных гормоночувствительным мРПЖ более чем на год: медиана общей выживаемости (ОВ) в группе комбинированной терапии составила 57,6 против 44,0 мес. в группе монотерапии (p<0,0003). Наиболее выраженное преимущество комбинированной терапии наблюдалось в подгруппе пациентов высокого риска (наличие висцеральных метастазов и/или ≥4 костных метастазов), где различия в медиане ОВ составили 17 мес.

В этом году на конгрессе ASCO были представлены результаты другого крупного исследования STAMPEDE, которые подтвердили, что раннее назначение химиотерапии позволяет увеличить выживаемость больных гормоночувствительным РПЖ: медиана ОВ для комбинации АДТ с доцетакселом и АДТ без составила 77 и 67 мес. соответственно (p=0,003). Аналогично исследованию CHAARTED, преимущество химиотерапии было наиболее выражено в подгруппе пациентов с большим объемом метастатического поражения, у которых добавление доцетаксела привело к увеличению ОВ на 22 мес. по сравнению с группой, не получавшей таксаны.

Еще в 2014 г. после презентации результатов исследования CHAARTED международные эксперты заговорили о том, что впервые за много лет получены убедительные данные в пользу раннего назначения химиотерапии в комбинации с АДТ у больных гормоночувствительным мРПЖ; звучали предложения о необходимости пересмотра существующих клинических рекомендаций. Меньше года понадобилось ведущим медицинским сообществам для принятия судьбоносного решения.

### Новые рекомендации NCCN и ESMO

В начале 2015 г. Национальная служба США по всестороннему изучению рака (NCCN) выпустила обновленные клинические рекомендации по лечению РПЖ. NCCN рекомендует назначать АДТ в комбинации с 6-ю циклами химиотерапии доцетакселом больным с гормоночувствительным мРПЖ и большим объемом метастатического поражения.

В мае были обновлены и клинические рекомендации Европейского общества медицинских онкологов (ESMO): комбинация АДТ с доцетакселом рекомендована в качестве первой линии терапии у пациентов с гормоночувствительным мРПЖ, находящихся в достаточно удовлетворительном состоянии для проведения химиотерапии. ●

### актуально

В клиническом исследовании III фазы — 301 оценивалась эффективность эрибулина по сравнению с капецитабином для лечения мРМЖ. Подгрупповой анализ результатов исследования выявил статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) у пациенток с HER2-негативным мРМЖ, получавших эрибулин. Наибольший выигрыш от использования эрибулина получили больные из трижды негативной подгруппы.

	Медиана ОВ (мес)		
	Эрибулин	Капецитабин	
HER2-негативный мРМЖ	15,9	13,5	ОР 0,838; 95% ДИ: 0,715 – 0,983; p = 0,0299
ЭР-негативный мРМЖ	14,4	10,5	ОР 0,78; 95% ДИ: 0,64 – 0,96; p = 0,02
Тройной негативный мРМЖ	14,4	9,4	ОР 0,70; 95% ДИ: 0,55 – 0,91; p = 0,01



# Игорь Русаков: «Самое важное ежедневная квалифицированная»

Профессор онкологии, опытный врач, один из ведущих онкоурологов России Игорь Георгиевич Русаков — о себе, развитии онкологии и людях, которые влияют на позитивные перемены в отечественном здравоохранении.

— Игорь Георгиевич, Вы очень непубличный человек! И все-таки хотелось бы узнать о Вас больше, чем можно прочесть в кратких биографических заметках. Расскажите, пожалуйста, о Вашей семье!

— Конечно, я, как и все, очень любил своих родителей. Они были учителями. Отец прошел всю войну, дважды был серьезно ранен. От последствий ранений он и умер, не дожив до 60 лет, а последние несколько лет перед этим был тяжело болен. В 1944 году после ранения он получил короткий отпуск, приехал в Узбекистан, откуда уходил на фронт. Так я и появился на свет, а он увидел меня только в 1948 году, когда демобилизовался.

— Вы обладаете большим практическим опытом. Для многих Вы не просто хирург-онколог и профессор, учитель, а человек, на которого хотят быть похожим, на которого равняются. Был ли в Вашей жизни такой человек, который определил траекторию развития?

— Я пришел в МНИОИ им. П. А. Герцена уже не слишком молодым врачом после 10 лет прак-



тической работы на периферии — в Сибири, на Дальнем Востоке. Безусловно, целый ряд замечательных ученых — клиницистов, экспериментаторов и теоретиков в институте серьезно повлияли на мое развитие. Моим непосредственным учителем, наставником, руководителем был и остается академик В.И. Чиссов — блестящий клиницист, хирург, организатор здравоохранения, в течение многих лет возглавлявший онкологическую службу всей нашей страны. Я ему безмерно благодарен и встречу с ним считаю своей основной удачей в жизни.

— У Вас есть любимые ученики? Не любимчики, а именно любимые, дорогие сердцу. Можете ли успокоить всех радеющих за российскую медицину и сказать, что среди молодежи много талантливых врачей, которые буквально на пятки наступают нашим мэтрам и вот-вот не просто догонят, а станут даже лучше них?

— Понятие ученик-учитель среди взрослых людей не всегда четко определено. Достаточно много молодых коллег, с которыми я долго работал бок о бок: как в плане практической деятельности, так и в написании книг, статей, диссертаций. И я был бы счастлив считать их своими учениками, но они были и есть так профессиональны и самостоятельны уже с самого начала своей работы, что я, скорее, склонен говорить о них, как о своих соратниках. Просто они значительно моложе, они мне очень нравятся, мы дружим, общаемся, очень боюсь потерять с ними связь, отдалиться. Я не считаю, что существует какая-то конкуренция между онкологами разных поколений, тем более, не вижу системы подсиживания или выживания одних другими.

— Сегодня многие вещи и явления в некотором смысле принято рассматривать под призмой «как было во времена СССР» и «как стало теперь, в современной России». Действительно все так уж изменилось, особенно в плане мировоззрения людей, ценностей? Медики стали другими?

— Нельзя отрицать, что все меняется, все движется, развивается. И конечно же мировоззрение людей меняется от поколения к поколению. Но базовые ценности остаются прежними, и медицина не исключение. Изменились подходы к диагностике и лечению различных заболеваний, технические возможности, но нашей профессии по-прежнему нужны творческие,



одаренные, знающие, трудолюбивые, самоотверженные специалисты. Как и во все времена!

— В настоящее время онкологию называют самым больным местом российской медицины. На Ваш взгляд, насколько оправданы подобные высказывания, неужели все так плохо и, если да, в чем проблема: плохое финансирование, система образования, состояние науки?

— Думаю, что мы с вами в короткой беседе не сможем в полной мере осветить состояние отечественного здравоохранения и начертить основные тенденции его развития. Знаю, что есть много специалистов, которые лучше меня понимают проблему. В нашей газете мы периодически поднимаем вопросы организации онкологической помощи — будем и дальше развивать эту тему. Не думаю, что проблемы нашей специальности существенно отличаются от таковых в других отраслях.

” Онкология — это не поэзия и даже не проза жизни, а просто не самая восторженная ее часть.





# ДОСТИЖЕНИЕ ОНКОЛОГИИ — ПОМОЩЬ ТЫСЯЧАМ БОЛЬНЫХ»



На фото сверху: Игорь Георгиевич Русаков с супругой Любовью Петровной (в центре), с сестрой (крайняя слева) и братом (крайний справа) жены. Внизу (слева направо): тетя жены, отец И.Г.Русаква, сестра жены, мать И.Г.Русаква, мать жены.

— **Есть расхожее мнение, что сложные кризисные времена заставляют людей мобилизовать все свои силы, а людей одаренных — раскрыться: поэта, к примеру, — создать новое произведение, врача — сделать прорыв в какой-либо из областей. Вы чувствуете, что что-то подобное начинает происходить именно в медицине, ждут ли нас новые открытия?**

— Очень не хотелось бы жить в ожидании каких-то социальных потрясений только для того, чтобы реализовать прорыв в нашей специальности. Онкология — это не поэзия и даже не проза жизни, а просто не самая восторженная ее часть. К тому же и без сложных кризисных явлений в течение последних лет в нашей стране произошло существенное улучшение оснащения многих онкологических учреждений, что не может не повлиять на систему оказания помощи больным, а через это и на нашу онкологическую

науку. Помните у К.Г. Паустовского: «Наука — практика, доведенная до ее высшего выражения». Надеюсь, что движение вперед этих обеих ветвей нашей специальности продолжится.

— **Можно ли среди важных достижений российской онкологии за последние несколько лет назвать самое важное?**

— Самым важным достижением онкологии является ежедневная квалифицированная помощь тысячам больных в различных уголках нашей страны.

— **На мой взгляд, рак — это одна из самых мифологизированных болезней. Как бы то ни было, думаю, не последнюю роль здесь играет плохая информированность людей, почти неандертальское отношение к болезни, отсутствие контакта с медиками. Что, на Ваш взгляд, может изменить ситуацию, какой**

**инструмент поможет также сблизить врачей и пациентов, есть ли решение проблемы?**

— И здесь нет никаких америк. Чем больше будут общаться врачи с больными, с другими врачами, тем будут они лучше понимать друг друга и определять пути решения возникающих проблем. Организация онкологических съездов, конгрессов, конференций — это важно и нужно, но, кроме этого, необходимы встречи врачей разных специальностей и широкая медийная практика — наша газета тому пример.

