



ФОНД ПОДДЕРЖКИ ПРОТИВОРАКОВЫХ  
ОРГАНИЗАЦИЙ РОССИИ  
«ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

# ОНКОЛОГИЯ

сегодня  
www.netoncology.ru

№ 3 (6) 2014

## СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ

Кардиотоксичность  
противоопухолевых  
препаратов: как снизить риск  
стр. 10

Персонализация лечения  
колоректального рака:  
блокада VEGF или EGFR  
стр. 12

Справляться с болью  
и законом  
стр. 14

Рак молочной железы  
с семейной историей  
стр. 16

## 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»

[igorrusakov@mail.ru](mailto:igorrusakov@mail.ru)

#### Уважаемые коллеги!

В этом номере мы продолжаем разговор о проблемах лечения рака молочной железы. Достижения молекулярной биологии, иммуногистохимии и клинической медицины на первый взгляд усложняют

лечебные подходы. Однако современные алгоритмы делают выбор метода абсолютно четким и понятным; врач, освоивший эту тактику, практически никогда не ошибается. Хочется верить, что проблемы лечения HER-2-позитивного рака молочной железы и его наследственных форм теперь будут более понятными в каждом конкретном случае.

Проблемы лекарственной терапии злокачественных опухолей очень часто связаны с ее токсическими проявлениями. Читатель с пользой для себя почерпнет сведения о возможной кардиотоксичности цитостатиков и таргетных агентов, методах профилактики и лечения осложнений.

Проблемы колоректального рака обсуждаются как с точки зрения хирургии, где лапароскопические операции занимают все более серьезные позиции, так и с точки зрения химиотерапии: год от года молекулярная биология позволяет все в большем объеме использовать возможности, о которых раньше мы имели только теоретическое представление.

Реальные перспективы открылись в последние годы при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Во всех хитросплетениях использования различных препаратов нам позволит разобраться материал, подготовленный на основе интервью с проф. В.Б. Матвеевым и нашими зарубежными коллегами.

Современные технологии настолько расширили возможности применения лучевой терапии, что во многих разделах онкологии она уже начинает конкурировать с хирургическим лечением, об этом рассказывают ведущие специалисты в этой области.

И наконец, мы подготовили статью, которая ознакомит вас с проблемами медицинского использования анальгетиков и наркотических средств и рекомендациями по их решению. Мы коснулись не только медицинского, но и юридического аспектов. Думаю, проведенный нами анализ существенно облегчит жизнь многим врачам-онкологам в вопросах паллиативного лечения.

## ТЕМА НОМЕРА

# Рак простаты: современная стратегия

Выбор последовательности терапии при кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРРПЖ) – наиболее обсуждаемый вопрос всех профессиональных дискуссий. О случайном выборе терапии, шкале Глисона, «генетическом трекинге злого клона» и вере в химиотерапию ОС рассказали лидеры Европейской ассоциации урологов (EAU).

## Рак простаты: вторая линия как случайный выбор



### Карим ФИЗАЗИ

(Karim Fizazi)

Проф., Институт Гюстава Русси  
[karim.fizazi@igr.fr](mailto:karim.fizazi@igr.fr)



### Всеволод Борисович МАТВЕЕВ

Д.м.н., проф., заведующий отделением урологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

[vsevolodmatveev@mail.ru](mailto:vsevolodmatveev@mail.ru)



### Ноэль КЛАРК

(Noel Clarke)

Проф., Университет Манчестера  
[noel.clarke@srht.nhs.uk](mailto:noel.clarke@srht.nhs.uk)

Семидесятипятилетний мужчина с раком предстательной железы (РПЖ) T3NxM1, костными метастазами и максимальным индексом Глисона (5+5) в течение 8 мес отвечает на гормональную терапию 2-й линии – применение абиратерона ацетата. Важно, что ответ на предшествующую андроген-депривационную терапию (АДТ) составил 2 года 8 мес. И тем не менее этот случай, представленный в ходе Онкологического конгресса в 2013 г. проф. В.Б. Матвеевым, заведующим отделением урологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, выглядел в большей мере казуистическим... Но уже в 2014 г. ученые сообщили: эффективность гормональной терапии 2-й линии – препаратов, направленных на блокаду синтеза андрогенов (абиратерона ацетат), – существенно не зависит от исходной степени дифференцировки аденокарциномы простаты. Индекс Глисона в данном случае незначим. Этот вывод исследователи сделали на основании ретроспективного анализа протоколов COU-AA-301 и COU-AA-302.

M. Stöckle, K. Fizazi et al. представили новые данные на 29-м Конгрессе EAU (абстракт 864) и несколько ранее – на Конгрессе ASCO. Они проанализировали эффективность абиратерона ацетата в зависимости от исходной степени злокачественности опухоли. Оказалось, что независимо от суммы баллов по шкале Глисона у больных метастатическим КРРПЖ как до, так и после химиотерапии лечение абиратероном с преднизолоном достоверно

«Есть [...] вера, что пациенты с высоким баллом по шкале Глисона должны быть пролечены химиотерапией. И этой тенденции следуют многие врачи, хотя нельзя сказать, что корректность такой тактики подтверждена фактами», – рассказывает ОС Н. Кларк.

Частичная перекрестная резистентность между таксанами и гормональной терапией 2-й линии была предсказана еще на этапе эксперимента, а сейчас подтверждается и в практике. Но что это означает для врача – не ясно до сих пор. О том, как выбрать терапию для пациентов с КРРПЖ, ОС рассказали лидеры EAU, принявшие участие в 29-м ежегодном Конгрессе.

#### Вера в Глисона

Почти полвека назад, в 1966 г., Дональд Флойд Глисон (Donald Floyd Gleason) создал уникальную систему градации аденокар-

циномы простаты. Основанная на морфологических признаках, шкала заняла доминирующее положение, подтвердив корреляцию со стадией заболевания, биохимическим и клиническим рециди-

вом и заболевание-специфичной выживаемостью. Сегодня оценка по шкале Глисона – краеугольный камень в лечении пациента, а с появлением новых препаратов – предмет дискуссии.

Продолжение на стр. 2 ►

# Рак простаты: современная стратегия

◀ Продолжение, начало на стр. 1

более эффективно по сравнению с монотерапией преднизолоном.

«Судя по приведенным данным, эффект лечения – общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования – лучше в группе абиратерона вне зависимости от суммы баллов по шкале Глисона. Интересно, что для больных с исходным индексом Глисона 8 и более абиратерон

Глисона должны быть пролечены химиотерапией. И этой тенденции следуют многие врачи, хотя нельзя сказать, что ее корректность подтверждена реальными фактами».

Изменение андрогенного рецептора или его экспрессии – наиболее распространенный и обсуждаемый механизм развития кастрационной резистентности. Учитывая вышеприведенные данные анализа, можно предположить связь

Следующее значимое событие – это появление лекарств для пациентов, у которых отмечается прогрессия после терапии доцетакселом: два препарата, воздействующие на ключевые точки андроген-сигнального пути (энзалутамид и абиратерон), таксаны 2-го поколения (кабазитаксел) и радий-223. «Для каждого препарата есть свое место и свой пациент, – говорит генеральный секретарь EAU П.-А. Абрахамсон (P.-A. Abrahamsson), обращая внимание, что составить единую и универсальную схему использования всех лекарств достаточно сложно. – Главное – иметь возможность применять каждый из препаратов и, конечно же, грамотно оценивать состояние пациента и предполагать его ответ на терапию».

Однако врачей смущают перекрестная резистентность и побочные эффекты. Так, учитывая возможную резистентность гормональной терапии и таксанов, а также токсичность химиотерапии, многие эксперты считают, что более обоснованно продолжать лечение метастатического КРРПЖ препаратами гормональной терапии 2-й линии и только в случае неудачи переходить к таксанам... Более того, дискутируя

6–8 мес, с очень большой вероятностью не отвечают на гормональную терапию 2-й линии. Для таких мужчин химиотерапия, скорее всего, будет более эффективна. Для остальных, если не учитывать стоимость лечения, абиратерон или энзалутамид должны быть препаратами выбора, – продолжает К. Физази. – Поэтому, если вы интересуетесь именно моим мнением, т. е. медицинским взглядом, – да, абиратерон и энзалутамид – это препараты, с которых надо начинать лечение и только при прогрессии на них переходить на химиотерапию».

«Я не думаю, что есть необходимость предсказывать ответ на абиратерон, – говорит проф. В.Б. Матвеев. – Его можно увидеть и эмпирически – т. е. просто назначить препарат и оценить эффект через 2 мес. Больной, вероятнее всего, получит только пользу, так как минимальный ответ есть у большинства пациентов».

Результативность АДТ – на настоящий момент надежный предиктор ответа на гормональные препараты 2-й линии. «Пациентам, которые плохо отвечают даже на 1-ю линию гормональной терапии, при развитии КРРПЖ с большей вероятностью



«...Если вы интересуетесь [...] медицинским взглядом, – да, абиратерон и энзалутамид – это препараты, с которых надо начинать лечение и только при прогрессии на них переходить на химиотерапию».

может быть даже более эффективным, чем для пациентов с меньшей оценкой», – поясняет новые данные проф. В.Б. Матвеев.

С чем связана идея провести подобный анализ? «Индекс Глисона показывает степень дифференцировки клеток опухоли, и исторически существовало предположение, что дифференцированная опухоль, т. е. опухоль с суммой баллов 6–7, должна быть более гормонально-регулируемая, – рассказывает ОС профессор из Института Гюстава Русси и активный участник клинических исследований по КРРПЖ доктор К. Физази. – Соответственно, считалось, что при более высокой оценке по шкале Глисона в силу изменений сигнальных путей и приобретения большей «гормональной независимости» с большей вероятностью потребуются химиотерапия».

Но на самом деле это предположение оказалось неверным, а судя по клинической практике – ситуация абсолютно противоположна. «При использовании гормональной терапии при локализован-

суммы баллов по шкале Глисона с мутациями или экспрессией андрогенного рецептора.

«Таких данных нет, – отвечает на вопрос ОС доктор К. Физази. – Более того, я не могу сказать, что активно ведутся работы в этом направлении. По большому счету у нас нет настоящих прогностических маркеров для опухолей с большей или меньшей оценкой по шкале Глисона».

#### К таксанам после неудачи

Последовательность лечения и выбор терапии при КРРПЖ – едва ли не самый спорный вопрос как публикаций, так и дискуссий и докладов. Более полувека рак, прогрессирующий на фоне андрогенной депривации (кастрации), воспринимался как опухоль, нечувствительная к гормональной терапии. Однако за последние десять лет изменилось представление о биологии болезни, и термин эволюционировал. «Несмотря на подавление функции яичек, простата содержит андрогены в количестве, достаточном



«...Не думаю, что есть необходимость предсказывать ответ на абиратерон. Его можно увидеть и эмпирически – т. е. просто назначить препарат и оценить эффект через 2 мес. Больной, вероятнее всего, получит только пользу, так как минимальный ответ есть у большинства пациентов».

о маркерах, участники конгресса высказали мысль о необходимости всего одного маркера – такого, который подскажет ответ на 2-ю линию гормональной терапии. «Надо всех начинать лечить препаратами гормональной терапии 2-й линии и думать о другой последовательности только в тех случаях, когда пациент не отвечает на гормональную терапию», – такова квинтэссенция мнений, несколько раз повторявшихся во время дискуссий на 29-м Конгрессе EAU.

«Я вполне согласен с этим, но у нас нет маркера, как только он появится – я начну его использовать», – комментирует для ОС это мнение проф. Н. Кларк.

«Да, пожалуй, в контексте КРРПЖ абиратерон или энзалутамид (применение энзалутамида возможно после регистрации данного препарата по соответствующим показаниям. – Прим. редакции) должны быть препаратами первого выбора. И, наверное, действительно целесообразно

стью подойдет терапия таксанами, а не абиратероном или энзалутамидом», – отвечает на вопросы ОС П.-А. Абрахамсон.

«Длительность ответа на кастрационную терапию предсказывает ответ на 2-ю линию гормональной терапии, но не на химиотерапию у больных КРРПЖ, – обращает внимание проф. В.Б. Матвеев. – Однако чем раньше мы начинаем андрогенную депривацию, тем скорее развивается или активизируется клон андроген-независимых клеток. Именно поэтому продолжительность эффекта андрогенной депривации ограничена и составляет в среднем 24–28 мес, и нет больших различий в выживаемости при раннем или более позднем назначении кастрационной терапии».

Однако необходимо отметить, что вопрос о клинической значимости длительности ответа на первичную АДТ также требует большего изучения. D. Schrijvers et al. (абстракт 861), проанализировав данные COU-AA-302 (лечение метастатического



«...Терапия 2-й и 3-й линии всегда менее эффективна. Поэтому то, о чем мы должны заботиться, выбирая последовательность лечения, – это здоровье пациента».

ном РПЖ преимущества и результативность лечения более очевидны при более высокой оценке Глисона, – продолжает доктор К. Физази. – Этот факт – несоответствие теории и практики – и есть объяснение того, почему мы решили оценить эффективность абиратерона при различных исходных значениях индекса Глисона. Необходимо отметить: до сих пор клиницисты полагают, что более высокая оценка по шкале Глисона – это показание для назначения химиотерапии. Но посмотрите на результаты – пациенты отвечают вне зависимости от оценки по шкале Глисона, поэтому, как минимум при КРРПЖ, индекс Глисона – это не тот параметр, который помогает врачу выбрать терапию».

«Оценка по шкале Глисона – важный прогностический показатель в основном для пациентов с гормонально-чувствительным РПЖ, но и для мужчин с кастрационно-резистентной опухолью индекс Глисона имеет значение, хотя и не столь выраженное, – отмечает профессор Университета Манчестера Н. Кларк. – Есть [...] вера в то, что пациенты с высоким индексом

для активации андрогенных рецепторов», – обратил внимание в 2004 г. James L. Mohler, исследуя ткани простаты при аденоме и рецидиве РПЖ на фоне АДТ.

«Это не гормонально-рефрактерная, а кастрационно-резистентная опухоль, – предположил Йоханн де Боно (Johann de Bono), профессор The Institute of Cancer Research (Великобритания). – Даже на фоне проводимой андрогенной депривации опухоль прогрессирует [...] в том числе за счет самостоятельного синтеза андрогенов».

До 2004 г. – появления данных TAX 327 – митоксантрон в комбинации с преднизолоном были единственной терапевтической возможностью, которая, однако, была паллиативной и не изменяла продолжительность жизни. В исследовании TAX 327 ученые выяснили, что доцетаксел может не только улучшать качество жизни, но и увеличивать ее продолжительность. И эти данные, единогласно говорят клиницисты, – важная веха в терапии КРРПЖ.



Не сомневаясь в эффективности доцетаксела, исследователи обращают внимание, что и его действие частично связано с влиянием на андроген-сигнальную ось регуляции.

стараться предсказать ответ на гормональную терапию и, учитывая именно его, определять дальнейший ход терапии», – соглашается доктор К. Физази. Он считает, что гормональная терапия 2-й линии должна быть лучшим вариантом для большинства пациентов, исключая, по всей вероятности, только тех, кто изначально не ответил на АДТ. «Эти данные пока не представлены, но именно те пациенты, которые отвечали на АДТ в течение всего

КРРПЖ до начала химиотерапии), выяснили, что у пациентов, получавших абиратерона ацетат с преднизолоном, выживаемость без признаков радиологической прогрессии оказалась достоверно лучше независимо от того, составляла ли предшествующая продолжительность лечения агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛРГ) или ан-

Продолжение на стр. 3 ▶

# Рак простаты: современная стратегия

◀ Продолжение, начало на стр. 1

тиандрогенами больше или меньше 37 мес и 16 мес соответственно.

Но есть и другое авторитетное мнение о рациональной последовательности. «Необходимо быть осторожным, продвигая и инициируя ранний переход на гормональную терапию 2-й линии. [...] Преждевременное применение этих препаратов может спровоцировать агрессивное течение заболевания, в том числе метастазирование в печень, легкие и даже мозг», –

не получил таксаны в процессе лечения, значит, его плохо лечили – рано или поздно, но он должен получить химиотерапию. У пациентов с болями, обширным поражением я бы назначил доцетаксел как препарат выбора в данной ситуации».

## Вторая линия гормонотерапии

Энзалутамид – ингибитор андрогенных рецепторов, абиратерона ацетат – ингибитор синтеза андрогенов, селективно подавляющий активность фермента CYP17. Оба препарата играют важную роль

В протоколе COU-AA-302 исследователи отметили значимое увеличение выживаемости без радиологической прогрессии в группе абиратерона. Более того, в группе абиратерона выявлены значительные преимущества в отношении интенсивности болевого синдрома и частоты применения дополнительной паллиативной терапии по поводу болевого синдрома; также отмечено, что применение абиратерона увеличивает время до использования опиоидных анальгетиков и применения химиотерапии.

У «хемо-наивных» пациентов будет больше терапевтических опций, отметила консультант по клинической онкологии Больницы Университетского колледжа (Лондон, Великобритания) Хизер Пейн в опубликованном в УС интервью. «По результатам исследования PREVAIL мы должны выяснить, насколько эффективен энзалутамид в отношении пациентов, ранее не получавших химиотерапию», – сказала Х. Пейн в интервью УС.

И если до настоящего момента абиратерон был единственным препаратом, одобренным для применения до химиотерапии, то теперь такое же место в последовательности лекарств может занять и энзалутамид. На 29-м Конгрессе EAU B. Tombal представил результаты III фазы мультицентрового исследования PREVAIL, в котором приняли участие 1717 «хемо-наивных» больных метастатическим КРРПЖ, прогрессирующим на фоне АДТ. Пациенты были рандомизированы на группы приема энзалутамида 160 мг/день (n = 872) или плацебо (n = 845). До начала лечения у пациентов симптомы заболевания отсутствовали или были минимальными.

Средняя продолжительность лечения энзалутамидом была примерно в 3 раза дольше, чем приема плацебо (16,6 и 4,6 мес соответственно). Медиана наблюдения составила более 22 мес. Оказалось, что энзалутамид достоверно увеличивает время до метастатической прогрессии заболевания, удлинит время до начала химиотерапии и снижает риск смерти от РПЖ. В европейской когорте больных выживаемость без признаков радиологической прогрессии составила 13,8 мес

при лечении энзалутамидом по сравнению с 3,6 мес в группе плацебо.

«В нашей стране при определенных условиях возможно использование энзалутамида до химиотерапии», – говорит Н. Кларк. Однако, как ранее рассказала Х. Пейн, в Великобритании есть экономические ограничения, не позволяющие применять его у пациентов, ранее получавших абиратерон. Стоит обратить внимание, что в настоящее время результаты PREVAIL представлены научному сообществу, однако соответствующие регистрационные процедуры не пройдены и применение препарата до химиотерапии не одобрено.

## Неслучайный выбор

«Мы переживаем прорыв в понимании механизмов кастрационной рефрактерности», – единогласны эксперты, отвечавшие на вопросы ОС. Эти знания позволили переоценить роль андроген-сигнального пути регуляции в опухолевой прогрессии и создать новое поколение гормональных препаратов, селективно воздействующих на внутриклеточные механизмы синтеза андрогенов.

Сейчас традиционное отношение к таксанам как терапии выбора метастатического КРРПЖ многие ученые ставят под сомнение. Однако, не сомневаясь в эффективности доцетаксела, исследователи обращают внимание, что и его действие частично связано с влиянием на андроген-сигнальную ось регуляции. И именно поэтому как минимум частичная перекрестная резистентность между таксанами и гормональной терапией 2-й линии была предсказана еще на этапе эксперимента, а в настоящее время подтверждается в клинических наблюдениях, с чем и связаны дискуссии об оптимальной последовательности.

В настоящем последовательность терапии при КРРПЖ доктор К. Физази называет случайной, хотя и такой подход все-таки позволяет рассматривать КРРПЖ как хроническое заболевание. «Настало время, когда мы должны проводить клинические исследования по персонифицированному лечению РПЖ», – заключает К. Физази.

## Рак простаты: «злой» клон

В случае КРРПЖ такие показатели, как индекс Глисона, уровень простатспецифического антигена (ПСА) и стадия заболевания, используются в качестве прогностических факторов только за неимением лучших возможностей, считают эксперты EAU. Точнее прогнозировать болезнь смогут патоморфологи совместно с генетиками.



Джон ФИТЦПАТРИК

(John Fitzpatrick)

Проф., Ирландское онкологическое общество (Irish Cancer Society)

Мужчине диагностирован РПЖ в 47 лет. Через 17 лет, получив все необходимое и возможное лечение, пациент погиб от КРРПЖ. «Посмотрите, его убили всего две мутации в клетках, оцененных по индексу Глисона на 6, – говорит Дж. Фитцпатрик, обсуждая с ОС вопрос прогностической ценности индекса Глисона. – Эта незначительная маленькая опухоль, которую в других случаях и лечить бы не стали, дала начало летальному клону, приведшим к метастатическому КРРПЖ».

Это исследование, опубликованное в январе 2013 г. (<http://www.jci.org/articles/view/70354>), было одним из наиболее

Продолжение на стр. 4 ▶

«... 15 лет назад мужчины с КРРПЖ жили год, сейчас – около 3 лет. [...] Именно с увеличением продолжительности жизни связана наблюдаемая большая распространенность метастазов в печень».

так ранее на вопрос газеты «Урология сегодня» о начале гормональной терапии 2-й линии ответил П.-А. Абрахамсон.

Насколько распространены эти ситуации? «Такая тенденция есть, но связана не с конкретным лекарством, а с увеличением продолжительности жизни мужчин с КРРПЖ – т.е. это естественный ход заболевания», – рассказывает ОС доктор К. Физази. Это связано со свойством злокачественных опухолей постоянно приобретать новые адаптационные свойства, позволяющие преодолевать сдерживающее влияние лекарственной терапии; и если пациент, получая современное лечение, живет дольше, то и опухоль приобретает новые, более злокачественные признаки, в том числе и метастазирование в ранее нехарактерные локализации. «Еще 15 лет назад мужчины с КРРПЖ жили год, сейчас – около 3 лет. Это реальное улучшение и показатель, по которому можно судить о терапевтическом прогрессе; и именно с увеличением продолжительности жизни связана наблюдаемая большая распространенность метастазов в печень, – коммен-

в терапии КРРПЖ и, что важно, демонстрируют хорошие результаты в отношении опухолей с висцеральными метастазами. Эти препараты одними исследователями рассматриваются как будущие «конкуренты» (предшествующая терапия абиратероном снижает эффективность энзалутамида, и наоборот) и как «партнеры» – есть теоретические предпосылки и клинические данные, согласно которым при комбинации абиратерона и энзалутамида эффективность лечения выше и возможно достигнуть максимального результата.

Однако данные о взаимном негативном/позитивном влиянии обрывочны – в основном ретроспективны и получены в небольших когортах пациентов. Не более значительна доказательная база о перекрестной резистентности с таксанами. «Есть данные о том, что использование абиратерона или энзалутамида снижает эффективность последующей химиотерапии, с чем, в общем-то, и связаны дискуссии об оптимальной последовательности и применении этих препаратов у «хемо-наивных» пациентов, – соглашается Н. Кларк. – На самом деле терапия

У пациентов, получавших абиратерона ацетат с преднизолоном, выживаемость без признаков радиологической прогрессии оказалась достоверно лучше независимо от продолжительности предшествующей терапии агонистами ЛГРГ или антиандрогенами.

тирует настороженность П.-А. Абрахамсона доктор К. Физази. – То же могу сказать о большем количестве случаев метастазирования в другие органы».

Н. Кларк и Дж. Фитцпатрик (John Fitzpatrick) не стали отвечать на данный вопрос ОС, сказав, что они не знают подобных данных, опубликованных в рецензируемых научных журналах. Однако, заметил Н. Кларк, достоверно известно, что частота висцеральных метастазов увеличивается в последние 3–6 мес жизни больного.

«Что раньше назначать – вопрос сложный, но при отсутствии симптоматических метастазов, активном образе жизни логично продолжить гормональную терапию абиратероном или энзалутамидом (после соответствующей регистрации показаний до химиотерапии. – Прим. редакции), – считает проф. В.Б. Матвеев. – Если пациент

2-й и 3-й линии всегда менее эффективна. Поэтому то, о чем мы должны заботиться, выбирая последовательность лечения, – это здоровье пациента».

Данные об оптимальной последовательности пока накапливаются, но общее представление уже сформировалось. «Ответ на гормональную терапию 2-й линии хуже, если она применяется после доцетаксела, – поясняет Н. Кларк. – Пока что публикаций мало, но мы знаем, например, о том, что ответ на кабацитаксел хороший вне зависимости от того, насколько хорошим был ответ на предшествующую терапию абиратероном».

Абиратерон показал хорошую эффективность как в отношении пациентов, ранее получавших химиотерапию, так и в отношении так называемых хемо-наивных пациентов, что показано в исследованиях COU-AA-301 и COU-AA-302.

# Рак простаты: современная стратегия

◀ Продолжение, начало на стр. 1

обсуждаемых как на Конгрессе ESOU, так и на самом масштабном урологическом мероприятии – Конгрессе EAU. «Представьте, есть пациент с подтвержденным РПЖ 3+4 и метастазами в лимфатические узлы, – продолжает Дж. Фитцпатрик. – Онкологи проводят необходимое

Согласно адаптивной модели, в опухоли формируются клоны, резистентные к гормональной терапии, они, условно говоря, – «побочный результат» АДТ. Согласно селективной модели, эти клоны изначально присутствуют в опухоли предстательной железы, а АДТ действует как фактор отбора. По всей видимости, эти два механизма сосуществуют и со-

*метастазов в метастатических лимфоузлах, печени и легких», – пишут авторы «генетического трекинга», обращая внимание, что высокий уровень общих изменений свидетельствует о моноклональном происхождении этих клеток.*

**Дж. Фитцпатрик:** Гиперэкспрессия андрогенного рецептора – один из адаптивных механизмов, вовлеченный в формирование кастрационно-резистентных клонов. Говоря в ненаучной терминологии, клетки предстательной железы «обрастают» рецепторами и «утопают в них», благодаря чему и становятся экстремально чувствительными к андрогенам даже в условиях гормонального дефицита.

Амплификация гена – основной «драйвер» этого процесса – считается адаптивным ответом на АДТ и часто встречается именно в опухолях, ранее находившихся под воздействием АДТ.

**ОС:** При АДТ активизируются андроген-независимые клоны клеток или же андроген-зависимые изменяются и становятся андроген-независимыми. Изначально андроген-независимые клетки присутствуют в каждой опухоли: примерно одна

Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer). Данные пока не опубликованы в рецензируемых журналах, но, по заявлению NIH (National Institutes of Health), у пациентов с метастатическим РПЖ возможна комбинация АДТ с доцетакселом до прогрессии на фоне АДТ. Судя по предварительным данным (<http://www.nih.gov/news/health/dec2013/nci-05.htm>), продолжительность жизни при такой комбинации значительно увеличивается. Однако, повторюсь, в нашем распоряжении пока только общие сведения, и говорить об изменении тактики лечения пока рано.