— **Вам когда-нибудь приходилось поступать со своими принципами во благо общего дела? Такое вообще возможно?**

— Все мы грешные, очень часто ради чего-то одного поступаешь другим. Главное, чтобы не страдали от этого основное дело и другие люди.

— **Расскажите о самом ярком, запоминающемся случае из практики.**

— Надеюсь, что самый запоминающийся случай еще ждет меня впереди.

— **Недавно дискутировали с коллегами: нужны ли врачам-онкологам психологические консультации, ведь это же невероятно сложно, приходится постоянно сталкиваться со смертью, людской болью, страданиями. Как избежать профессионального выгорания?**

— Я не считаю нашу специальность какой-то особенной, резко отличающейся от других врачебных дисциплин, и психологи нам нужны не чаще, чем врачам других специальностей. Что такое выгорание — не знаю. Устал, нет сил — иди на пенсию. Всегда лучше это почувствовать самому и не ждать намеков или приказов со стороны. Булат Окуджава объяснял: «Хорошо, когда выберешь сам, хуже — если помогут другие».

— **Что бы Вы пожелали молодым людям, которые только намереваются избрать профессию врача и более того — пойти в онкологию?**

— Молодым особенно нужна удача. Что надо делать для того, чтобы она пришла, каждый из них и сам знает! А если нет, то зачем идти в онкологию? ●

Подготовила Людмила Оробец



## Досье

**Игорь Георгиевич РУСАКОВ** — вице-президент Российского общества онкоурологов (РООУ), член Европейского общества урологов, главный редактор газеты «Онкология Сегодня», заместитель главного редактора журнала «Онкоурология», профессор кафедры онкологии ФПО ММА им. И.М. Сеченова, где ведет преподавательскую деятельность, член комиссии по аттестации врачей-онкологов при департаменте здравоохранения г. Москвы, один из ведущих онкоурологов, квалифицированный хирург-онколог. В 1995 г. Игорю Георгиевичу присвоено звание профессора онкологии, в 2007 г. награжден орденом Н.И. Пирогова.

Родился в 1945 г. Окончил Хабаровский Государственный медицинский институт (1969 г.), клиническую ординатуру по специальности «хирургия» Иркутского Государственного медицинского института (1974 г.), аспирантуру по специальности «онкология» МНИОИ им. П. А. Герцена (1981 г.). Преподавал в медицинском училище, работал в качестве хирурга-онколога, заведовал хирургическим отделением онкологического диспансера Комсомольска-на-Амуре, работал в Иркутске. Прошел путь от младшего до ведущего научного сотрудника группы онкоурологии отделения абдоминальной онкологии в Московском научно-исследовательском институте им. П.А. Герцена, 8 лет занимал должность руководителя отделения онкоурологии.

Защитил кандидатскую диссертацию на тему «Возможности применения цианакрилатных соединений при опухолях забрюшинного пространства и раке прямой кишки». В результате активной научной и практической деятельности И.Г. Русакова разработаны и внедрены полимер-лекарственные комплексы в онкологии, что отражено в докторской диссертации «Разработка, экспериментальное изучение и клиническая апробация полимер-лекарственных комплексов в онкологии».

Автор пяти монографий, глав в семи руководствах, двух учебников, девяти пособий для врачей, 295 печатных работ в медицинских изданиях. Игорем Георгиевичем предложены и защищены 15 авторских свидетельств, шесть зарубежных патентов, новые составы, обеспечивающие дополнительную эффективность противоопухолевой лекарственной терапии, методы хирургического и комбинированного лечения, медицинской реабилитации. Под его руководством защищено 23 кандидатских и восемь докторских диссертаций.





# Диагностика BRCA мутаций

## Определение риска развития наследственных форм рака.

**Руслан Тагирович АБДУЛЛАЕВ**

К.м.н., доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова



Минуло более 20 лет с момента открытия в 1994 году командой американских ученых во главе с Марком Школьниковым гена *BRCA1*. В текущем году отмечается 20-летний юбилей открытия гена *BRCA2* командой английских ученых, возглавляемой Майком Стреттом. За прошедший период определение носительства мутантных вариантов генов *BRCA1/2* в группах риска на Западе стало рутинной практикой онкологов.

Одним из основных факторов риска развития злокачественной патологии является генетическая предрасположенность. Наследование мутантных генов семейства *BRCA* обуславливает риск развития не только рака молочной железы (PMЖ) и рака яичников (РЯ), но и ряда других злокачественных новообразований (ЗНО).

### справка



Ген *BRCA1*

**локализуется**  
в 21-м локусе  
длинного плеча  
17-й хромосомы

**состоит**  
из 22 кодирующих  
и 2 некодирующих  
экзонов



Ген *BRCA2*

**локализуется**  
в 12-13-м локусе  
длинного плеча  
13-й хромосомы

**состоит**  
из 26 кодирующих  
и 1 некодирующего  
экзонов

Оба гена признаны классическими опухолевыми супрессорами, кодирующими белки, ответственные за восстановление двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Нарушение функции этих белков вследствие наличия мутаций *BRCA* приводит к накоплению ошибок репарации ДНК, что ведет к сбою регуляции клеточного цикла, процессов дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток. Со временем геном теряет стабильность, предрасполагая организм к развитию ЗНО.

Индивидуальный риск развития PMЖ и РЯ зависит не только от того, в каком гене найдена мутация, но и от расположения мутации в самом гене. Обнаружение мутации на концевых участках гена *BRCA1* увеличивает риск развития PMЖ и уменьшает риск развития РЯ, тогда как мутации, найденные в центральных участках гена, наоборот, увеличивают риск РЯ и уменьшают риск PMЖ. Так, мутация 5382insC располагается на концевом участке *BRCA1*, что повышает индивидуальный риск развития PMЖ дополнительно на 63% и уменьшает риск развития РЯ на 27%.

Сегодня генетическое консультирование при выявлении известных факторов риска прочно вошло в практику онкологов стран

Запада. В США наиболее остро проблема генетического консультирования при семейном PMЖ и РЯ стала обсуждаться после публикации 14 мая 2013 г. в газете New York Times признания Анджелины Джоли о выполнении профилактической двухсторонней мастэктомии. Анджелина пишет: «Мои врачи определили у меня 87% риск развития PMЖ и 50% риск развития РЯ». Зная эти риски, можно предположить, что она была носительницей мутантного гена *BRCA1*. В 2015 г. ей была выполнена двусторонняя овариоэктомия.

Цепь событий, последовавших за открытием признанием, получило название «эффект Анджелины Джоли». Выяснилось, что у большинства женщин с известной семейной историей PMЖ и РЯ, а также риском носительства мутантных генов, генетические исследования не проводились. А в случаях их выполнения расходы не покрывались страховыми выплатами и ложились на плечи самих женщин. Стоимость тестирования на носительство *BRCA1/2* составляло 3-4 тыс. долларов и проводилось только с использованием тестов американской компанией Myriad Genetics, запатентовавшей в конце 90-х гг. прошлого века не только гены *BRCA1/2* и их мутантные варианты, но и сами методики выявления этих мутаций.

Судебные тяжбы Myriad Genetics против других компаний, проводивших тестирование *BRCA1/2*, продолжались на протяжении всех 2000-х гг. В августе 2012 года Апелляционный суд США в очередной раз счел, что патентные права Myriad Genetics на гены *BRCA1/2* остаются законными. После нашумевшего заявления Анджелины Джоли и широкого общественного резонанса последовали новые иски против компании Myriad Genetics, которая в начале 2014 года проиграла судебный

процесс. На рынок США вырвались такие компании, как Ambry Genetics и GeneDx, что привело к потере монополии и падению стоимости тестирования *BRCA1/2* до 300-500 долларов. Сегодня стоимость этой диагностики в США полностью покрывается страховыми компаниями.

Стоит отметить, что в отличие от европейских стран и США наличие патента у Myriad Genetics не мешало частным и государственным компаниям в России проводить *BRCA*-диагностику и извлекать из этого выгоду. В настоящий момент стоимость ПЦР-тестирования наиболее распространенных вариантов *BRCA1/2* в России колеблется в диапазоне от 2 до 30 тыс. руб., которые страховыми выплатами не покрываются и полностью оплачиваются пациентами и их родственниками. Причиной отсутствия страхового покрытия *BRCA*-диагностики в России кроется в стандартах оказания медицинской помощи, где данная позиция просто не прописана.

В отличие от государственных стандартов в современных клинических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и Ассоциации онкологов России (AOP) по PMЖ и РЯ показания к проведению генетического обследования на мутации *BRCA1/2* четко прописаны, но не полностью актуальны (Табл. 1). Наиболее полно рекомендации отражены в пособии для врачей под авторством Л.Н. Любченко и Е.И. Батеневой «Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной

### справка

Частота носительства мутантных генов *BRCA* в России составляет примерно **0,25%**

или 1 случай на 800-1000 населения, что сопоставимо с частотой рождения детей с синдромом Дауна в недавнем прошлом, до введения современных технологий перинатального скрининга.