**ОС:** Возвращаясь к вопросу об адаптации: по данным различных авторов, при анализе биоптатов КРРПЖ амплификация гена AR встречается в 22–73 % образцов. Но ведь это не единственный механизм формирования кастрационно-резистентных клонов по адаптивной модели...

**Дж. Фитцпатрик:** Умножение андрогенного рецептора – это наиболее распространенное изменение клеток, благодаря которому они становятся экстремально чувствительными даже к чрезвычайно малым концентрациям андрогенов.

«...По моим личным ощущениям, эффективность сочетанной терапии (абиратерон + энзалутамид) должна быть много выше, но, к сожалению, таким способом мы также индуцируем отбор резистентных клонов».

лечение, но наблюдают постоянную прогрессию. После смерти ученые проводят генетический анализ, используя весь доступный материал (клетки, полученные на разных стадиях заболевания и в результате аутопсии), и выясняют, что мужчине убили мутации в незначительном, предположительно «безвредном» участке опухоли.

Исследование уникальное, и нельзя утверждать, что эта работа – доказательство бесполезности оценки по шкале Глисона. Это не так: индекс Глисона – наиболее существенный и надежный фактор прогноза, и этот пока что единственный «генетический трекинг» не компрометирует шкалу Глисона, а ставит исследователям новые задачи и цели.

Индекс Глисона, ПСА и стадия, безусловно, коррелируют с течением заболевания и прогнозом и на сегодняшний день остаются важнейшими прогностическими факторами. Однако роль этих показателей, как и место химиотерапии при КРРПЖ – дискуссионные вопросы, на что неоднократно обращали внимание докладчики Конгресса EAU. По мнению проф. В.Б. Матвеева, в случае КРРПЖ такие показатели, как балл по шкале

вместно работают на формирование резистентности.

**ОС:** В приведенном примере – в исследовании M. Haffner et al. – в метастазах лимфатических узлов, удаленных при радикальной простатэктомии, мутации возникли независимо, о чем свидетельствует отсутствие изменений, обнаруженных в самой простате или более поздних метастазах. Впрочем, о различных генетических профилях опухоли и ее метастазах ученые сообщили и ранее.

И это уникальное исследование не только подтверждает гетерогенность, но и подчеркивает потенциальную возможность разработки и использования таких маркеров, как изменения в PTEN или TP53 (tumor protein 53). По мнению исследователей, это позволит улучшить текущую патологическую оценку и более точно очертить гетерогенность опухоли, сделав соответствующие поправки в лечении конкретного пациента.

**Дж. Фитцпатрик:** Именно они (PTEN или TP53), точнее мутации в них, присутствовали в крошечном участке опухоли с индексом Глисона 6 и оказались смертельными для пациента.

«Две модели развития резистентности – адаптивная и селективная – предполагают либо изначально присутствие «злого» клона андроген-независимых клеток, либо его формирование, в том числе под воздействием лечения».

независимая клетка на  $10^5$ – $10^6$  зависимых. Таковы расчеты Craft et al., представленные уже более 15 лет назад. И именно эти единичные клетки выживают в андроген-депривационных условиях. Единого предствления об андрогенной независимости нет, однако ясно, что чем раньше назначена андрогенная депривация, тем скорее развивается или активизируется клон андроген-независимых клеток.

**Дж. Фитцпатрик:** Действительно, АДТ способствует развитию КРРПЖ. Но, с другой стороны, именно неполная андрогенная блокада может быть причиной кастрационной резистентности. Ведь АДТ снижает содержание тестостерона в крови, но не избавляет организм от андростендиона и дегидроэпиандростерона, которые синтезируются надпочечниками и в периферической ткани преобразуются в тестостерон.

**ОС:** В таком случае, вероятно, было бы целесообразным использование нескольких препаратов, подавляющих синтез андрогенов. Насколько это возможно?

**Дж. Фитцпатрик:** Если говорить о сочетании энзалутамида и абиратерона, то, пожалуй, такая комбинация возможна, этот вопрос сейчас изучается. И по моим личным ощущениям эффективность сочетанной терапии должна быть много выше, но, к сожалению, таким способом мы также индуцируем отбор резистентных клонов. Поэтому мне очень сложно предположить, каким будет конечный результат лечения предложенной комбинацией.

Но вот на что интересно обратить внимание, так это результаты CHAARTED (ChemoHormonal Therapy Versus Androgen

И если абиратерон блокирует синтез андрогенов, то энзалутамид блокирует андрогенный рецептор и предупреждает его транслокацию.

Однако опухолевые клетки находят самые изощренные способы, позволяющие в конечном счете приобрести резистентность к терапии. Так, если вы блокируете все андрогенные рецепторы, то клетка начинает использовать глюкокортикоидные рецепторы, с чем и будет связана резистентность к энзалутамиду.

Такой вариант адаптации – это приобретение лигандной независимости. То есть клетки КРРПЖ не пренебрегают связями с другими субстратами и активируют AR-сигнальный путь вне зависимости от наличия тестостерона.

В ходе заболевания изменяется андрогенный рецептор: появляются ARVs (AR splice variants) – изоформы андрогенного рецептора; они задействованы в развитии резистентных клонов и обнаружены в различных линиях РПЖ, экспериментальных моделях или метастатических узлах. Ученые описали около десяти сплайсинговых вариантов, два из которых уже рассматриваются в качестве биомаркеров выбора терапии. Так, наличие большого количества AR-V567 рассматривается в качестве предиктора хорошего ответа на таксаны. А вот присутствие AR-V7 считается маркером устойчивости к энзалутамиду. Это означает, что, вероятно, мы сможем судить о возможной резистентности к энзалутамиду по рецепторам глюкокортикоидов или AR-V7.

**ОС:** Учитывая генетические особенности КРРПЖ и время их появления, а также клеточные и молекулярно-генетические

«...Результаты CHAARTED [...] пока не опубликованы в рецензируемых журналах, но, по заявлению NIH, возможна комбинация АДТ с доцетакселом до прогрессии на АДТ. [...] Продолжительность жизни при такой комбинации значительно увеличивается...»

Глисона, ПСА и стадия заболевания, используются в качестве прогностических факторов только за неимением лучших возможностей.

О механизмах кастрационной резистентности и более совершенных предикторах при КРРПЖ журналист ОС беседовала с Дж. Фитцпатриком.

## Гетерогенная опухоль

**Дж. Фитцпатрик:** Основная особенность рака простаты – это высокая гетерогенность – присутствие клеток с различным генотипом, андроген-зависимых и андроген-независимых клеток, которые адаптируются или проходят отбор и селекцию, с чем и связано развитие кастрационной резистентности. Две модели развития резистентности – адаптивная и селективная – предполагают либо изначально присутствие «злого» клона андроген-независимых клеток, либо его формирование, в том числе под воздействием лечения.

TP53 – ген, продукт которого, белок p53, – известный и хорошо изученный супрессор опухолевого роста и ингибитор ангиогенеза. Белок участвует как в процессах апоптоза, так и в репарации ДНК. Продукт гена PTEN – это негативный регулятор сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, чем и обусловлено его противоопухолевое действие. Инактивация PTEN – важное событие, связанное с формированием кастрационной резистентности, именно с потерей PTEN связан андроген-независимый рост клеток РПЖ.

**ОС:** Эти гены активно исследуются в качестве маркеров высокого злокачественного потенциала как при РПЖ, так и при других онкологических заболеваниях. Однако авторы исследования обращают внимание и на другие характеристики летального клона. «Более чем в 60 раз был умножен (амплифицирован) локус андрогенного рецептора, и это было характерно для всех гормонально-рефрактерных клонов, полученных из отдаленных

Окончание на стр. 5 ▶

# Рак простаты: современная стратегия

◀ Окончание, начало на стр. 1

характеристики метастазов, можно будет разработать более совершенную систему

стадирования заболевания, утверждают доктор М. Haffner et al. По аналогичным молекулярным генетическим маркерам можно будет и предположить ответ

на терапию. Но как это можно представить на практике: будет ли это биопсия или анализ крови?

Дж. Фитцпатрик: Анализ крови или биопсия? На самом деле это будет так называемая жидкая биопсия – т.е. изучение опухолевых клеток, циркулирующих в крови. Действительно, в сотрудничестве с генетиками и молекулярными биологами возможно будет более точно прогнозировать эффективность лечения и, соответ-

ственно, выбирать терапию. Однако все сказанное – общая концепция и фундаментальные исследования, до клинического применения которых еще пройдут годы. Пока что мы продолжаем использовать привычные прогностические факторы и, что важно, обращаем внимание на появление данных клинических исследований и их последующего анализа.

Материал подготовила Алла Солодова

**Зитига®**  
абиратерона ацетат

**Пероральный ингибитор биосинтеза андрогенов для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы**

- патогенетическое действие
- клинически доказанная эффективность
- при прогрессии на фоне андрогенной депривации
- при прогрессии во время или после химиотерапии, включающей доцетаксел

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТУ ПРЕПАРАТА ЗИТИГА® (ZYTIGA®) ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

По всем вопросам, связанным с применением препарата, обращаться в представительство компании Янссен, фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон» по адресу: 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д.17, корпус 2. Факс: 8 (495) 755-83-58, тел. 8 (495) 755-83-57 или звонить на бесплатный номер для России и стран СНГ 8-800-700-88-10. [www.zytiga.ru](http://www.zytiga.ru)

PHRU/ZYT/1213/0002

## Печальное известие

На момент выхода этого номера в печать стало известно о скоростижной смерти профессора Дж. Фитцпатрика. Редакция ОС выражает соболезнования родным и близким доктора Дж. Фитцпатрика и всем, кто его знал. Работая с профессором Дж. Фитцпатриком, мы не понаслышке узнали о его профессионализме и активной позиции в научной дискуссии. Нам жаль, что не только родные и близкие, но и медицинское сообщество остались без этого выдающегося ученого.

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ

# Лапароскопия – лучший выбор при лечении рака прямой кишки

Многие хирурги считают высокорисковых тучных больных с раком прямой кишки неподходящими кандидатами для лапароскопических вмешательств. Однако исследования показывают, что именно для таких пациентов преимущество малоинвазивных операций над обычными может быть максимальным.

## Исследования на самых «неудобных» пациентах

Это подчеркнул в интервью, данном ОС на конференции «Лапароскопические и трансанальные мини-инвазивные технологии в лечении больных раком прямой кишки», проф. Амжад Парваиз (Amjad Parvaiz), руководитель центра малоинвазивной колоректальной хирургии в госпитале Королевы Александры (Портсмут, Великобритания).

– Все мы знаем, что у больных с индексом массы тела больше 30 кг/м<sup>2</sup> значительно выше риск послеоперационных осложнений, а период реабилитации дольше, – отметил доктор А. Парваиз. – Хотя еще в 2002 г. A.J. Pikarsky et al. показали, что ожирение не может быть противопоказанием для выбора лапароскопического доступа, но не хватало доказательств того, что для тучных пациентов из группы высокого риска предпочтительнее малоинвазивные операции. С 2006 по 2008 г. мы проводили проспективное исследование, в которое включили больных, ранее считавшихся самыми «неудобными» для проведения малоинвазивных операций. Ста сорока шести тучным коморбидным пациентам старше 80 лет с раком прямой кишки в стадии T4 после курса лучевой терапии мы провели лапароскопические вмешательства с четырехпортовым доступом. В контрольную группу вошли 134 больных с такими же показателями – им провели традиционную операцию с открытым доступом. Повторное вмешательство из-за послеоперационных осложнений

потребовалось только 2 больным из экспериментальной группы и 7 – из контрольной. Послеоперационная смертность в группе с лапароскопическими операциями также была ниже: умер всего 1 больной, в контрольной группе – 3. И наконец, пациенты после малоинвазивных операций выписывались в среднем на неделю раньше, чем после вмешательства с открытым доступом.

Выступавшие на конференции эксперты согласились в том, что в не отобранной по прогнозу популяции больных выбор лапароскопического доступа не увеличивает частоту рецидивов и достоверно снижает риск послеоперационных и поздних осложнений по сравнению с традиционными вмешательствами. Подтверждают это и результаты метаанализа, опубликованного S. Trastulli et al. в 2012 г. Из 1500 больных раком прямой кишки, принявших участие в 26 исследованиях и не отбравшихся по группам риска, у 800 были выполнены операции с лапароскопическим доступом. По сравнению с группой пациентов, перенесших операцию с открытым доступом, они сумели быстрее перейти на твердую пищу, им потребовалось меньше переливаний крови. А главное, снизился риск осложнений, заметнее всего – частота атонии мочевого пузыря и пареза желудочно-кишечного тракта.