В популяции женщин с PMЖ мутации генов *BRCA1/2* находят в **2,5%**

и в несколько раз больше при РЯ **10-15%**

В целом, при PMЖ предрасполагающие к его возникновению известные мутации находят примерно в 10% случаях. Из них 25-30% приходится на *BRCA1/2* — самую частую мутацию, обнаруживаемую при PMЖ.

Мутация генов *BRCA1/2* обуславливает **90-95%** наследственных форм РЯ

Таким образом, у каждой 40-й пациентки с PMЖ и у каждой 10-й с РЯ обнаруживается мутация в гене *BRCA*. Тип наследования — аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью.

**В российской популяции преобладает мутация в гене *BRCA1*, а на долю мутаций *BRCA2* приходится лишь 20%.**

У жителей России наиболее часто встречаются такие мутации, как **5382insC, 4153delA, Cys61Gly, 185delAG** в гене *BRCA1* и **6174delT** в гене *BRCA2*

Самой распространенной является мутация **5382insC,**

которая обнаруживается примерно в **70%** случаев *BRCA*-положительного PMЖ

в **55%** — *BRCA*-положительного рака яичников.

В генах *BRCA1/2* описано достаточно большое количество мутаций, одни из которых встречаются чаще других в зависимости от географического региона и этнического состава населения. У жителей России наиболее часто встречаются такие мутации, как 5382insC, 4153delA, Cys61Gly, 185delAG в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2*. Самой распространенной является мутация 5382insC, которая обнаруживается примерно в 70% случаев *BRCA*-положительного PMЖ и в 55% *BRCA*-положительного раке яичников.

Носительство мутации 5382insC в 20-м экзоне гена *BRCA1* в России, по сути, является моногенным и связано с так называемым эффектом «основателя». Предположительно впервые эта мутация возникла примерно 1500-1800 лет назад на северных территориях Европейской части современной России. Примерно 400-500 лет назад эта мутация закрепилась у поляков и евреев, через которых она распространилась на страны Центральной Европы, и в меньшей степени Западной Европы. Это объясняет существенное различие вариантов носительства *BRCA1* между Европой и США. Первоначально территория США колонизировалась в основном за счет жителей Великобритании, и в настоящее время мутацию 5382insC в этих странах обнаруживают наиболее часто среди евреев-ашкенази и славян, и очень редко среди коренного населения и потомков первых переселенцев. С другой стороны, в Турции мутация 5382insC является преобладающей и исторически объясняется интенсивной торговлей славянами в Византии, а затем в Османской империи в Средние века.



железы и раку яичников», опубликованном в 2014 году на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Выявление носительства генов *BRCA1/2* у пациенток с РМЖ и РЯ представляет важность при выборе 1-й линии терапии, так как большинство этих опухолей высокочувствительны к лечению препаратами платины. Известно, что точкой приложения производных платины является ДНК. Дополнительное событие в виде нарушения процессов репарации ДНК, вероятно, усиливает цитотоксическое действие препаратов платины.

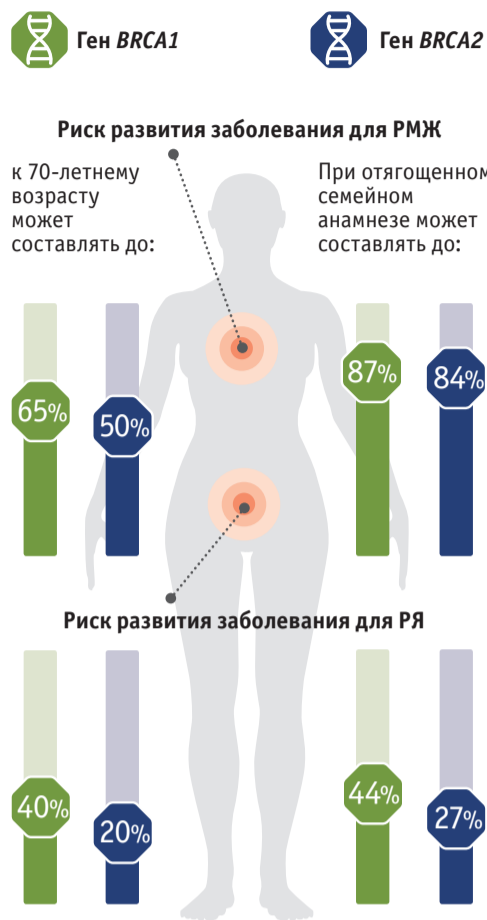
Наряду с механизмом гомологичной рекомбинации, осуществляемой белком BRCA, существует «страховочный» механизм восстановления ДНК с помощью белка PARP — фермента репарации разрушенной ДНК. В случае наследования мутации *BRCA1/2* процесс гомологичной репарации нарушается, однако белок PARP отчасти берет эту функцию на себя. Новый и перспективный класс препаратов — ингибиторы PARP блокируют функцию репарации ДНК в *BRCA*-мутированной клетке, вызывая ее гибель. Первый препарат этого класса — олапариб, был одобрен EMA и FDA в 2014 году в качестве монотерапии распространенного РЯ с мутацией *BRCA*, рефрактерного к трем и более линиям химиотерапии.

Современные тесты *BRCA*, одобренные и применяющиеся в России, основаны на выявлении наиболее часто встречаемых вариантов мутаций в нашей популяции (как правило, не более восьми), что позволяет выявить до 80–85% всех случаев носительства мутантных *BRCA1/2*. Однако количество вариантов этих мутаций несколько сотен. Чем больше мутаций исследуется методом ПЦР, тем выше стоимость тестирования, которое при отрицательном результате не гарантирует отсутствие мутации. Также не надо забывать, что более половины случаев наследуемого РМЖ и в меньшей степени РЯ могут быть обусловлены другими мутациями таких генов, как *CHEK2*, *TP53*, *PTEN* и других.

Решением этой проблемы может стать использование метода полногеномного секвенирования, стоимость которого варьирует от 15 до 40 тыс. руб., и в ряде случаев сравнимо и даже дешевле ПЦР с наиболее полным охватом мутантных вариантов *BRCA1/2*. Основными ограничениями этого метода являются долгое время выполнения анализа, а также пропуски больших структурных изменений гена, которые встречается очень редко. Здесь на помощь может прийти метод полногеномного секвенирования.

В будущем видится широкое распространение методов полногеномного секвениро-

справка



Индивидуальный риск развития РМЖ и РЯ зависит от того, в каком гене найдена мутация. Если это *BRCA1*, то риск развития заболевания к 70-летнему возрасту может составлять до 65% для РМЖ и до 40% для РЯ. При обнаружении мутации в *BRCA2* эти риски не превышают 50% и 20%, соответственно. При отягощенном семейном анамнезе риски значительно возрастают до 87% и 44% для мутаций в *BRCA1*, и до 84% и 27% — для *BRCA2*. В российской популяции чаще обнаруживаются мутации в гене *BRCA1* — 80%, чем в *BRCA2* — 20%.

вания среди населения, которое поможет в определении не только генного профиля опухоли и предрасположенности к раку, но и ко многим другим заболеваниям, а также в проведении перинатального скрининга и планировании желательной беременности с позиции генетического профиля плода. Конечно же, все это в будущем, но сегодня в России при доступности генетического тестирования *BRCA*-диагностика все еще не получила широкого распространения и стала неотъемлемой частью клинической практики онколога. Не решены организационные вопросы скрининга населения, входящего в группы риска, с последующей их диспансеризацией в случае выявления *BRCA*-носительства. ●

Сегодня генетическое консультирование при выявлении известных факторов риска прочно вошло в практику онкологов стран Запада.

Таблица 1. Рекомендации RUSSCO и AOP по *BRCA* диагностике при РМЖ и РЯ.

	РМЖ	РЯ
<b>RUSSCO</b>	При отягощенном наследственном анамнезе, а также у лиц молодого возраста	В случае обнаружения в семейном анамнезе опухолевых заболеваний (особенно РМЖ и РЯ, а также рака предстательной и поджелудочной железы)
<b>AOP</b>	В случаях отягощенного наследственного анамнеза (наличие РМЖ у двух и более близких родственников), у женщин моложе 35 лет, и при первичном множественном РМЖ	В случае обнаружения в семейном анамнезе опухолевых заболеваний (особенно РМЖ, РЯ, а также опухолей, встречающихся при синдроме Линча) целесообразно генетическое консультирование и анализ крови для определения герминальных мутаций двух генов <i>BRCA</i> или <i>MLH1</i> и <i>MSH2</i> при подозрении на синдром Линча

Искусственный интеллект поможет в лечении онкобольных



справка

Крупнейшая американская электронная корпорация IBM объявила, что мощный суперкомпьютер IBM Watson будет задействован в лечении злокачественных новообразований (ЗНО). Передовой вычислительный комплекс планируется установить в 14 современных медицинских центрах Северной Америки. Основная цель работы суперкомпьютера — анализ данных и поиск закономерностей в развитии опухолей для более точного, персонализированного подбора терапии у онкологических пациентов.

IBM Watson может проводить исследование ДНК, основываясь на методе генетического секвенирования. Метод исходит из того, что каждая опухоль обладает собственной генетической структурой. Определение последовательности кодирующих участков генов, мутаций, амплификаций и делеций дает возможность составить полную картину генома опухоли и подобрать лечение, наиболее оптимальное именно для данного больного. После того как в суперкомпьютер загружается генетический отпечаток опухоли пациента и информация из его медицинской карточки, IBM Watson начинает поиск информации по ДНК опухоли. Имея доступ к огромному количеству научных журналов, результатам клинических исследований и обладая расширенной вычислительной платформой (на основе облачных технологий), IBM Watson способен отыскивать логические связи между имеющимися данными на очень высокой скорости и в таких мельчайших подробностях, которые недоступны людям.

Система IBM Watson способна соединять все известные человечеству материалы в области лечения онкологических заболеваний, в том числе анализировать неструктурированные данные (заметки врачей, рентгеновские снимки, разрозненные исследования, комментарии от сообществ пациентов и т.д.), «раскладывая все по полочкам» и выдавая объективный и точный результат. И на всю эту работу у суперкомпьютера уходит несколько минут. По результатам тестов, проведенных компанией IBM совместно с WellPoint, второй по величине страховой компанией Америки, точность диагностики и выбора оптимального лечения с по-

Суперкомпьютер IBM Watson создан группой специалистов под управлением Дэвида Феруччи. Свое название вычислительная платформа получила в честь основателя IBM Томаса Уотсона. Главный вызов подобной разработки состоял в том, чтобы создать систему искусственного интеллекта, которая способна мыслить, задавать вопросы и воспринимать информацию так же, как человек. В результате была создана мощная система из 90 серверов, каждый из которых оснащен четырьмя 8-ядерными процессорами, а суммарная оперативная память машины составляет 15 терабайт, что в тысячи раз превышает технические возможности обычного персонального компьютера.

Изначально суперкомпьютер занимал целую комнату, но позже конструкция была усовершенствована — для медицинских учреждений разработали специальный модуль, не превышающий размер коробки от пиццы, а вычислительные ресурсы разместили в облаке. На сегодняшний день IBM Watson проанализировал более 12 млн страниц текста научных и медицинских журналов, отчетов клинических исследований, десятилетия медицинских записей, составив внушительную базу электронных данных, постоянно совершенствуя ее на основе нового опыта пользователей.

мощью суперкомпьютера Watson составила 90%. В то время как точность рекомендаций врачей онкологов в больницах США не превышает 50%, то есть в половине случаев курс терапии и назначенные препараты далеки от идеальных. При этом когнитивные способности суперкомпьютера необычайно высоки — он не просто способен производить грандиозные вычисления, но и отвечать на вопросы на естественном языке, а также воспринимать «разговорную» письменную речь. Например, лечащий врач может вносить информацию через свой электронный планшет в неотредактированном виде: «у больного появилась кровь в мокроте при отхаркивании» — и компьютер поймет написанное, выдав через несколько секунд обновленный курс лечения.

Российские ученые не отстают

В июне 2015 г. на Петербургском международном экономическом форуме компания IBM подписала меморандум о взаимопонимании с фондом «Сколков» и с Первым Онкологическим Научно-Консультационным Центром (ПОНКЦ, Россия). В рамках сотрудничества IBM и ПОНКЦ будут развивать передовые технологии, в частности направленные на улучшение диагностики и лечения рака. Речь идет о платформе IBM Watson и аналитической системе OncoFinder, разработанной ПОНКЦ. Система OncoFinder позволяет выполнять полногеномный анализ экспрессии генов, изучать внутриклеточные сигнальные пути и подбирать оптимальную лекарственную терапию для различных ЗНО. Ожидается, что в ближайшем будущем российские врачи и исследователи получат доступ к системе OncoFinder. ●

Подготовила **Валентина Рылова**



# Доступность онкологической помощи в России

## Российские эксперты обсудили вопросы доступности современных противоопухолевых препаратов для лечения рака молочной железы.

В рамках ежегодного конгресса Американского общества клинических онкологов (ASCO Annual Meeting 2015) прошел дискуссионный совет российских экспертов, посвященный вопросам доступности онкологической помощи в Российской Федерации. В частности, обсуждались современные подходы к лечению рака молочной железы, низкая доступность эффективных препаратов, необходимость формирования всероссийского канцер-регистра, распределение финансирования лекарственного обеспечения, несоответствие существующих стандартов эффективной клинической практике, а также были предложены необходимые шаги по совершенствованию системы онкологической помощи в России.

В России и в мире рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. В 2014 г. было выявлено 64964 новых случая заболевания, 30% женщин на момент постановки диагноза имели местно-распространенные или метастатические формы РМЖ (mPMЖ). В этом году была опубликована статистика онкологической заболеваемости в России в 2013 г. У женщин в структуре смертности от всех злокачественных новообразований (ЗНО) наибольший удельный вес занимает рак молочной железы — 17%. Однако последние данные показывают, что в структуре онкологической смертности наметилась новая тенденция: в развитых странах в 2012 г. от РМЖ умерли примерно на 10 000 меньше женщин, чем от рака легкого. Безусловно, уменьшение смертности от РМЖ в первую очередь связано с развитием программ скрининга и лечения заболевания на ранних стадиях, но также со значительным прогрессом в лечении пациентов с метастатическими формами РМЖ, в частности с экспрессией

рецепторов HER2, поскольку данный тип заболевания определяется у 15–20% женщин и связан с крайне агрессивным течением, высоким риском метастазирования и низкой эффективностью некоторых видов лечения.

В этом году в практике российских онкологов появился новый мощный терапевтический режим для лечения HER2-положительного mPMЖ. Речь идет о комбинации нового препарата Бейодайм® (пертузумаб + трастузумаб) с доцетакселом, эффективность которой была доказана в рандомизированном клиническом исследовании CLEOPATRA. В группе пертузумаб + трастузумаб были отмечены беспрецедентные показатели продолжительности жизни: медиана

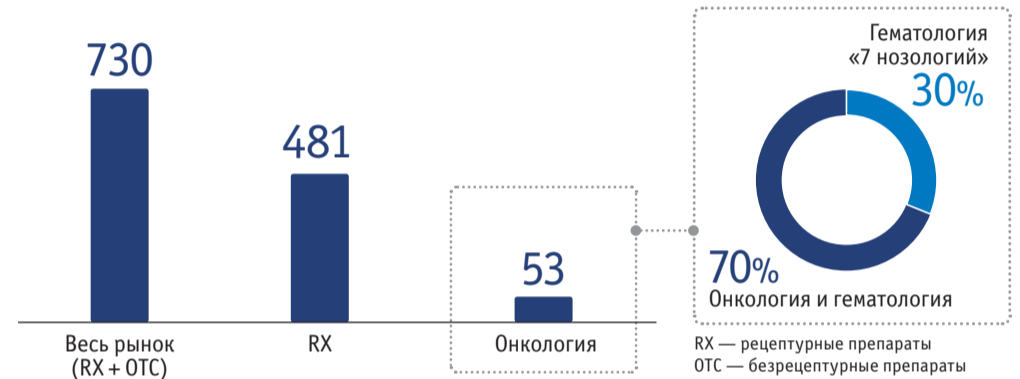
### актуально

#### БЕЙОДАЙМ® – ДВОЙНАЯ БЛОКАДА HER2 – ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ mPMЖ.

Участники дискуссионного совета обсудили влияние нового комбинированного режима Бейодайм® + доцетаксел на изменение клинических подходов к лечению HER2-положительного mPMЖ. На сегодняшний день ведущие международные онкологические сообщества (ASCO, ESMO, NCCN, AGO) рекомендуют этот режим в качестве 1-й линии терапии HER2-положительного mPMЖ. Данный режим также рекомендован Российским обществом онкомаммологов (РООМ, см. вкладку) и Ассоциацией онкологов России (АОР).

– На сегодняшний день комбинация препарата Бейодайм® с доцетакселом составляет оптимальный режим лечения HER2-положительного mPMЖ. Это новый этап развития лекарственной терапии в онкологии, – заключил Михаил Романович Личиницер, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва).

### РАСХОДЫ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ В РФ, 2014 Г.



Расходы на лекарственное обеспечение в РФ в 2014 г. составили порядка 730 млрд руб., при этом расходы на противоопухолевые препараты – 53 млрд руб., что составляет только 1/9 часть от всех препаратов рецептурного назначения.

В онкогематологии лекарственное обеспечение финансируется из двух источников: программа «7 нозологий», в которую входит гематология, и программа финансирования всей лекарственной терапии в онкологии, которая не делает различий между солидными опухолями и ЗНО кроветворной системы. Между тем, по частоте распространенности в России онкогематологические заболевания занимают 5-е место среди всех ЗНО, после рака молочной железы, кожи, тела матки и ободочной кишки. При этом большинство пациентов с солидными опухолями также нуждаются в дорогостоящих препаратах, как и при онкогематологических заболеваниях, где лекарственная терапия является основным подходом.