## Недостатки не в методе, а в квалификации

– Парадоксальным образом все эти преимущества малоинвазивной

хирургии были недоступны тем, кому они больше всего нужны, – считает проф. А. Парваиз. – Многие характеристики высокорискового больного считались противопоказаниями для выбора лапароскопического доступа. Распространено мнение, что опухоли большого размера (T4) не стоит удалять лапароскопически – якобы это повышает риск рецидива. Но 15 апреля, за два дня до конференции, был опубликован кокрановский обзор (S. Vennix et al.), подтверждающий, что при тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) опухолей любого размера частота рецидивов не зависит от выбора доступа. А вот при локальном иссечении действительно больше рецидивов, чем при ТМЭ опухоли в стадии T2 и выше. Но лапароскопия не синоним меньшего радикализма операции. Кроме того, многие хирурги и сейчас считают, что риск обильного кровотечения из поврежденных радиацией тканей и его опасность для больного выше при проведении малоинвазивной операции. Поэтому предпочитают вмешательства с открытым доступом у пациентов после курса лучевой терапии. На самом деле причина отказа от лапароскопического вмешательства в обоих случаях – скорее недостаточная квалификация хирурга, незнание, как справиться с возникшими в ходе операции осложнениями, как абластично удалить большую опухоль, а не особенность самого метода.

Проф. А. Парваиз советует молодым хирургам пройти обучение по модульной схеме. То есть врач осваивает каждый этап операции в отдельности, и это позволяет ему детально углубиться в особенности метода и избежать страхов перед осложнениями. По мнению эксперта из Портсмута, хорошая школа малоинвазивной хирургии

позволяет выбрать лапароскопический доступ почти для всех пациентов с раком прямой кишки. Ведь еще в начале 2000-х годов в городе почти всех больных направляли на традиционные операции с открытым доступом. Сейчас свыше 90 % из них оперируются лапароскопически. А в качестве главного секрета мастерства проф. А. Парваиз привел правило 10 тысяч часов. Психологи выяснили, что среди музыкантов одного возраста посредственные исполнители в течение жизни посвятили репетициям в среднем 4 тысячи часов, а потенциальные звезды – 10 тысяч. То же самое правило, по мнению профессора, можно отнести и к хирургам.

Заведующий кафедрой общей хирургии и лучевой диагностики РНИМУ им. Н.И. Пирогова Александр Вячеславович Сажин согласен с британским коллегой в том, что нужно или посвятить всю свою профессиональную жизнь малоинвазивной хирургии, или не заниматься ей вообще.

– Даже после двухнедельного отпуска заметно, что мануальные навыки притупились, – считает А.В. Сажин. – Поэтому 50 малоинвазивных операций в год – абсолютный минимум для того, чтобы быть в тонусе и называть себя практикующим лапароскопическим хирургом. Для того чтобы стать им, не обязательно иметь за плечами опыт традиционной хирургии. Постановку рук для проведения малоинвазивных вмешательств все равно придется приобретать заново, да и имеющиеся знания анатомии нужно будет адаптировать к двухмерной картинке на мониторе – впрочем, это не так сложно, как кажется.

Материал подготовил Сергей Шевченко

# HER-2-позитивный распространенный рак молочной железы

«Пациентке необходимо назначить анти-HER-препараты», – именно такую фразу произносит врач примерно в 1/5 случаев заболевания раком молочной железы (РМЖ). Что это означает, каковы особенности лечения HER-2-позитивного рака и как повлияло открытие рецептора на развитие медицины?

HER-2-позитивный РМЖ назван так из-за наличия амплификации соответствующего гена или гиперэкспрессии белка – мембранного рецептора HER-2/ErbB2 (HER – human epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста; Erb – avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog – гомолог онкогена вируса эритробластоза птиц). Количество белка HER-2 на мембране при этом повышается до 100 раз по сравнению с нормальной клеткой. Этот тип РМЖ отличается худшим прогнозом по сравнению с другими типами: для него характерны более высокая скорость роста новообразования и появления отдаленных метастазов, в том числе и в головной мозг. Как следствие, снижается и общая выживаемость пациенток. Гиперэкспрессия HER-2 не является специфическим признаком только для РМЖ и может наблюдаться при других типах опухолей, например раке желудка, мочевого пузыря и др. Разобравшись в механизмах возникновения нарушений и существующих способах их исправления, можно не только понять особенности HER-2-позитивного РМЖ, но и оценить новые перспективы разработки лекарственных средств.

Прежде всего следует разобраться, что же представляет собой семейство белков-рецепторов эпидермального фактора роста и какую роль они играют в клеточном жизненном цикле, а затем – что такое сам ген HER-2 и его продукт.

Семейство HER/ErbB включает в себя помимо HER-2 еще 3 белка: HER-1/EGFR, HER-3 и HER-4. Это тирозинкиназные рецепторы, состоящие из внеклеточного, трансмембранного и внутриклеточного доменов. Связывание лиганда (например, эпидермального фактора роста или неургулина-1) приводит к изменению уровня транскрипции определенных генов, ответственных за миграцию, дифференцировку и пролиферацию клетки. К тому же на клетку оказывается антиапоптотическое действие и стимулируется ангиогенез. Тирозинкиназный рецептор в неактивированном, не связанном с лигандом состоянии представляет собой белок без ферментативной активности. При активации происходит объединение двух одинаковых или разных видов рецепторов семейства: гомо- и гетеродимеризация рецептора соответственно. Следствием этого является аутофосфорилирование белка в присутствии аденозинтрифосфата (АТФ) по аминокислотному остатку тирозина (именно поэтому рецептор называется «тирозинкиназой»). Ферментативная активность рецептора повышается, во взаимодействии с ним вовлекаются дополнительные белки – и таким образом активируется множество сигнальных путей с участием важнейших клеточных киназ (например, фосфатидилинози-

тол-3киназы – PI3K, митоген-активированной протеинкиназы – MAPK, фосфолипазы C – PLC). Эти каскады непосредственно влияют на ДНК, что и позволяет изменить экспрессию белков.

HER-2 (или Neu и ErbB2) – это протоонкоген, т. е. ген, «поломка» (мутация или амплификация) в котором влечет за собой перерождение нормальной клетки в опухолевую. У человека он локализован в длинном плече 17-й хромосомы и кодирует одноименный белок HER-2. Естественный лиганд к нему не обнаружен, но показано, что HER-2 взаимодействует с другими рецепторами семейства HER/ErbB: он инициирует фосфорилирование EGFR (рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor) – HER-1) и HER-3. Но почему нарушение, связанное именно со второй изоформой из четырех, оказывается таким жизненно важным? Во-первых, HER-2 является наиболее предпочтительным партнером для димеризации рецепторов HER-1/3/4. Во-вторых, HER-2 может формировать активные гомодимеры – «работающие» без лиганда и постоянно проводящие пролиферативный сигнал к ядру клетки, чего в норме быть не может. Именно это обычно и наблюдают при HER-2-позитивном типе РМЖ. Механизм, позволяющий киназе HER-2 постоянно находиться в активированном состоянии, еще не объяснен. Общим итогом является то, что экспрессия активных HER-2-рецепторов на мембране пропорционально увеличивается и клетка получает сигналы к неукротимой пролиферации. В-третьих, существуют «точки» проверки готовности к митозу – особые этапы жизненного цикла клетки, когда по ее состоянию и по определенному набору белков в цитоплазме принимается решение о дальнейшей судьбе клетки: пролиферация или гибель. Гиперэкспрессия рецептора HER-2 или амплификация его гена приводит к нарушению этих проверочных точек, что влечет за собой дополнительный взрыв деления клеток.

Для определения HER-2-позитивности опухоли в рутинной практике рекомендовано использовать два метода: флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) и/или иммуногистохимический (ИГХ) анализ.

Опухоль считается HER-2-позитивной, если получено выраженное окрашивание полной мембраны более чем на 10 % клеток инвазивной опухоли (ИГХ HER-2 – 3+), и/или при наличии амплификации гена HER-2 по FISH. Если клетки окрасились неполно или слабо по интенсивности, но равномерно или же если окрашено ровно 10 % клеток (ИГХ HER-2 – 2+), то результат не определен, и окончательный вердикт зависит от результата

FISH. И наконец, HER-2-статус отрицателен, если окрашивание мембран отсутствует или оно слабое и неполное в любом количестве клеток опухоли (ИГХ HER-2 – 0 или 1+), а при анализе FISH соотношение HER-2/CEP17 менее 1,8, или при среднем количестве копий гена HER-2 менее 4 сигналов на клетку.

Однако в клинике значение имеет не только HER-2-статус. Для назначения правильного лечения пациенткам с РМЖ нужно определить наличие в опухоли рецепторов стероидных гормонов – эстрогена (ER) и прогестерона (PR) – гормональный статус злокачественного новообразования. В зависимости от того, является ли опухоль гормон-рецептор-положительной или отрицательной (HR+ и HR–, где HR – hormone receptor), может быть назначена эндокринная терапия.

Примерно в 4 % случаев рецепторный статус опухоли ошибочно определяется как HER-2+/ER–/PR+. Стоит отметить, что синтез PR напрямую индуцируется эстрогенами, и если опухоль не экспрессирует ER, то и экспрессии PR определяться не должно. Такой результат анализа требует повторить тест еще раз.

Особенности лечения HER-2-позитивного рака базируются на направленном блокирующем действии на рецептор эпидермального фактора роста. Анти-HER-2-препараты, с упоминания о которых начинается данная статья, представляют собой высокоспецифические продукты, которые или предотвращают димеризацию соответствующих рецепторов, или блокируют проведение пролиферативных импульсов по внутриклеточным сигнальным путям. Рассмотрим все эти случаи на конкретных примерах.

Первым лекарственным препаратом направленного действия в отношении HER-2-рецепторов является трастузумаб (коммерческое название Герцептин – Herceptin), который появился более десятилетия назад. Его эффективность подтверждена широким спектром клинических исследований. Трастузумаб представляет собой моноклональные антитела, связывающиеся с внеклеточным доменом HER-2-рецептора и тем самым блокирующие его ферментативную активность. Таким образом, снижается скорость пролиферации, вызванная гиперэкспрессией рецептора HER-2. Одновременно с этим молекулы трастузумаба играют роль своеобразной метки для иммунной системы: эту метку опознает иммунная система и считает клетки с трастузумабом на поверхности «чужеродными» и потенциально опасными. За счет этого активируются цитотоксические клетки, мишенями которых становятся клетки опухоли. Так реализуется механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Побочными эффектами применения трастузумаба являются сердечная дисфункция (применение трастузумаба в сочетании с антрациклинами проти-

вопоказано из-за усиления кардиотоксичности), тошнота, диарея и повышение температуры тела.

На заре применения трастузумаба у практикующих врачей возникли опасения, связанные с повышением вероятности возникновения метастазов в центральной нервной системе (ЦНС) на фоне применения таргетной терапии. Однако в настоящий момент стало ясно, что трастузумаб, существенно улучшая общую выживаемость пациенток, лишь позволяет им дожить до клинических проявлений метастазов в ЦНС.

К сожалению, блокада HER-2 трастузумабом не всегда позволяет добиться желаемой эффективности. Несмотря на успехи трастузумаб-содержащей терапии, у части пациенток в течение года развивается прогрессирование заболевания, некоторые больные не отвечают на терапию трастузумабом изначально – первичная резистентность. Причины резистентности к трастузумабу до сих пор изучаются. Одна из них – возникновение различных мутаций в гене HER-2, в результате происходит изменение трехмерной структуры сайта связывания на рецепторе HER-2 и Герцептин не может связаться с рецептором.

Следующим шагом стало создание препарата, который сможет быть эффективным именно у тех пациенток, для которых терапия трастузумабом оказалась неэффективной. Таким препаратом стал лапатиниб. Это малая молекула, которая блокирует внутриклеточный – тирозинкиназный домен рецепторов HER-2 и HER-1, конкурируя с АТФ, при этом происходит прекращение или замедление проведения пролиферативных сигналов внутрь клетки. В результате снижается интенсивность клеточных делений и возобновляется процесс естественной гибели патологических клеток – апоптоз. Среди побочных эффектов лапатиниба – диарея, сыпь, утомляемость.

Исследования показали, что совместное применение трастузумаба и лапатиниба позволяет преодолеть резистентность к трастузумабу.

Еще одним препаратом в линейке анти-HER-2-агентов является пертузумаб – он блокирует димеризацию рецепторов HER-2 и HER-3, препятствует проведению пролиферативных сигналов внутрь опухолевой клетки. Трастузумаб эмтазин Т-DM1 (Ado-trastuzumab emtazine) – конъюгат антитела и цитостатика – представляет собой совершенно новый способ лечения HER-2-позитивного метастатического РМЖ. Конъюгаты связываются с опухолевыми клетками и обеспечивают доставку химиопрепарата непосредственно внутрь клетки.

Назначение лекарственной терапии при РМЖ предполагает определенный набор диагностических тестов. Среди них: ИГХ-анализ опухолевой ткани на HER-2-статус и экспрессию рецепто-

Окончание на стр. 7 ►

# HER-2-позитивный распространенный рак молочной железы

◀ Окончание, начало на стр. 6

ров эстрогенов и прогестерона (HR-статус). Несмотря на то что данный тест является обязательным, по статистике, в 23 % случаев в Российской Федерации определение HER-2- и гормонального статуса не проводится.

Если по результатам биопсии образование в молочной железе расценено как HER-2-позитивный РМЖ, пациентка подлежит терапии с включением анти-HER-2-препаратов. Для лекарственного этапа лечения раннего HER-2-позитивного РМЖ (в адъювантном режиме) одобрено применение трастузумаб-содержащей терапии в течение года.

Что касается метастатического РМЖ, то применение анти-HER-2-терапии обязательно и проводится до потери эффективности или появления непереносимой токсичности.

Пациенткам в постменопаузе с HR+/HER-2+ статусом распространенного РМЖ без выраженных клинических признаков болезни (висцеральный криз, выраженный болевой синдром) может быть назначена эндокринная терапия ингибиторами

ароматазы в сочетании с анти-HER-2-препаратами: трастузумабом или лапатинибом.