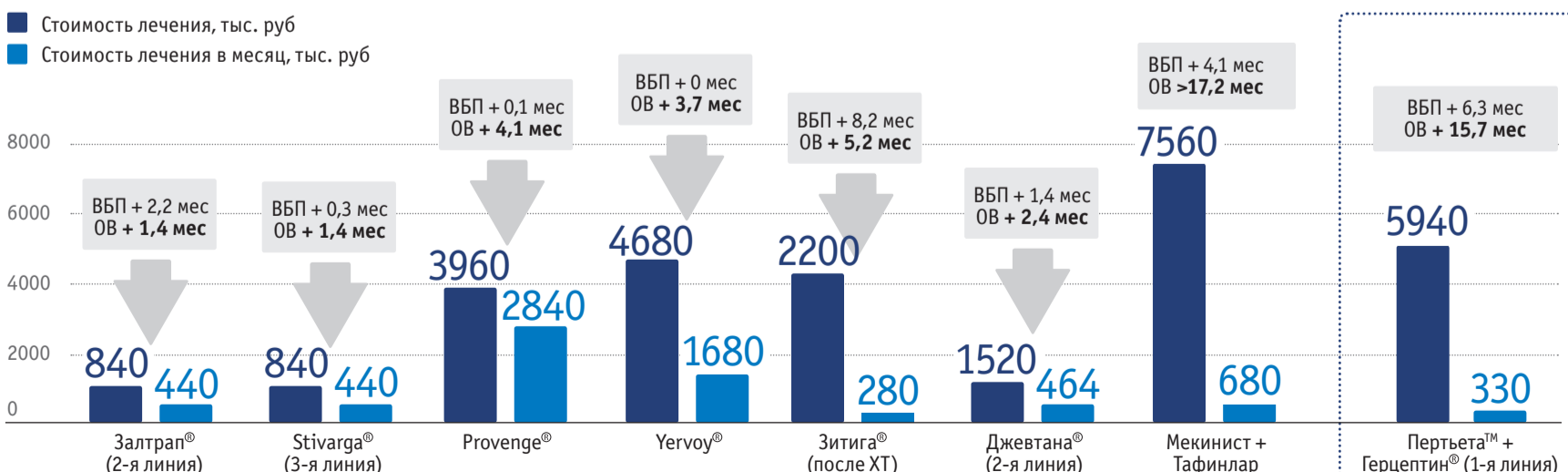
### Ограниченная доступность новых противоопухолевых препаратов в первую очередь заключается в том, что они не входят в стандарты оказания медицинской помощи.

общей выживаемости (ОВ) составила 56,5 мес (почти 5 лет), что на 15,7 месяца больше, чем в группе сравнения. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) оказалась на 6,3 мес больше в группе комбинации пертузумаб + трастузумаб и составила 18,7 мес. Следует отметить, что медиана ВБП в подгруппе пациенток,

ранее не получавших терапию трастузумабом, была выше и составила 21,6 мес, что на 9 месяцев дольше, чем в группе сравнения.

Новая комбинация обладает хорошей переносимостью. Частота нежелательных явлений  $\geq 3$  степени тяжести в группе пертузумаба

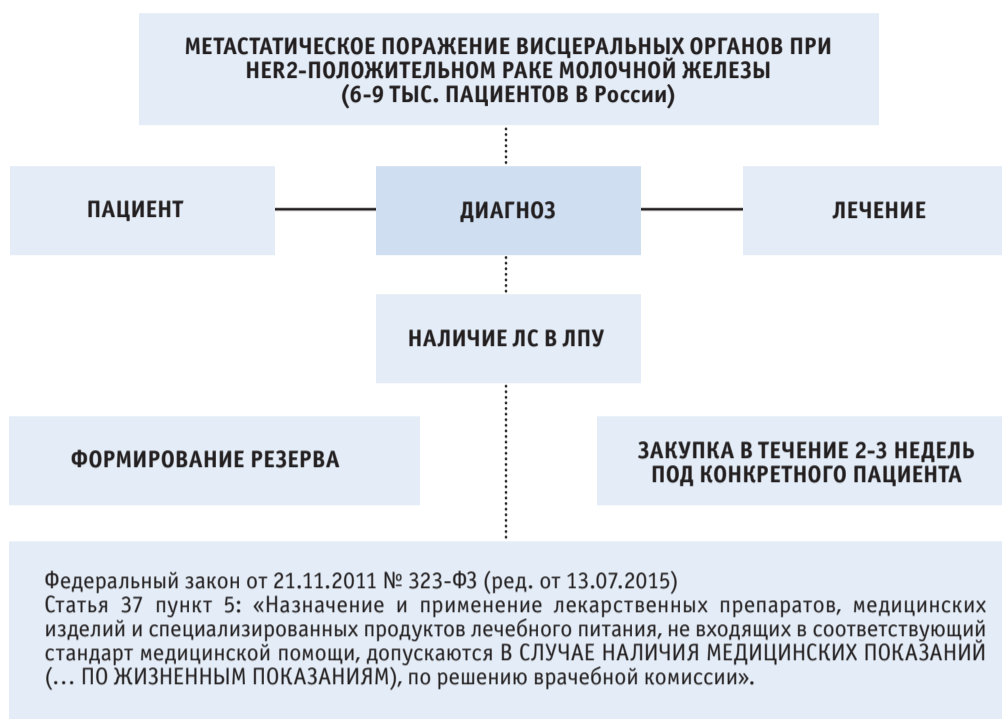
### СРАВНИТЕЛЬНАЯ СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



За последние 15 лет средняя стоимость лекарственной терапии увеличилась более чем в 2 раза: с 5000 до 10000 долларов США в месяц. В основном это обусловлено появлением таргетных препаратов. Основные затраты (до 80%) на лечение онкологических заболеваний приходятся на пациентов с III-IV стадиями заболевания. Ежегодно более 200 тыс. онкологических пациентов, у которых на момент постановки диагноза определяются поздние стадии заболевания, нуждаются в лекарственной терапии. Но получают лекарственную терапию не более 130 тыс. больных раком.



АЛГОРИТМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НОВЫМИ ЛС



**Мы должны быть уверены, что пациент всегда будет обеспечен препаратом, независимо от предполагаемой длительности терапии.**

и трастузумаба (нейтропения, фебрильная нейтропения и диарея) значительно снижалась после завершения курса доцетаксела. Профиль кардиологической безопасности сохранялся в долгосрочной перспективе. Также было показано, что комбинация двух моноклональных антител с химиопрепаратом не оказывает неблагоприятного влияния на качество жизни и увеличивает время до ухудшения симптомов заболевания.

Татьяна Юрьевна Семиглазова, д.м.н., руководитель отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург) представила клинический случай с обзором практического применения комбинации пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом. Эксперты отметили высокую клиническую эффективность данной комбинации: у пациентов наблюдалась полная регрессия метастатических очагов, длительный стойкий эффект и увеличение продолжительности жизни более чем на два года. Необходимым условием для достижения такого эффекта была длительная непрерывная терапия препаратами пертузумаб и трастузумаб в комбинации с доцетакселом (не более восьми циклов химиотерапии).

— При метастатическом поражении лечение должно продолжаться до тех пор, пока сохраняется чувствительность опухоли к проводимой терапии, разумеется, при отсутствии выраженных нежелательных явлений, — добавил Владимир Федорович Семиглазов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, академик РАЕН, руководитель хирургического отдела ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург).

Комбинация препаратов пертузумаб и трастузумаб зарегистрирована под торговым наименованием Бейодайм®. В набор Бейодайм® входит один флакон препарата Перьета™ (пертузумаб) и один флакон препарата Герцептин® (трастузумаб) с необходимым для него растворителем. Бейодайм® назначается в комбинации с доцетакселом для лечения HER2-положительного мРМЖ.

От вопросов клинической эффективности эксперты перешли к обсуждению доступности

**ФИНАНСИРОВАНИЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЛС)**



2014: Финансирование рынка противоопухолевых ЛС в России ниже как минимум в ~9 раз по сравнению с уровнем США и европейских стран

сти противоопухолевой терапии для российских пациентов.

Дмитрий Александрович Борисов, заместитель председателя правления Национального союза «Ассоциации онкологов России», исполнительный директор Некоммерческого партнерства «Равное право на жизнь», отметил: «В России объем финансирования лекарственного обеспечения в онкологии почти в 10 раз ниже, чем в других развитых странах. Основные факторы, влияющие на объем рынка онкологических препаратов, — отсутствие понимания объемов реальной потребности в противоопухолевых лекарственных средствах и недостаточное финансирование этой области здравоохранения. Однако на объем необходимого лекарственного обеспечения также существенное влияние оказывают качество и доступность квалифицированной медицинской помощи (выбор оптимального лечения и его продолжительность), эффективная маршрутизация онкологических пациентов (сроки, в которые пациент получит необходимое лечение), преемственность между лечебными учреждениями и специалистами в процессе лечения больного уменьшает вы-

нужденный перерыв или отсрочку в лечении, связанную с ожиданием закупки необходимого лекарственного средства».

Участники дискуссионного совета отметили, что сегодня в регионах России наблюдается различный уровень финансирования лекарственного обеспечения. Ввиду отсутствия канцер-регистра нельзя определенно сказать, насколько эти различия соответствуют реальным потребностям онкологических пациентов в каждом отдельном регионе.

— Мы знаем, как лечить, но не знаем, каким образом сделать современное лечение доступным для всех пациентов, которым оно необходимо. Когда впервые появился трастузумаб, нам казалось, что в России препарат никогда не будет доступен в адьювантных режимах, потому что это дорого. Сейчас в большинстве регионов Герцептин® прочно вошел в клиническую практику, — сообщил Георгий Моисеевич Манихас, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, главный врач ГКОД и главный внештатный специалист-онколог Санкт-Петербурга. — Врачебное сообщество и пациенты должны объединиться и выступать с обоснованными предложениями в Минздрав.