Химиотерапия в сочетании с трастузумабом долгое время являлась единственным стандартом 1-й линии лечения распространенного HER-2-позитивного РМЖ. Однако, по результатам клинических исследований, применение пертузумаба в комбинации с трастузумабом и доцетакселом превосходит по эффективности существующий стандарт. При прогрессировании HER-2-позитивного РМЖ на терапии 1-й линии принята следующая тактика: смена схемы терапии на комбинацию лапатиниб + капецитабин или вертикальная двойная HER-2-блокада – лапатиниб с трастузумабом, также возможна смена химиотерапевтического агента с сохранением трастузумаба. В настоящее время не существует убедительных доказательств преимущества одного подхода над другим. Можно лишь отметить особенности каждого. Так, применение лапатиниба в комбинации с капецитабином целесообразно в случае развития у пациентки метастазов в ЦНС, при наличии медицинских противопоказаний или нежелании пациентки применять препараты парентерально, при непереносимости

трастузумаба или развитии сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии трастузумабом. Комбинация лапатиниба с трастузумабом позволяет избежать нежелательных явлений, связанных с применением цитостатиков, при сохранении эффективности терапии. Продолжить лечение трастузумабом после прогрессии на трастузумабе целесообразно в случае длительного периода выживаемости без прогрессии на фоне предыдущего лечения.

В заключение кратко суммируем все вышеизложенное и приведем подходы к лечению распространенного HER-2-позитивного РМЖ, одобренные в Российской Федерации: в качестве 1-й линии рекомендуется трастузумаб (если он не назначался с адъювантной целью) в сочетании с химиотерапией. При HR+/HER-2+ РМЖ у пациенток в менопаузе – трастузумаб или лапатиниб с ингибиторами ароматазы. Необходима оценка сократительной способности миокарда до и в процессе терапии трастузумабом.

При первом эпизоде прогрессирования на фоне лечения распространенного РМЖ трастузумабом возможен переход на терапию лапатинибом в комбинации с капецитабином или продолже-

ние трастузумаб-содержащей терапии со сменой цитостатика в случае косвенных признаков, указывающих на отсутствие резистентности к трастузумабу. В некоторых случаях возможно назначение комбинации лапатиниба с трастузумабом.

Для 3-й линии терапии рекомендовано исходить из того, какие препараты еще не были использованы. Если пациентка получала только трастузумаб-содержащую терапию, возможно продолжение лечения лапатинибом в одобренных комбинациях.

Четких рекомендаций по продолжению лечения после прогрессирования на 3 линиях анти-HER-2-содержащей терапии не существует. Возможно применение ранее не использованных комбинаций или поддерживающая терапия.

Таково сегодняшнее понимание HER-2-позитивного РМЖ и его комплексной терапии. Появление в арсенале российских специалистов-онкологов новых анти-HER-2-препаратов существенно расширит возможности лечения больных.

Материал подготовила  
Анна Петренко

## VIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ

### МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

С 16 по 18 сентября 2014 г. в Казани (Республика Татарстан) пройдет VIII Международный съезд онкологов и радиологов, который соберет на своей площадке ведущих российских и международных специалистов. Предстоящее событие является крупнейшим мероприятием для онкологического и медицинского сообщества не только в России, но и в странах СНГ. Основное внимание в научной работе Съезда будет уделено мультидисциплинарному подходу в диагностике, лечении и реабилитации больных со злокачественными новообразованиями.

На Съезде будут работать тематические секции по разным научным направлениям. В частности, будут рассмотрены актуальные вопросы организации борьбы против рака; профилактики и скрининга в онкологии, экспериментальной и фундаментальной онкологии. Специалисты из России и стран СНГ расскажут о передовых технологиях и последних достижениях в диагностике и лечении опухолей головного мозга, злокачественных новообразований пищевода и желудка, опухолей головы и шеи, колоректального рака, рака молочной железы и других онкологических патологий. В программу Съезда включено 21 научное направление.



Важно отметить, что мероприятие такого формата проводится не реже одного раза в два года. Каждый раз Съезд привлекает все больше специалистов из ближнего и дальнего зарубежья. Участники Съезда получают информацию о передовых технологиях в современной онкологии, имеют возможность на одной площадке обмениваться опытом со своими коллегами.

Специально для начинающих специалистов-онкологов СНГ в рамках Съезда будет проведен конкурс молодых ученых.

Также в торжественной церемонии «VIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ» будут награждены победители конкурса лучших журналистских работ на тему онкологии «ЗдравоеПисание». Конкурс проводится с целью популяризации онкологической тематики в специализированных и неспециализированных изданиях (СМИ), а также повышения информированности и образованности среди населения, врачей-онкологов, в том числе повышения статуса профессии онколога. Заявки на участие в конкурсе принимаются до 15 августа 2014 г. В конкурсе могут принимать участие врачи, ученые, журналисты, которые пишут на тему онкологии.

Для участия в VIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ необходимо зарегистрироваться на сайте [www.kazan2014.com](http://www.kazan2014.com) или обратиться к официальному оператору Съезда – Агентству «АБВ-экспо» ([www.abvexpo.ru](http://www.abvexpo.ru)).

Технический организатор Съезда – ООО «Агентство «АБВ-экспо»:  
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24/15 (НИИ канцерогенеза, 3-й этаж).  
Почтовый адрес: 115409, Москва, а/я № 8 (для отправки документов).

Тел.: +7 (495) 988-8992, моб.: +7 (962) 954-0119  
E-mail: [info@abvexpo.ru](mailto:info@abvexpo.ru)  
[www.abvexpo.ru](http://www.abvexpo.ru)

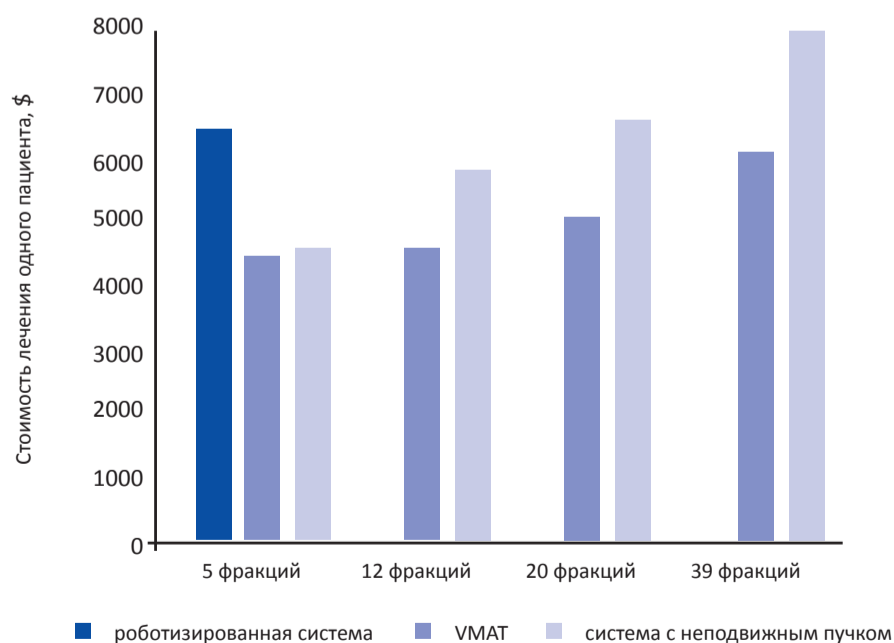
# Томотерапия, кибернож, VMAT: преимущества и точки приложения

Лучевая терапия с двумерным планированием лечения и свинцовыми пластинами, закрывающими здоровые органы, уходит в прошлое. Стереотаксическая радиотерапия (SRS), позволяющая получать поля самых разных конфигураций, становится стандартом лечения. Новые технологии SRS: томотерапия, кибернож, различные модификации систем объемной модулированной ротационной терапии VMAT используются и в лучевой терапии, и в радиохирургии опухолей разных локализаций. Три года назад швейцарский радиолог Марк Левивер спровоцировал дискуссию: а не являются ли все эти технологии просто дорогостоящими «гаджетами» для лучевого лечения? И если нет – какая из них обладает лучшими характеристиками? В конце концов М. Левивер пришел к выводу, что даже швейцарские клиники не могут себе позволить все три технологии и вынуждены выбирать, исходя из своего профиля и контингента больных.

## От трубок с радием – к роботам

На заре лучевой терапии техническое оснащение врачей было нехитрым: соли радия запаивались сначала в стеклянные, а потом – в золотые трубки. Их прикладывали к коже в надежде направить излучение на пораженный опухолью орган. Супруги Кюри отказались патентовать метод получения радия и в 1903 г. подарили образцы соединений этого элемента Институту им. Морозовых Императорского Московского университета (ныне – МНИОИ им. П.А. Герцена). Заведующий отделом лучевой терапии института Д.Ф. Решетило сетовал на отсутствие дозиметров, которые позволяли бы планировать лечение. Тем не менее в изданном в 1906 г. руководстве по лучевой терапии он писал: «Я пользовался большой (с неоперабельным раком матки) лучами Рентгена в течение 3 мес. Рентгенизация делалась через брюшные стенки с трех сторон: справа, слева и спереди. Трубки я брал твердые, но ни номера твердости, ни других подробностей как дозы, так и силы интенсивности лучей определять я не мог... Качество лучей определялось единственно просвечиванием собственной руки при посредстве экрана. Тем не менее терапевтический эффект получился весьма хороший».

То есть больше века назад основными вопросами онкорadiологии были планирование лечения и выбор подходящей технологии. К середине XX века практиковалось более сотни подходов к лучевой терапии опухолей. Сейчас разнообразие технологий сократилось.



Стоимость стереотаксической лучевой терапии у пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). По данным W. Sharieff et al. (Technol Cancer Res Treat, 2014).

В исследовании участвовали пациенты со средним возрастом 70 лет с ранними стадиями РПЖ (стадия ≤ T2a, индекс Глисона ≤ 6, уровень простатспецифического антигена ≤ 10 нг/мл)

По словам д.м.н., руководителя отделения протонной терапии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий Валерия Михайловича Виноградова, практически повсеместно применяется трехмерное планирование лучевого лечения, а медицинские ускорители оснащаются многолепестковыми коллиматорами – устройствами для получения пучков лучей. Их внедрение позволяет сделать облучение более конформным – соответствующим объему опухоли. Однородного воздействия на патологический очаг и блокировки



Технология VMAT – это версия IMRT, позволяющая облучать опухоль по дуге под углом 360°. Эта разновидность терапии позволяет выдавать необходимую дозу облучения за меньшее время. Часто применяется для лечения центральных опухолей. Некоторые виды VMAT применяются для стереотаксической радиохирургии головного мозга, стереотаксической абляционной лучевой терапии метастазов в печени.

«лишних» полей позволяет добиться модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT – intensive modulated radiation therapy). При движении лепестков коллиматора каждое поле распадается на сегменты различной конфигурации.

Их перемещение может осуществляться в различных вариантах: статическом, когда конфигурация данного поля меняется в перерыве между его облучением, и динамическом – при этом

лепестки меняют свои позиции во время облучения. Также возможно одновременное движение во время сеанса облучения головки аппарата и лепестков – секторная IMRT. Один из вариантов такого лечения, томотерапия, объединяет в себе сразу несколько подходов к лучевой терапии: IMRT и IGRT (лучевую терапию с контролем по изображению), адаптивную лучевую терапию. Аппарат томотерапии оснащен аппаратом компьютерной томографии (КТ), так как по снимкам можно следить за изменением размера опухоли и соответственно корректировать план лечения. Все три технологии: томотерапия, VMAT и кибернож работают «на основе» линейных ускорителей. VMAT достигает большей мощности за счет вращения излучателя на 360°, излучатель киберножа установлен на роботе-манипуляторе.

## Томотерапия: первый российский опыт

Первая в России система томотерапии несколько месяцев назад начала функционировать в ФНКЦ детской гематоло-

гии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева.

– Работать на этой системе просто, весь порядок действий нам напоминает управляющий компьютер, – говорит к.м.н., врач-радиолог, заведующий отделением лучевой терапии ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева Алексей Владимирович Нечеснюк. – Пациент укладывается на стол по лазерному центратору, затем мы получаем диагностическое изображение – снимки КТ. Потом, если нужно, мы проводим коррекцию положения пациента, и происходит собственно сеанс лучевой терапии. За несколько месяцев на системе томотерапии пролечились 11 пациентов с самыми разными типами опухолей: от назофарингеальной карциномы и рабдомиосаркомы малого таза до множественных метастазов в легкие при саркоме Юинга. Судя по первым впечатлениям, градиент дозы на границе опухоли и здоровой ткани высокий, работать удобно, а для большинства локализаций время сеанса по сравнению с альтернативными методами не увеличивается. Томотерапия подходит прежде всего для протяженных опухолей. Для большого с метастатической саркомой Юинга мы предпочли томотерапию VMAT – объемную модулированную ротационную терапию. Большой разницы между планами облучения на системе томотерапии и планами на VMAT нет. Больному с саркомой Юинга мы подводили 48 Гр за 15 фракций на метастазы. Томотерапия выигрывает по сочетанию доза–объем, но время облучения на этой системе составляет 29 мин, а на VMAT – 18 мин.

Мы выбрали последнюю методику из-за возникшего у пациента болевого синдрома.