Обсуждая основные подходы к планированию лекарственного обеспечения, эксперты пришли к заключению, что наличие эффективного общероссийского канцер-регистра и более точный учет пациентов позволили бы детально планировать лекарственное обеспечение и прогнозировать, какому количеству больных HER2-положительным мРМЖ понадобится терапия новой комбинацией пертузумаба и трастузумаба с доцетакселом. Большое значение имеет и возможность долгосрочного планирования: если пациент начал получать лечение, мы должны быть уверены, что он всегда будет обеспечен препаратом, независимо от предполагаемой длительности терапии.

Ограниченная доступность новых противоопухолевых препаратов в первую очередь заключается в том, что они не входят в стандарты оказания медицинской помощи. Включение препарата в стандарты является своего рода гарантией государства на то, что препарат получат все пациенты, которым он необходим. Новый препарат Бейодайм® пока не входит в стандарты оказания медицинской помощи больным с HER2-положительным местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы. Препарат пока не включен\* и в перечень жизненно необходимых и важ-

нейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Но эту ситуацию можно изменить.

Согласно статье 76 Федерального закона пункт 3-5 от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», медицинские профессиональные некоммерческие организации, объединяющие не менее 25 процентов от общей численности врачей на территории субъекта Российской Федерации, вправе принимать участие в разработке программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Не следует ограничиваться только констатацией наличия эффективной комбинации, которая увеличивает продолжительность жизни пациентов до 5 лет. Задача онкологов — более тесное объединение, чтобы в лице крупной ассоциации эксперты могли выходить с законодательными предложениями в области развития онкологии, в том числе определение наиболее значимых нозологий, оптимизируя распределение финансирования лекарственного обеспечения.

В докладе Дмитрия Александровича Борисова был представлен возможный алгоритм обеспечения доступности новых противоопухолевых лекарственных средств, которые пока еще не вошли в стандарты медицинской помощи РФ. Согласно статье 37 пункт 5 ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускается в случае наличия медицинских показаний, в том числе по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии.

— Наша задача, как медицинских экспертов, сформулировать возможности современных достижений в лечении мРМЖ, адаптировать их к российской действительности и в тесном сотрудничестве с государством стремиться к увеличению доступности противоопухолевых препаратов, чтобы каждый пациент мог получить самую эффективную терапию», — подытожил Михаил Романович Личиницер. ●

\*1 сентября 2015 комбинация пертузумаба с трастузумабом включена в перечень ЖНВЛП.

Публикуется на правах рекламы

Материал подготовлен при поддержке компании «Р-Фарм»



АЛГОРИТМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА





# Мезоколонэктомия с D3-лимфодиссекцией в хирургии рака ободочной кишки

Операция в пределах эмбриональных слоев с расширенной лимфаденэктомией может улучшить результаты лечения рака ободочной кишки.

**Арсен Османович РАСУЛОВ**  
Д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением №3 ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»



**Пётр Владимирович ЦАРЬКОВ**

Д.м.н., профессор, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Университетской клинической больницы №2 Клинического центра и зав. кафедрой колопроктологии и эндоскопической хирургии ИПО ФГБУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»



В конце 80-х годов XX в. принцип тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) при раке прямой кишки снизил частоту рецидивов опухоли с 30–40% до 4–5%, что позволило методике стать золотым стандартом в колоректальной хирургии. По аналогии с ТМЭ в конце 2000-х годов группа специалистов из г. Эрланген во главе с главным хирургом-онкологом Германии Вернером Хоенбергером предложили принцип полной мезоколонэктомии (ПМЭ) с центральной перевязкой сосудов, то есть с лимфаденэктомией в объеме D3.

Для достижения концепции требовалось три фактора. Первый из них — выделение мезоколон от париетальной фасции с сохранением целостности заднего листка висцеральной фасции и удалением пути лимфатического метастазирования в пределах эмбрионального слоя.

Второй фактор — адекватная проксимальная и дистальная границы резекции кишки, и третий фактор, вызывающий больше всего споров, — центральная перевязка сосудов и лимфаденэктомия в объеме D3.

Расширенная лимфаденэктомия позволяет удалить большее количество лимфоузлов, тем самым повышая вероятность радикальности операции, однако это может быть сопряжено с потенциальным риском повреждения крупных сосудов, нервных сплетений и органов (например, поджелудочной железы). Рядом хирургических коллективов из Японии, Германии и России, пропагандирующих эту методику, получены данные, которые свидетельствуют об отсутствии значимого повышения риска повреждения этих структур.

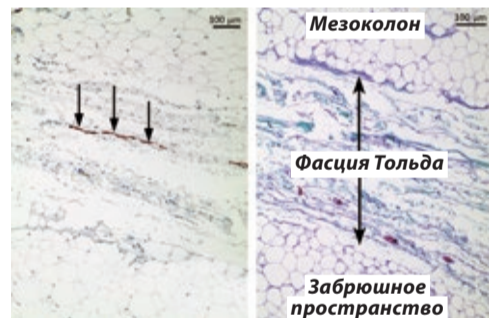
Противники расширенной лимфаденэктомии приводят как аргумент данные, согласно которым поражение апикального лимфатического узла можно рассматривать как отдаленное метастазирование (M1) и как признак IV стадии заболевания, то есть удаление этой группы лимфоузлов не имеет смысла. Частота метастазирования в апикальные лимфоузлы не столь высока — примерно 5–6%.

Сторонники расширенной лимфаденэктомии в России утверждают, что если два хирурга раздельно выполняют стандартную и расширенную лимфаденэктомию, систематически удаляя лимфоузлы 3-го порядка с возможными микрометастазами, то по отдаленным результатам кривая выживаемости будет выше в группе больных после расширенной лимфаденэктомии.

Еще одним аргументом в пользу удаления апикальной группы лимфоузлов являются данные японских хирургов, которые показали, что поражение апикальных лимфоузлов (N3) не является отдаленным метастазированием (M1), поскольку выживаемость в группе с показателем N3 выше, чем в группе с M1.

«Мы больше не можем игнорировать необходимость в стандартизации хирургического лечения рака ободочной кишки. И первым шагом на пути к этому должно стать рутинное повсеместное выполнение ПМЭ с качественной патоморфологической оценкой удаленного препарата», — пояснил профессор Фил Кверк (St. James University Hospital, Великобритания).

На сегодняшний день представлены результаты нескольких крупных моноцентровых исследований, показывающие некоторые преимущества ПМЭ (по данным журнала Lancet, декабрь 2014 г.). Хирурги из Hillerød University Hospital в Дании под руководством проф. Клауса Бертельсена изучали 1395 пациентов с раком ободочной кишки I–III стадии, 364 из которых была выполнена ПМЭ. Четырехлетняя безрецидивная выживаемость была значительно выше в группе ПМЭ с D3-лимфаденэктомией при всех стадиях заболевания: при I стадии — 100 против 89,8%, при II стадии — 91,9% против 77,9%, при III стадии — 73,5% против 67,5%.



При диссекции по фасции Тольда необходимо сохранять целым задний листок мезоколон

Несмотря на то что основные результаты сравнения этого метода получены в моноцентровых исследованиях, проф. Клаус Бертельсен считает проведение рандомизированных клинических испытаний практически невозможным, потому что хирурги, выполняющие расширенную лимфаденэктомию и мезоколонэктомию, уже вряд ли смогут оперировать, не соблюдая эти принципы, что не позволит полноценно разделить изучаемые группы.

«Выделение в пределах анатомических слоев — основной принцип хирургии и не увеличивает риски операции, поэтому мезоколонэктомия должна стать стандартной процедурой», — считает профессор Nick West из St. James's University Hospital.

«Основной фактор, сдерживающий более быстрое становление этой методики как стандартной, — консерватизм и пессимистичность хирургов. Вне зависимости от того, выполняется D3-лимфаденэктомия или нет, выделение кишки должно проходить строго в мезоколическом слое с сохранением целостности заднего листка висцеральной фасции.

При раке левой половины ободочной кишки высокая перевязка нижней брыжеечной артерии не представляет особых трудностей, как и последующее выделение кишки в пределах фасциальных футляров. При раке правой половины ободочной кишки ситуация гораздо сложнее из-за вариабельности анатомии сосудов и непростого процесса выделения. Незначительные разногласия в технике операции существуют в вопросе направления выделения ободочной кишки в мезоколическом слое. Японские и многие российские хирурги выделяют кишку в медиально-латеральном направлении, начиная от латерального края верхней брыжеечной вены, в то время как европейские хирурги в основном пропагандируют выделение с латеральной стороны.