По словам А.В. Нечеснюка, скоро курс томотерапии будут проходить гораздо больше больных, соответственно, дорогая техника будет работать почти круглые сутки. Однако опубликованные в марте 2014 г. данные мультицентрового проспективного исследования DEGRO-QUIRO trial все же говорят о том, что при использовании системы томотерапии и врачи-радиологи, и медицинские физики тратят больше времени на планирование курса и на лечение одного пациента, чем при использовании других современных технологий лучевого лечения. В среднем один пациент с опухолями головы и шеи занимает палату с системой томотерапии в течение 22 мин, тогда как на прохождении традиционной лучевой терапии на линейном ускорителе он тратит 13 мин. Правда, разница в продолжительности сеанса томотерапии с другими видами IMRT составляет всего 1 мин.

М. Skórská et al. предприняли попытку сравнить дозиметрические характеристики томотерапии и других видов IMRT у больных с опухолями мозга. Согласно опубликованному в марте 2014 г. в Physica Medica исследованию, томотерапия оказалась методом с наиболее конформным и однородным облучением опухоли, но меньшую дозу излучения на глаза получили пациенты, которым проводились другие виды IMRT, пучки лучей при этом были направлены некомпла-

## VMAT становится стандартом?

– Если я когда-нибудь окажусь в роли пациента с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), то из всех подходов к лучевой терапии я выберу объемную модулированную ротационную терапию – VMAT, – утверждает Luca Cozzi (Швейцария). – Пациенты с I стадией НМРЛ предпочитают выполняемую по технологии VMAT стереотаксическую абляционную лучевую терапию (SABR) проведению операции. Есть несколько исследований, например D.A. Palma, показывающих, что SABR может стать «золотым стандартом» и для лечения неоперабельных опухолей у пожилых пациентов с НМРЛ. В любом случае, если мне понадобится радиотерапия, я выберу объемную модулированную ротационную терапию, в частности RapidArc, потому что я вижу: мои пациенты легко переносят этот вид лечения. Там, где есть очереди в радиологические кабинеты, я рекомендую использовать VMAT – технология позволяет экономить время. И разумеется, чем меньше время облучения, тем меньше риски, связанные со смещением органа и поражением здоровых тканей во время сеанса. В перспективе применение этой технологии сможет если не полностью избавить многих пациентов от опухолей головного мозга, то сделать эти заболевания хроническими.

Исследований, сравнивающих VMAT с другими подходами, немного. В публикации 2009 г. М. Rao et al. есть данные

Окончание на стр. 9 ►



# Томотерапия, кибернож, VMAT: преимущества и точки приложения

◀ Окончание, начало на стр. 8

о том, что томотерапия обеспечивает на 2 % меньшее облучение здоровых тканей. А при использовании VMAT для лечения опухолей головы и шеи время облучения короче на 35 %. F. Alongi, L. Cozzi et al. сравнивали частоту осложнений после постоперационной лучевой терапии у больных РПЖ, прошедших лечение на системе VMAT (RapidArc) и 3D-конформную лучевую терапию (3D-CRT). Всем 84 больным проводилась лучевая терапия в режиме гипофракционирования. Сорок пять из них (медиана возраста 67 лет) получали как минимум 70 Гр по 2 Гр за фракцию на 3D-CRT. Остальные 39 (медиана возраста 69 лет) – те же 70 Гр по 2,5 Гр на аппарате VMAT. Мочеполовые осложнения II степени были зафиксированы у 16 % в группе 3D-CRT и у 10 % в группе VMAT. Средняя доза на мочевой пузырь была соответственно  $49,5 \pm 12,3$  Гр и  $37,2 \pm 5,2$  Гр, а дозы на прямую кишку различались еще сильнее.

## За чем следит кибернож?

Обычно на сеансах лучевой терапии, а уж тем более при выполнении радиохирургических операций пациент плотно зафиксирован на столе. Разработаны даже специальные «вакуумные упаковки» для больных, которые минимизируют их движения. Рука робота системы «кибернож» имеет шесть степеней свободы, и поэтому может следить за движениями пациента – причем не только дыхательными. Система в реальном времени отслеживает положение костных структур или специальных рентгеноконтрастных меток и в соответствии с этим прицеливается на патологический очаг. Поэтому пациент при прохождении сеанса лечения так плотно не фиксируется.

Вопреки распространенному мнению, кибернож используется не только для лечения опухолей головного мозга. По словам главного врача одной из клиник лучевой хирургии к.м.н. Алексея Витальевича Назаренко, среди его пациентов есть и больные РПЖ, раком матки, печени, носоглотки и еще двух десятков локализаций. Лучше всего регрессируют при использовании киберножа метастазы в печень, метастазы в головной мозг почти в 90 % стабилизируются.

T. Seisen et al. в опубликованном в мае 2013 г. исследовании пришли к выводу, что применение киберножа при РПЖ ограничивают всего 2 фактора: стоимость процедуры и предыдущее лечение. Разумеется, речь идет об отобранной группе больных с индексом Глисона не выше 7 и местно-распространенными опухолями. У таких больных после 5 фракций по 7,5 Гр показатель протатспецифического антигена снижался с 4,9–8,3 до 0,1–1,6 нг/мл и держался на этом уровне от 4 до 60 мес. Правда, согласно вышедшей в январе 2014 г. статье N.D. Macdougall et al., серьезных преимуществ киберножа над технологией VMAT по конформности облучения не найдено.

В.А. Jercezek-Fossa et al. проверили эффективность использования киберножа у 95 пациентов с разными локализациями рака (кроме РПЖ). Исследователи считают, что данный метод лучше «конкурентов» подходит для больных с олигометастазами, ведь кибернож обеспечивает долгосрочную стабилизацию заболевания. А небольшое число побочных эффектов и небольшое число процедур позволяют пациенту вести привычный образ жизни без долгого лечения в стационаре.

дозой. Каждая из современных технологий облучения, основанных на 3D-планировании, предполагает снижение риска переоблучения здоровых тканей.

Методика RapidArc также демонстрирует современные возможности лучевой терапии, позволяющие точно подводить дозу в заданный объем под визуальным контролем.

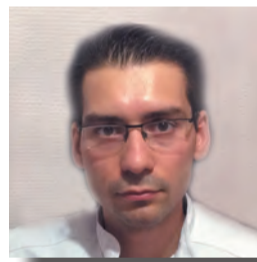


Лучевая терапия при РМЖ уменьшает частоту локальных рецидивов в 3–4 раза, увеличивает показатели общей 15-летней выживаемости на 20 % за счет сокращения гибели больных от прогрессирования заболевания.

Конформная лучевая терапия в оптимальной фазе дыхания (Respiratory gating) позволяет уменьшить лучевую нагрузку на критические органы (сердце и легкие) и, следовательно, снизить частоту и выраженность кардиальных повреждений или вообще избежать их. При лучевой терапии, синхронизированной с дыханием, у больных с левосторонней локализацией РМЖ лечение проводится на оптимальной фазе дыхательного цикла (на вдохе), что позволяет отдалить мишень – оставшуюся часть молочной железы – от сердца. Верификация положения пациентки во время сеанса радиотерапии проводится с помощью портальной визуализации (Portal Imaging) в мегавольтном излучении (MV).

К нам за помощью обращаются пациентки и с метастатическими проявлениями заболевания, которым также оказывается современная высокотехнологичная помощь. Для точного, прецизионного лучевого воздействия на проявления болезни в печени, головном мозге, легких, позвонках (с мягкотканым компонентом, сдавливающим спинной мозг), сосудистой оболочке глаза с успехом применяется система «кибернож». Эта роботизированная радиохирургическая установка разработана специально для неинвазивного удаления опухолей малого размера, для которых хирургическое лечение или обыкновенная лучевая терапия неприемлемы.

## Коллиматор как основа современного лечения



Петр Владиславович  
БУЛЫЧКИН

Врач-радиолог, радиологическое отделение ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН  
[pert\\_mma@mail.ru](mailto:pert_mma@mail.ru)

Сейчас на основании достижений в радиобиологии и новых технических решений – стереотаксической радиохирургии и радиотерапии – разрабатываются новые режимы фракционирования дозы, которые позволяют добиться лучших клинических результатов с сохранением высокого качества жизни пациентов. Я имею в виду режимы гипофракционирования, ультрагипофракционирования. Гипофракционирование позволяет провести радикальный курс лучевой терапии за меньшее число сеансов, что уменьшает время пребывания пациента в стационаре. Но кроме этого есть радиобиологические предпосылки улучшения клинических результатов и уменьшения частоты и тяжести развития острых и поздних лучевых повреждений. Технически добиться этого позволяет конформная лучевая терапия: 3D-CRT, IMRT, VMAT.

Сегодня VMAT – самая современная технология лучевой терапии. По некоторым дозиметрическим характеристикам она является альтернативой системы «кибернож», но помимо этого данная технология также позволяет облучать большие клинические объемы. Принцип действия и показания к использованию этих двух технологий серьезно различаются. Кибернож используется для радиохирургического лечения небольших опухолей, при РПЖ – часто в качестве радикального лечения у пациентов с низким и умеренным риском. В стандартах лечения сейчас его нет: в них включена только лучевая терапия в режиме классического фракционирования – 3D-CRT. Она позволяет подвести тумороцидные дозы радиации на опухоль с минимальным воздействием на окружающие ткани. Поэтому пациентам с РПЖ я могу рекомендовать этот подход.

Все современные методы лучевой терапии, в том числе 3D-CRT, VMAT, IMRT, предполагают использование многолепесткового коллиматора (МЛК). Он позволяет фигурировать поля облучения, тем самым увеличивая прецизионность, точность лучевой терапии. Поэтому основной предпосылкой проведения конформной терапии служит наличие в радиологическом отделении МЛК.

Материал подготовил  
Сергей Шевченко

## МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

Высказаться о современных радиологических технологиях мы попросили специалистов в области лучевой терапии рака молочной железы (РМЖ) и РПЖ. Большинство пациентов с этими злокачественными опухолями проходят курс лучевого лечения – как для предотвращения локального рецидива после операции, так и в качестве монотерапии – при РПЖ.

## Рак молочной железы. Не затронуть сердце и легкие



Оксана Петровна  
ТРОФИМОВА

К.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН  
[dr.trofimova@mail.ru](mailto:dr.trofimova@mail.ru)

Сегодня радиационные онкологи располагают широким арсеналом современных технологий – 3D-конформная лучевая терапия (3D-CRT), лучевая терапия с контролем по изображению (IGRT), лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), лучевая терапия с контролем по дыханию (Respiratory gating), объемно-модулированная лучевая терапия арками (ViMAT), разновидностью которой является RapidArc. При проведении лучевой терапии на всю оставшуюся после операции часть молочной железы эти методики обеспечивают полное покрытие лечебного объема запланированной

# Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов: как снизить риск

*Сердечная недостаточность как следствие лечения рака долгое время ассоциировалась исключительно с кардиотоксичностью антрациклинов. По мере того как в лечебный арсенал поступали новые противоопухолевые лекарственные средства, проблема стала встречаться чаще. Корреспондент ОС София Хакимова подготовила обзор классических препаратов, применяемых для противоопухолевой терапии, обладающих наиболее выраженным отрицательным влиянием на сердечную деятельность пациентов. Также мы напоминаем несколько правил, которые позволяют снизить вероятность осложнений.*

## Антрациклины

Отцом онкологической кардиологии следует считать Дэниэла фон Хоффа (D.D. von Hoff). В середине 70-х годов прошлого века он и его коллеги были первыми, кто связал сердечную недостаточность у пациентов с приемом антрациклинов.

Классической работой того периода считается исследование Д. фон Хоффа, определяющее факторы риска доксорубин-индуцированной сердечной недостаточности. Тогда ретроспективно были проанализированы 4018 случаев терапии доксорубицином, частота кардиальных осложнений составила 2,2 % (88 эпизодов). Д. фон Хофф и его коллеги пришли к выводу, что риск развития сердечной недостаточности напрямую зависит от кумулятивного эффекта доксорубицина: чем общая доза больше, тем риск выше. К тому же вероятность сердечных осложнений нарастала по мере увеличения возраста пациентов.

Тогда исследователи советовали клиницистам тщательно оценивать перспективы пациента и по возможности выбирать «менее токсичные» аналоги доксорубицина. Чуть позже, однако, выяснили, что кардиотоксичность – свойство всех антрациклинов.

Считается, что основная роль в развитии кардиологических осложнений принадлежит апоптозу кардиомиоцитов: антрациклины формируют комплексы соединения с ионами железа, запуская избыточную продукцию свободных радикалов и перекисное окисление мембранных липидов. Есть мнение, что они также связываются с кардиолипином, что приводит к нарушению целостности клеточных мембран и транспорта ионов.

К основным факторам риска развития кардиотоксичности сегодня относят предшествовавшее облучение средостения, возраст (старше 70 и моложе 15 лет), сопутствующую патологию со стороны сердца, артериальную гипертензию, женский пол.

Антрациклиновую кардиотоксичность делят на три клинических варианта в зависимости от сроков возникновения. Острое повреждение сердечной мышцы регистрируется, как правило, в первые сутки-двое после введения препарата. Подострая кардиомиопатия развивается в течение 6–8 мес после завершения терапии антрациклинами, основные ее проявления сходны с таковыми при остром повреждении миокарда: регистрируют нарушения сердечного ритма, неспецифические изменения сегмента ST и зубца T на электрокардиограмме (ЭКГ), бес-

симптомное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), острый мио- или миоперикардит, транзиторную сердечную недостаточность, а также внезапную сердечную смерть или инфаркт миокарда. Отсроченную дилатационную кардиомиопатию относят к основным осложнениям терапии антрациклиновыми антибиотиками.