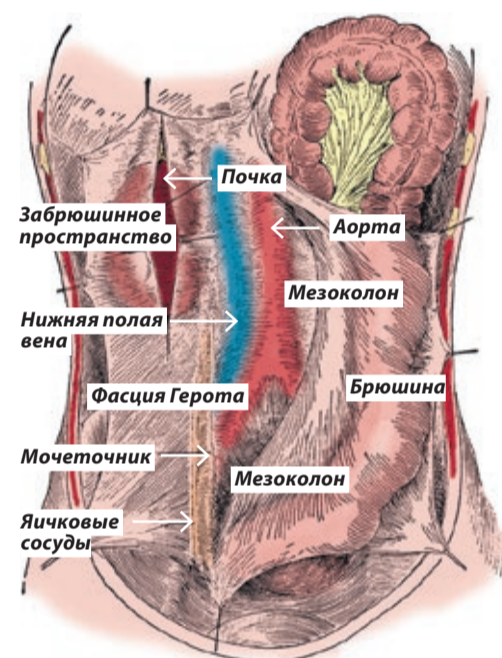
Число сторонников мезоколонэктомии увеличивается, о чем свидетельствует большое число публикаций в последнее время. По мере внедрения правосторонней D3-мезоколонэктомии в клиническую практику работы нашего отделения я убеждаюсь в том, что эта операция должна стать рутинной, поскольку отвечает всем требованиям онкохирургии: высокой перевязке сосудов, максимальному удалению лимфоузлов, сохранению целостности фасции удаляемого органа. Выполняя это вмешательство лапароскопически, мы получаем еще и все преимущества малоинвазивных операций. Для возможности становления этой методики операции как стандартной необходимо ее полноценное освоение. Боязнь повредить сосуды при расширенной лимфаденэктомии — основной сдерживающий фактор. Поскольку хирурги довольно консервативны в вопросе изменения методики операции, требуется исчерпывающая доказанная база, чтобы преодолеть препятствие и начать применять метод на практике».

«Обучение хирурга — самый дешевый способ улучшения результатов лечения пациентов, страдающих раком ободочной кишки. В 70–80-е годы западной школой хирургов было проведено множество исследований по D3-лимфодиссекции при раке толстой кишки, не давших существенных положительных результатов. Хирурги встретились с целым рядом технических трудностей и осложнений на этапе освоения данной операции.

**Самым эффективным, дешевым и доступным методом улучшения результатов лечения рака ободочной кишки сегодня является D3-лимфодиссекция.**

Плохие результаты могли быть обусловлены тем, что они оценивались хирургами, не имевшими предшествующего опыта расширенных операций, еще на стадии их освоения. Как результат — негативные выводы, что надолго остановило западных специалистов дальше исследовать методику и, что гораздо печаль-

нее, сформировало устойчивое представление о бесперспективности данного пути улучшения отдаленных результатов. Для такого рода прецизионных вмешательств кривая обучения очень важна. Преодолеть сложности помогают точное знание анатомии и совершенствование технических навыков, которые приобретаются в результате систематического обучения по специальным программам.



На схеме представлена сохраненная висцеральная фасция, выделенная от фасции Герота

Сегодня, в условиях отсутствия достоверной диагностики стадии рака ободочной кишки до операции, наша задача заключается в том, чтобы приложить максимум усилий для снижения риска рецидива заболевания. В основу лечения онкологического больного необходимо поставить обучение хирурга выполнению качественных операций.

Будущее в вопросе улучшения результатов лечения рака ободочной кишки, конечно же, стоит за лекарственными методами, но самым эффективным, дешевым и доступным методом улучшения результатов лечения рака ободочной кишки сегодня является D3-лимфодиссекция. По нашим данным, выполнение D3-лимфаденэктомии в сочетании с ПМЭ увеличивает 5-летнюю выживаемость на 16% в сравнении с традиционной техникой оперирования, не влияя на число послеоперационных осложнений и кровопотерю. Это же подтверждается данными из европейских и азиатских клиник. Именно поэтому данное вмешательство должно быть принято в качестве стандарта лечения рака ободочной кишки.

На сегодняшний день благодаря высокому уровню технической подготовки российских хирургов сторонников D3-лимфаденэктомии при раке ободочной кишки в нашей стране становится все больше. Возможно, что при существующих темпах роста ее популярности мы даже быстрее европейских и тем более американских коллег придем к пониманию необходимости расширенных операций».

Подготовил **Владислав Бугаёв**



# Рост заболеваемости колоректальным раком у молодых взрослых

**Руслан Тагирович АБДУЛЛАЕВ**

К.м.н., доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова



**Благодаря внедрению эффективных программ скрининга на территории США удалось значительно снизить заболеваемость и смертность населения от колоректального рака. На этом безусловно благоприятном фоне стала отчетливо видна неохваченная скринингом группа населения младше 50 лет, в которой заболеваемость колоректальным раком продолжает расти.**

За последние годы значительно выросло количество публикаций, свидетельствующих об увеличении заболеваемости колоректальным раком (КРР) в молодом возрасте. Журнал «Онкология подростков и молодых взрослых» (Journal of Adolescent and Young Adult Oncology) в декабре 2014 г. представил данные Калифорнийского канцер-регистра о росте заболеваемости КРР в возрасте от 20 до 49 лет во всех наиболее распространенных расово-этнических группах населения США.

В течение 22 лет наблюдения рост заболеваемости у мужчин в возрастных группах 20–29 и 40–49 лет составил 2,7% в год. Самый высокий прирост заболеваемости на 3,5% в год обнаружен в возрастной группе 30–39 лет. У женщин рост заболеваемости был выше и составил 3,8% в год у 20-летних, 4,5% в год у 30-летних и 2,6% у 40-летних.

Немногом позже в журнале «Хирургия» Американской медицинской ассоциации (JAMA Surgery) были опубликованы схожие показатели, но уже за более длительный период наблюдения. По данным программы SEER (США), годовой прирост заболеваемости КРР за период с 1975 по 2010 гг. составил 1,99% в возрастной группе от 20 до 34 лет, и 0,41% — от 35 до 49 лет. При сохранении такой динамики к 2030 году ожидается рост заболеваемости КРР в перечисленных группах на 90% и 27,7%.

Наиболее быстрые темпы прироста заболеваемости зафиксированы для рака прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки. К 2030 году прогнозируется рост заболеваемости КРР в этих отделах на 124% в возрастной группе 20–34 лет и на 46% в возрасте 35–49 лет. Оба исследования показали, что увеличение заболеваемости КРР в молодом возрасте происходит на фоне ее снижения в возрасте старше 50 лет. Это различие обусловлено проведением в США программы скрининга КРР.

В США скрининг КРР четырехкомпонентный и включает проведение гемокультного теста, иммунохимического исследования кала, колоноскопии и с 2015 года — генетического исследования кала. На 2010 год скринингом КРР было охвачено около 64% населения США старше 65 лет и 55% населения в возрастной группе от 50 до 64 лет. В период с 2001 по 2008 гг. падение заболеваемости КРР наблюдалось в возрасте старше 65 лет со скоростью 3,6% в год. В период с 2008 по 2010 гг. заболеваемость уменьшалась в 2 раза быстрее, достигнув 7,2% в год.

**В США к 2030 году прогнозируется рост заболеваемости КРР на 90% в возрасте 20-34 лет и на 27,7% в возрасте 35-49 лет.**

Таким образом, снижение стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости КРР скрывает рост заболеваемости в определенных возрастных группах. Хотя большинство исследователей признают важность ранней диагностики КРР, проведение скрининга у лиц моложе 50 лет приведет к значительным экономическим потерям вследствие небольшого абсолютного числа заболевших

КРР в молодом возрасте, количество которых не превышает 10% от всех больных.

## РОССИЙСКИЕ ДАННЫЕ

В Российской Федерации стандартизованный показатель заболеваемости КРР на 2013 г. составил 24,4 на 100 тыс. населения. На долю заболевших лиц младше 50 лет приходилось 12,1% выявленных случаев, что несколько выше в сравнении со странами Запада, и объясняется меньшей продолжительностью жизни россиян.

В России за период с 2003 по 2013 гг. заболеваемость раком ободочной кишки выросла на 12,8%, раком прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса — на 9,0%. Увеличение заболеваемости, прежде всего, наблюдалось у населения старше 50 лет. В целом у населения младше 50 лет среднегодовой темп роста заболеваемости с 2007 по 2013 гг. был положительным. Наибольшим он стал в возрастных группах 25–29 лет — 4,8%, 30–34 лет — 2,5%, 35–39 лет — 1,5%; наименьшим в группах 40–44 лет — 0,9% и 45–49 лет — 0,5%. Заболеваемость снижалась только в группе 20–24-летних со скоростью 2,4% в год.

Одной из причин роста заболеваемости КРР в РФ является отсутствие полноценной программы скрининга. Проведение гемокультного теста (с 2013 г.) и иммунохимического теста (с 1 апреля 2015 г.) с частотой 1 раз в 3 года вместо мониторинга 1 раз каждые 1–2 года следует признать неизученными и недостаточными для скрининга КРР до момента публикации данных по эффективности.

Учитывая, что скрининговая программа диагностики КРР не распространяется на лиц моложе 50 лет (в России — моложе 48 лет), следует ожидать в этой группе увеличения количества случаев диагностики КРР на поздних стадиях. Действительно, у молодых пациентов с КРР минимум в два раза чаще диагностируются местно-распространенные и распространенные стадии заболевания, по сравнению с пациентами старше 50 лет.

Эти различия поразительны, даже несмотря на то что молодые пациенты имеют больше шансов на излечение. Поэтому в отсутствии скрининга молодых взрослых акцент необходимо смещать на раннюю диагностику КРР.

**Одна из причин роста заболеваемости КРР в России — отсутствие полноценной программы скрининга.**

Известно, что основной причиной поздней диагностики является отсутствие онкостороженности у врачей, особенно в отношении людей молодого возраста. Даже такие наиболее распространенные симптомы КРР, как кровь в стуле, необъяснимая потеря веса и т.д., часто могут игнорироваться из-за молодого возраста пациента. Несомненно, риск обнаружения злокачественных новообразований у молодых остается низким, тем не менее следует начать диагностический поиск, так как он поможет выявить другие серьезные заболевания.