Сейчас уже известно, что риск развития дилатационной кардиомиопатии зависит от кумулятивной дозы препарата, полученной больным, и от метода его введения. В среднем дилатационная кардиомиопатия развивается у 3–4 % больных, получавших доксорубин. А.И. Семенова, врач отделения биотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в своей статье «Кардио- и нейротоксич-



*В середине 70-х годов прошлого века Дэниэл фон Хофф и его коллеги впервые связали сердечную недостаточность у пациентов с приемом антрациклинов. Они ретроспективно проанализировали 4018 случаев терапии доксорубицином, частота кардиальных осложнений составила 2,2 % (88 эпизодов). Д. фон Хофф и его коллеги пришли к выводу, что риск развития сердечной недостаточности напрямую зависит от кумулятивного эффекта доксорубицина: чем общая доза больше, тем риск выше. К тому же вероятность сердечных осложнений нарастала по мере увеличения возраста пациентов.*

ность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение)» [Практ онкол 2009;10(3):168–76] приводит данные, что при общей дозе препарата, равной 300 мг/м<sup>2</sup>, сердечная недостаточность регистрируется у 1–2 % больных, 400 мг/м<sup>2</sup> – у 3–5 %, 450 мг/м<sup>2</sup> – у 5–8 %, 500 мг/м<sup>2</sup> и более – у 6–20 % больных. Безопасной считают дозу, равную 450–500 мг/м<sup>2</sup>. Кумулятивная доза эпирубицина, достижение которой сопровождается 5 % риском развития дилатационной кардиомиопатии, составляет 935 мг/м<sup>2</sup>.

## Таксаны

К типичным проявлениям кардиотоксичности паклитаксела относят различные нарушения сердечного ритма и проводимости. Наиболее часто (примерно треть всех случаев) регистрируются обратимая брадикардия, реже – угрожающие жизни предсердные или желудочковые аритмии или нарушения проводимости, ишемия и инфаркт миокарда. Эти явления могут возникать как непосредственно во время введения препарата, так и в течение последующих 2 нед. Обычно они развиваются на фоне второй и последующих инфузий

паклитаксела. В отличие от антрациклинов, максимально допустимая кумулятивная доза для таксанов не установлена.

Паклитаксел обладает способностью потенцировать кардиотоксичность. В 2003 г. Л. Биганцоли (L. Biganzoli) и соавт. в ряде исследований показали, что небольшие кумулятивные дозы доксорубицина (180–200 мг/м<sup>2</sup>) в сочетании с паклитакселом достоверно снижают ФВЛЖ. Последующие исследования выявили значительное уменьшение кардиотоксичности при соблюдении четырехчасового или суточного интервала между инфузиями доксорубицина и паклитаксела. Предполагают, что паклитаксел снижает почечную экскрецию и увеличивает период циркуляции доксорубицина в плазме. Помимо этого, Е. Сальваторелли (E. Salvatorelli) и соавт. показали, что и паклитаксел, и доцетаксел *in vitro* стимулируют в кардиомиоцитах образование токсичного метаболита доксорубицина – доксорубинола.

Доцетаксел, напротив, не обладает клинически значимой кардиотоксичностью. Исключительно редко отмечают нарушения сердечного ритма

и проводимости, транзиторные эпизоды ишемии миокарда.

Однако ряд исследований продемонстрировали потенцирующий эффект доцетаксела при назначении его в сочетании с доксорубицином. Так, у больных раком молочной железы III стадии, получивших периоперационно до 8 циклов химиотерапии комбинацией доксорубин + доцетаксел (кумулятивная доза доксорубицина менее 400 мг/м<sup>2</sup>), частота развития сердечной недостаточности составила 10,5 %.

## Фторпиримидины

Типичное проявление кардиотоксичности 5-фторурацила (5-ФУ) в виде развития ишемии миокарда было впервые описано в 1975 г. Р. Дентом и И. МакКолом (R. G. Dent, I. McColl). Наиболее обоснованной причиной они считают спазм коронарных сосудов. В то же время предполагают развитие воспалительных изменений миокарда.

П. Тсибириби (P. Tsigiribi) и соавт. в период с 1995 по 2000 г. обследовали 1350 пациентов, которые получили 5-ФУ. Ни у кого из этих больных

не было заболеваний сердечно-сосудистой системы, однако у 16 (1,2 %) все же отмечались явления кардиотоксичности. В основном это были кардиалгии с изменениями на ЭКГ.

«Бессимптомные ЭКГ-признаки ишемии миокарда регистрируются у 60–65 % больных, при этом уровень креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы остается нормальным, – пишет А.И. Семенова. – В большинстве случаев симптомы ишемии миокарда разрешаются после прекращения терапии 5-ФУ и/или назначения нитратов и блокаторов кальциевых каналов. Мнения исследователей о возможности возобновления терапии 5-ФУ остаются противоречивыми. Следует принимать во внимание выраженность кардиальных осложнений, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. В целом продолжение лечения 5-ФУ допустимо при условии тщательного мониторинга сердечной деятельности и непрерывного приема нитратов и блокаторов кальциевых каналов».

Факторы риска – сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы, предшествовавшее облучение грудной клетки, прием других кардиотоксичных агентов.

Капецитабин – метаболический предшественник 5-ФУ для перорального применения. В целом его кардиотоксическое действие очень сходно с эффектом 5-ФУ. Клинические симптомы ишемии миокарда, как правило, возникают в течение первых 4 сут приема капецитабина.

## Алкилирующие агенты

Циклофосфамид в стандартных дозах практически никогда не вызывает осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако он способен потенцировать кардиотоксичность доксорубицина. Тем не менее почти у четверти больных, получающих высокие дозы циклофосфамида, наблюдаются те или иные проявления кардиотоксичности препарата.

Классическим осложнением высокодозной химиотерапии является развитие острого миокардита. Достаточно часто у больных отмечаются признаки острой или подострой, как правило, обратимой, сердечной недостаточности, бессимптомное транзиторное снижение ФВЛЖ, снижение амплитуды комплекса QRS, неспецифические изменения зубца T, тахикардии.

Что касается цисплатина, то к его эффектам относят синусовую брадикардию, изменения волн ST-T, блокаду левой ножки пучка Гиса, эпизоды стенокардии, редко инфаркт миокарда. «Помимо этого, в спектре токсичности цисплатина присутствует отсроченная артериальная гипертензия. Риск ее развития обязательно следует учитывать у излеченных больных, получавших цисплатинсодержащие режимы» – заключает А.И. Семенова.

Материал подготовила  
София Хакимова

# Таргетная терапия: сердце-мишень

Огромное количество людей победили рак, но теперь, после проведения лечения, имеют проблемы с сердцем. Однако если кардиотоксичность выявить в первые 2 мес после начала химиотерапии и вовремя начать ее лечить, – она обратима. О том, как в современном мире онкология и кардиология идут рука об руку, рассказал заведующий отделением терапии и функциональной диагностики МГОБ № 62, врач-кардиолог Эдуард Александрович Антух.



## Эдуард Александрович АНТУХ

К.м.н., врач-кардиолог высшей категории, заслуженный врач РФ, зав. отделением терапии и функциональной диагностики Московской городской онкологической больницы № 62

[eduard@antukh.com](mailto:eduard@antukh.com)

### Проблемы новой онкологии

Кардиотоксичность – это термин, который включает в себя различные нежелательные воздействия препаратов для лечения опухолей на сердечно-сосудистую систему. Еще в 1970-х годах появилось описание случаев сердечной недостаточности, связанной с приемом антрациклинов (см. материал на стр. 10).

За минувшие полвека онкология сделала большой шаг вперед. Появились принципиально новые средства для лечения опухолей. Речь идет о таргетных препаратах. Они тормозят развитие опухоли, но в ряде случаев вызывают тяжелые кардиологические побочные эффекты, которые мешают проведению жизнеподдерживающей терапии.

В свою очередь, успехи кардиологии привели к тому, что от заболеваний сердца не умирают те, кто умирал еще 20 лет назад. Население стареет, а онкологические заболевания наиболее характерны для лиц пожилого возраста. То есть на момент начала лечения многие больные уже имеют патологию сердца, на которую наслаивается кардиотоксичность противоопухолевой терапии.

К сожалению, онкологи зачастую не вникают в эти проблемы. Врачи-кардиологи, в свою очередь, таких пациентов видят редко. Они полагают, что их не очень много и у них небольшая ожидаемая продолжительность жизни. Проблему почти не пытаются изучать, не проводятся больших исследований. Важность оценки и лечения кардиотоксических побочных эффектов очевидна только в онкологическом учреждении.

Совсем недавно к этому вопросу обратилось мировое медицинское сообщество. Например, в 2009 г. было создано Международное общество кардиоонкологии – ICOS (International Cardioncology Society). Это говорит о том, что тема становится актуальной. Но до сих пор, к сожалению, недостаточно изученной.

### Как предупредить

На фоне противоопухолевой терапии могут развиваться практически все острые и хронические заболевания сердечно-сосудистой системы. И если антрациклиновая сердечная недостаточность хорошо известна, то способность химиотерапевтических и таргетных препаратов вызывать аритмии,

нарушения проводимости, брадикардию, ишемию, инфаркт миокарда, миокардиты и перикардиты иногда вызывает удивление.

К сожалению, патологию сердца у таких пациентов не всегда легко выявить. Сердечная недостаточность не сразу проявляет себя клинически. К тому же нужно понять, отчего у больного, допустим, одышка – поражение сердца или метастазы в легкие? Слабость, отеки – для всего этого много причин. Только инструментальные и лабораторные методы позволяют понять, что повреждение сердца уже наступило.

Конечно, выделены определенные группы риска. Сюда относят пациентов, которые имеют сердечно-сосудистую патологию – ишемическую болезнь сердца (ИБС), гипертонию. Это и пожилые люди (старше 65 лет), и люди, получавшие облучение области сердца и грудной клетки или леченные антрациклинами – здесь свое кардиотоксическое воздействие.

Огромное количество больных приходят с уже нездоровым сердцем. Мы провели небольшое исследование, чтобы выявить распространенность сопутствующей патологии и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с раком почки. Всего было 60 наблюдений, средний возраст больных составил 58 лет, мужчин было 64 %, женщин – 36 %. Выяснилось, что почти 85 % наших пациентов с раком почки – гипертоники, каждый пятый имеет ИБС, каждый десятый – сахарный диабет, у 75 % выявлены различные нарушения липидного обмена, которые предрасполагают к болезням сердца.

### Сердце-мишень

Есть несколько объяснений влияния таргетной терапии на сердце. Например, считается, что ангиогенез миокарда и развитие коллатералей зависят от ингибируемых таргетными препаратами сигнальных путей. К тому же они действуют на фактор роста эндотелия сосудов, который играет ключевую роль в кардиопротекции, улучшает восстановление клеток сердца после повреждения. Нужно учитывать и активную роль каспазами апоптоз митохондрий с прямым повреждением кардиомиоцитов (бевацизумаб) и повышение образования окиси азота в эндотелии.

Рандомизированные клинические испытания новых препаратов всегда ограничены определенным набором больных. Пациентов с тяжелой патологией сердца, пожилых, как правило, на этапе регистрации препарата в такие исследования не включают. Но в жизни все наоборот. По мере накопления опыта клинического применения меняются представления о частоте и типе побочных эффектов.

Мы изучили побочные эффекты ингибиторов тирозинкиназ у 40 больных раком почки. Из них 24 человека получали нексавар (сорафениб), 18 – сутент (сунитиниб) и 6 – вотриент (пазопаниб), у нескольких больных применялись разные препараты. И мы наблюдали явления, которые считались нехарактерными по данным регистрационных исследований. Например, сердечно-сосудистые расстройства (без учета

гипертензии) мы отмечали у 2 из 6 больных на фоне приема пазопаниба, нередко и при приеме нексаваара, хотя они указаны как частые только при лечении сутентом.

Почти у половины пациентов мы наблюдали изменения кожи, желудочно-кишечные расстройства (45 %), почти у 44 % пациентов развилась артериальная гипертония – у тех, кто изначально гипертониками не были. Артериальная гипертония развивалась в сроки от 2-го дня терапии до 3 мес. То есть пациент начинает принимать, допустим, нексавар, сутент – и с этого дня он гипертоник. Кардиологи этого, как правило, не знают, а ведь очень важно правильно скорректировать такую гипертонию. Как избыточная, так и недостаточная гипотензивная терапия может привести к тяжелым осложнениям.

Побочные эффекты в нашем исследовании были причиной снижения дозы или перерывов в лечении у 17 % больных и отмены препаратов у 17–21 % больных. Иными словами, они помешали проведению жизнеподдерживающей терапии. К слову, сами препараты по этому показателю существенно не различались.

Конечно, 40 наблюдений недостаточно для оценки значимости различий. Но эти данные иллюстрируют важность профилактики, диагностики и своевременного лечения побочных эффектов таргетной терапии.

### Современная диагностика

Очень важно, что при правильной и своевременной диагностике, современном лечении кардиологических осложнений можно добиться их полного устранения и продолжить успешную терапию рака. Эффективная противоопухолевая терапия продлевает жизнь на годы. Конечно, этого не было бы, если бы лечение было прервано из-за кардиотоксичности.