Для уменьшения роста заболеваемости КРР ряд авторов предлагают воздействовать на известные факторы риска. Так, заболеваемость КРР среди молодых афроамериканцев самая высокая и достигает 5,0 на 100 тыс. населения. В будущем для этой расовой группы предлагается более раннее начало скрининга — с 45 лет. Снижение возрастной планки начала скрининга возможно для людей с семейной историей КРР и наличием воспалительных заболеваний кишечника. Всем остальным рекомендуется придерживаться известных диетических рекомендаций и сохранять приемлемый уровень физической активности, что требует повышения осведомленности среди врачей первичного звена и всего населения. ●



**ВИРТУАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ПО ЭНДОХИРУРГИИ №1 В МИРЕ  
ТЕПЕРЬ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ**

**webSurg.com**  
the e-surgical reference

Тел.: +7 (495) 419-0299, e-mail: info@protiv-raka.ru



# Лечение колоректального рака: Россия, Азия, Европа

Ведущие специалисты мира обсудили методы и перспективы лечения колоректального рака на прошедшем в Москве IV Конгрессе Евро-Азиатской ассоциации колоректальных технологий (Е.С.Т.А.), объединенном с IX международной конференцией «Российская школа колоректальной хирургии» (РШКХ).

Одна из наиболее ярких лекционных сессий была посвящена обмену опытом между российскими, китайскими и европейскими хирургами. Председатели секции: директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Пётр Владимирович Царьков и почетный президент Metropolitan Komagome Hospital, Takeo Mori (Токио, Япония), — подчеркнули важность подобных встреч для улучшения понимания общемировых тенденций в диагностике и лечении колоректального рака (КРР).

## ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Докладчики прежде всего обсудили последние тенденции в эпидемиологии КРР. Директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, д.м.н., профессор Андрей Дмитриевич Каприн в своем докладе отметил, что, несмотря на тенденцию роста активной выявляемости, в России показатели запущенности остаются на прежнем уровне: более 45% больных раком прямой кишки и 50% больных раком ободочной кишки попадают к врачу, когда заболевание находится на III-IV стадии. В связи с этим показатели смертности в России невыгодно отличают ее от таких стран, как США, Канада, Япония и Корея.

Руководитель Пекинского онкологического центра, профессор Jin Gu представил статистические данные Китайской Народной Республики: снижение заболеваемости раком прямой кишки сопровождается повышением заболеваемости раком ободочной кишки, причем все чаще эти патологии можно наблюдать у молодого, трудоспособного населения. Свои слова профессор Gu подтвердил наглядной диаграммой: более 13% лиц с диагнозом КРР в Китае — люди моложе 40 лет (в Европе — менее 5%). Большое беспокойство у китайских коллег вызывает отсутствие общенациональной статистики по выявлению КРР и выживаемости на разных стадиях заболевания.

## цифры

В 2014 г. в России заболеваемость раком ободочной кишки составила

**127,8 случая на 100 тыс. чел.**  
(4-е место среди всех ЗНО)

заболеваемость раком прямой кишки —

**98,2 случая на 100 тыс. чел.**  
(8-е место среди всех ЗНО).

## ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Не остались незатронутыми и вопросы диагностики КРР. Профессор Каприн обратил внимание коллег на диагностические методы, одобренные FDA: анализ ДНК в кале и иммуноферментный тест на скрытую кровь в кале (iFOBT), которые наряду с «золотым стандар-

том» — колоноскопией — входят в повседневную практику американских врачей. iFOBT — метод, который в равной степени способен выявлять заболевание как на ранней, так и на поздней стадии, чувствителен не только к КРР, но и к опухолям вышележащих отделов ЖКТ, а также действует при выявлении неопухолевых клинически значимых процессов, таких как болезнь Крона или неспецифический язвенный колит.

Проф. Gu представил сравнение инструментальных методов диагностики по данным Ju et al., Biosci.Trends, 2009. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) значительно превосходят компьютерную томографию (КТ) в определении объема опухолевой массы (точность методов 84-85% vs 70%), однако когда речь заходит об определении регионарных метастазов, магнитному резонансу нет равных: точность МРТ — 88% по сравнению с КТ — 76% и УЗИ — 64%.

## КУРС НА МАЛОИНВАЗИВНУЮ ХИРУРГИЮ

Большая часть мероприятия была посвящена обсуждению хирургических методов лечения

**Меньшая травматичность эндоскопических вмешательств позволяет снизить смертность и уменьшить время пребывания пациента в клинике.**

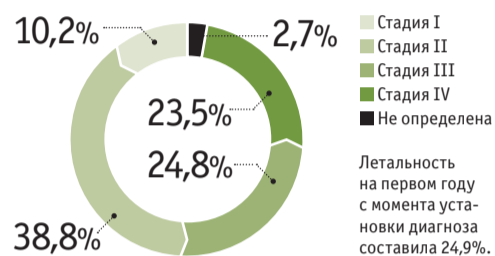
КРР. Президент Европейской ассоциации эндоскопической хирургии (EAES), профессор Eduardo Targarona (Барселона, Испания) подчеркнул важность эндоскопической хирургии как таковой, поскольку, несмотря на дополнительные затраты, связанные с обучением специалистов, меньшая травматичность эндоскопических вмешательств позволяет снизить смертность и уменьшить время пребывания пациента в клинике.

В своем докладе профессор Targarona наглядно продемонстрировал изменение представлений профессионального сообщества о целесообразности эндоскопической хирургии в лечении КРР: если в 2008 г. соотношение цена/эффективность оставалось неудовлетворительным (Hernandez R.A. Colorectal Dis., 2008, 10: 859-68), то уже в 2012 г. появились данные о превосходстве клинико-экономического показателя по сравнению с таковым при открытых оперативных пособиях (Dowson H.M. Colorectal Dis., 2012, 14: 1424-30). В том же 2008 г. Kemp и Finlayson на популяционном уровне продемонстрировали клиническое преимущество лапароскопии (Surg Innov., 2008, 15: 277-83).

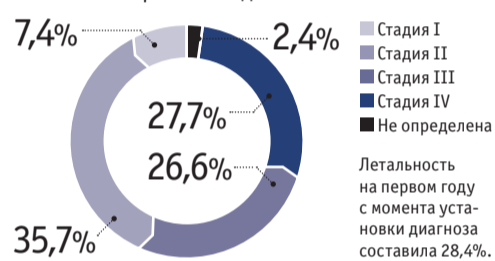
Наиболее современные данные (Isik O, Surg Endosc 2015 May; 29(5): 1051-6) показывают, что среди пациентов с неблагоприятными функциональным статусом исход оперативного вмешательства у больных с КРР был достоверно лучше в группе лапароскопии, чем в группе лапарото-

## цифры

В России в 2014 г. выявлено 26785 случаев заболевания раком прямой кишки.



В России в 2014 г. выявлено 35089 случаев заболевания раком ободочной кишки.



блюдалась у 22% пациентов, тогда как другие хирургические вмешательства сопровождались в 2 раза большей частотой развития этого осложнения — почти 46%. «Лучших показателей можно добиться, сохраняя тазовую иннервацию», — утверждает профессор Gu. Благодаря такому подходу мочевого дисфункция наблюдается только у 5% пациентов, а сексуальная — у 22% и 32% мужчин и женщин соответственно (Zhang C. Liu T. Clin Colorectal Cancer 2011, 10(3): 183-187).

Трансанальная эндоскопическая микрохирургия (transanal endoscopic microsurgery, TEM) пока только входит в практику колоректальных хирургов, однако уже вызывает живой интерес. По словам профессора Каприна, при локализованном опухолевом процессе необходимо стремиться к этому виду малоинвазивного оперативного вмешательства.

Новейший тренд — роботизированная хирургия — не обошла и колоректальную область. По признанию европейских коллег, этот подход имеет большие перспективы, однако очень важно тщательно отбирать пациентов для роботизированных вмешательств. Особый интерес могут представлять больные с опухолями, расположенными в нижних 2/3 прямой кишки, после предоперационной лучевой терапии — лучшие исходы после роботизированных операций у данных пациентов могут оправдать высокую стоимость этого метода.

Как указал в своем докладе профессор Targarona, важнейшим элементом в борьбе с КРР остается обучение молодых специалистов. Создание в ряде стран национальных тренинговых программ улучшает ситуацию, однако необходимо большее количество таких центров и их всестороннее сотрудничество.

## В России

**>45%** больных раком прямой кишки  
**50%** больных раком ободочной кишки

попадают к врачу, когда заболевание находится на III-IV стадии.

Следующий конгресс Евро-Азиатской ассоциации колоректальных технологий состоится в 2017 году в Сеуле, Республика Корея. Встречи ведущих специалистов в рамках конгресса несомненно создают возможность диалога и обмена накопленным опытом, что способствует совершенствованию подходов в лечении КРР. Кроме того, все участники отметили, что нельзя заострять внимание только на хирургии, лечение пациента должно иметь всесторонний подход, поэтому важно учитывать мнение коллег — химио- и лучевых терапевтов. ●

Подготовила **Ольга Гордеева**