Итальянец Карло Чиполла (Carlo Cipolla) из European Institute of Oncology (Милан) выяснил, что если кардиотоксичность выявить в первые 2 мес после начала химиотерапии и вовремя начать ее лечить, – она обратима. Если прошло меньше 6 мес – частично обратима. И уже после полугода полностью устранить ее невозможно.

Еще совсем недавно говорили, что кардиотоксичность – это сердечная недостаточность со снижением фракции выброса левого желудочка. Но это определение отстало от жизни. Когда снижается фракция выброса левого желудочка, процесс зашел уже далеко.

Сейчас пытаются определить различные маркеры повреждения миокарда и сердечной недостаточности. Мы обязательно определяем уровень натрийуретического пептида В-типа в крови. Основным стимулом к его секреции является повышение напряжения миокарда при увеличении давления в левом желудочке. Этот показатель позволяет выявлять сердечную недостаточность на ранней стадии, а также контролировать эффективность терапии. Мы измеряем также уровень белка тропонина I, который появляется в крови при лекарственном повреждении сердечной мышцы, а не только при инфаркте миокарда, как полагают многие врачи. Повышение уровня тропонина I имеет и большое прогностическое значение.

### Онколог должен знать

Еще одна недооцененная и крайне важная проблема на границе онкологии и кардио-

логии – тромбоэмболические осложнения. Любая злокачественная опухоль повышает риск тромбообразования в 4–6 раз, химиотерапия – еще в 6 раз. Ни один онколог не должен забывать этого никогда. Очень трагична ситуация, когда после радикальной сложной операции и избавления больного от опухоли через дни или недели развивается смертельная тромбоэмболия легочной артерии, которую при правильной профилактике можно было бы предотвратить.

В последние годы получены научные доказательства того, что после оперативного вмешательства по поводу злокачественных опухолей профилактика тромбозов низкомолекулярными гепаринами должна продолжаться не менее 28 дней. Это положение вошло в международные и российские рекомендации по профилактике венозных тромбоэмболий. К сожалению, эти рекомендации практически не выполняются, нет никакой преемственности между стационаром и амбулаторными учреждениями. Нужно сделать так, чтобы больной и после выписки из стационара имел возможность получать клексан (эноксапарин) или фрагмин (дальтепарин). Эти средства включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, их можно получить бесплатно. К тому же форма выпуска этих гепаринов (готовая лекарственная форма в шприце) позволяет больным самостоятельно делать инъекции. Этот вопрос нужно решать на государственном уровне.

### Содружество специалистов

Онкология движется вперед. Сейчас мы говорим о терапии, которой 5–10 лет назад еще не было. Буквально каждый год появляются новые таргетные препараты. Препаратов и пациентов будет все больше и больше, и все чаще даже обычные кардиолог и терапевт будут сталкиваться с этой проблемой. Обязательно нужно информировать кардиологов и терапевтов о кардиотоксичности новых противоопухолевых препаратов и тактике ее лечения. Пока такие пациенты могут получить помощь только в специализированном онкологическом учреждении.

Идеальный вариант – содружество специалистов. Нужна организованная система. Допустим, если онколог назначает таргетные препараты, то больного обязательно консультирует терапевт или кардиолог. Кардиолог соберет анамнез, проведет электрокардиографию, эхокардиографию, определит уровень натрийуретического пептида, глюкозы, липидов, показатели коагулограммы; по показаниям проведет более сложное обследование. И подберет оптимальную терапию.

Важно обучение самих пациентов для своевременного обращения за медицинской помощью и коррекции терапии рака и сопутствующих заболеваний. В процессе таргетной терапии необходим ежедневный контроль артериального давления и пульса с регистрацией в дневнике.

Нужно помнить, что при современных подходах к профилактике, диагностике и лечению побочных эффектов таргетных препаратов удается и успешно проводить противоопухолевую терапию, и поддерживать приемлемое качество жизни пациентов.

Материал подготовила  
София Хакимова

# Персонализация лечения колоректального рака: блокада VEGF или EGFR

Исследования показывают, что на различных этапах лечения у одних больных колоректальным раком (КРР) эффективнее таргетные препараты, блокирующие фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), у других – воздействующие на эпидермальный фактор роста (EGFR). О том, как подобрать подходящий для пациента режим терапии, рассуждают эксперты газеты ОС.

## Четыре года терапии метастатического КРР

На конференции «Мультидисциплинарные подходы в онкологии» к.м.н., врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН Михаил Юрьевич Федянин представил клинический случай: за время лечения больной получал несколько режимов химиотерапии (ХТ) в сочетании и с анти-EGFR, и с анти-VEGF-препаратами.

В 2010 г. в РОНЦ обратился мужчина 47 лет, страдающий раком сигмовидной кишки с диким типом KRAS (первичная опухоль была удалена) с нерезектабельными метастазами в печени (T4N1M1), без сопутствующих патологий. Учитывая хорошее общее состояние больного, несмотря на потенциальный риск значимой токсичности, для его лечения был выбран агрессивный режим FOLFOXIRI с анти-EGFR-препаратом панитумумабом, обеспечивающий высокую частоту достижения объективного ответа и длительное время до прогрессирования. И выбор агрессивной терапии оказался оправданным. Несмотря на то что метастазы в печень исходно оценивались как нерезектабельные, через 9 курсов ХТ хирурги смогли провести R0 правостороннюю гемигепатэктомию и резекцию левой доли печени. Польза от адьювантной ХТ после метастазэктомии до сих пор подвергается сомнению, особенно это касается продолжения анти-EGFR-терапии, поэтому пациента оставили под динамическим наблюдением. Но через 9 мес были обнаружены 2 метастаза размером до 3 см в печени. Когда через полгода после их радиочастотной абляции, в октябре 2011 г., возникли 2 новых метастаза, хирурги выполнили резекцию левой доли печени. Назначенная терапия по схеме FOLFOX не была закончена из-за острого гепатита В. Через полгода динамического наблюдения замечены 3 метастаза в печени. В сентябре 2012 г. 2 из них подвергнуты абляции, 1 удален. Химиотерапевты решились на реиндукцию анти-EGFR-препарата (панитумумаба) с комбинацией FOLFIRI. За 12 курсов был достигнут полный ответ, но рецидив снова возник через полгода. Пациент всегда отвечал на терапию иринотеканом, поэтому схему решено было не менять, в отличие от таргетного препарата. Теперь вместо панитумумаба больной получал ингибитор ангиогенеза бевацизумаб. За 12 курсов достигнут полный ответ. На апрель 2014 г. пациент находился на поддерживающей терапии капецитабином и бевацизумабом. Этот случай наглядно показывает необходимость внимательного анализа многих факторов при назначении лечения.

## Мишени внешние и внутренние

– До 2013 г. я не очень задумывался, когда назначал лечение при КРР, – признается профессор кафедры онкологии универси-

тета Пизы Фотиос Лоупакис, – потому что только один режим я считал оптимальным: схему XELOX (капецитабин + оксалиплатин) и блокатор VEGF – бевацизумаб. Почему он мне импонировал? Мы давно используем XELOX в адьювантном режиме, а значит, легко можем представить, какую токсичность покажет этот режим. Но пришло время отказаться от простых решений: пора взглянуть в портрет пациента, в мутационный профиль опухоли. Стоит задуматься и о том, как эти мутации определены, о состоянии пациента: способен ли он вынести агрессивную комбинированную ХТ? Мы должны понимать, какие цели ставим: быстрый объективный ответ или стабилизация роста опухоли.



## Аспирин от рецидивов

Два года назад онкологи заговорили о мутациях в гене фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) (Liao et al., 2012). Она встречается довольно часто – у 15–17 % больных КРР. Нормальная клетка, если «отключить» у нее факторы роста, перестает делиться, опухолевая же клетка, в частности за счет мутации в этом гене, сохраняет полную жизнеспособность. В США на протяжении 20 лет следят за огромной когортой больных КРР. И оказалось, что среди носителей этой мутации, систематически употребляющих аспирин для профилактики инфаркта миокарда, смертность от рака сократилась почти до нуля. Тогда как у людей с диким типом гена аспирин никакого влияния на смертность не оказывал.

Примерно у половины больных могут быть эффективны таргетные анти-EGFR-препараты, но их назначение может навредить другой половине пациентов. Причем ответ на такую терапию зависит не от мутационного статуса в гене рецептора-мишени – EGFR, а от того, мутировали ли гены семейства RAS и некоторые другие. Таргетные препараты работают у больных с диким типом этих генов. Сам же EGFR-статус опухоли у пациентов с КРР для назначения таргетной терапии определять не обязательно. Откуда такая разница в подходах между анти-EGFR-терапией при немелкоклеточном раке легкого и КРР?

Дело в том, что при КРР используются не ингибиторы тирозинкиназы, работающие внутри клетки, а моноклональные антитела, блокирующие находящийся на ее поверхности домен эпидермального фактора роста. Такая внешняя блокировка эффективна только при диком типе генов семейства RAS, потому что в случае их мутации сигнальный каскад EGFR может включиться на более низких «ступенях» уже без участия эпидермального фактора роста.

## Моноклональные парадоксы

И все же мутации генов семейства RAS не могут полностью объяснить парадокс

с действием антител на EGFR. Сразу после создания анти-EGFR моноклональных антител полагали, что их эффективность будет зависеть от экспрессии гена-мишени так же, как у другого моноклонального антитела – герцептина. Но никакой корреляции эффективности со статусом рецептора выявлено не было. Производители анти-EGFR-препаратов даже провели дополнительные исследования, когда выяснили, что пациенты с наличием и отсутствием экспрессии EGFR на опухолевых клетках отвечают на терапию одинаково. Поэтому д.м.н., проф., руководитель лаборатории молекулярной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Евгений Наумович Имянитов считает как минимум бессмысленным оценивать экспрессию EGFR при иммуногистохимическом исследовании для планирования терапии больных КРР. По его словам, дело не в том, что антитела действуют без мишени, – скорее, существующие методы исследования не позволяют оценить содержание в исследуемой ткани всех изоформ рецептора.

тов с мутантным геном в зависимости от метода варьировало между 45 и 70. Молекулы – тоже сложный объект. При исследовании органов и тканей мы не можем опираться только на компьютерную томографию, ультразвуковое исследование или колоноскопию; так и в случае с мутационным статусом – методы его детекции должны дублировать друг друга. Перед назначением пациенту терапии мы обязательно проводим определение мутаций двумя параллельными способами. Если результаты не согласуются – мы их перепроверяем, привлекаем другие методы. Но цель оправдывает средства – назначение моноклональных антител пациентам с мутантными генами RAS не только не помогает, но и вредит – сокращает выживаемость. Кроме того, «слепое» назначение препаратов ведет и к большим неоправданным расходам.

Однако даже в отобранной популяции больных в ряде исследований отмечались неожиданные результаты. Так, в опубликованном в 2013 г. исследовании New EPOC добавление цетуксимаба к адьювантной и неоадьювантной ХТ у больных с резектабельными метастазами в печень и диким типом KRAS привело к увеличению частоты объективного ответа, но достоверно снизило выживаемость без прогрессирования. Набор пациентов в исследование был прекращен, однако до настоящего времени нет однозначных объяснений его результатов – почему терапия привела к ухудшению выживаемости больных, которые, по опыту лечения метастатической болезни, должны были бы от нее выигрывать. Сейчас бурно обсуждаются экспертами и результаты другого крупного исследования больных с метастатическим КРР – FIRE-3. С одной стороны, цетуксимаб незначительно увеличил частоту объективного ответа у пациентов с потенциально резектабельными метастазами и диким типом KRAS (больные из контрольной группы получали тот же режим ХТ – FOLFIRI и ингибитор ангиогенеза бевацизумаб). А с другой стороны, серьезно увеличилась медиана выживаемости – почти до 29 мес в группе с цетуксимабом против 25 мес в группе с бевацизумабом. Серьезно расходятся в оценках эффективности другого анти-EGFR-препарата панитумумаба и исследования PRIME III фазы и PEAK II фазы. Результаты первого говорят о медиане выживаемости 26 мес, а второго – аж 41 мес при идентичных режимах ХТ.

– Проверочные исследования должны показать нам эффективность и показания к назначению анти-EGFR-препаратов. Окончательные рекомендации по лечению пациентов с диким типом генов RAS мы ждем от ASCO 2014, – рассказывает д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ Елена Владимировна Артамонова. – Некоторые эксперты считают, что цетуксимаб может менять биологию опухоли, ведь кривые выживаемости в исследовании FIRE-3 расходятся через 2 года, когда больные уже давно закончили получать цетуксимаб и получают уже

Окончание на стр. 13 ►

# Персонализация лечения колоректального рака: блокада VEGF или EGFR

◀ Окончание, начало на стр. 12

3-ю линию ХТ. Больным с метастатическим КРР обязательно нужно проводить дополнительные исследования на редкие мутации RAS, так как это помогает

отсеять тех пациентов, которым анти-EGFR-терапия может навредить. А больным с резектабельными метастазами я бы рекомендовала назначить курс периоперационной терапии без цетуксимаба.

## МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

### Интенсивная терапия вне зависимости от стадии



#### Фолкер ХАЙНЕМАНН

(Volker Heinemann)

Профессор, директор Онкологического центра в Мюнхене (Германия), MD, PhD  
[volker.heinemann@med.uni-muenchen.de](mailto:volker.heinemann@med.uni-muenchen.de)

Согласно рекомендациям ESMO мы делим пациентов с метастатическим КРР на 4 группы. В группе 0 метастазы операбельны исходно, поэтому ХТ им не нужна. Группы 1 и 2, в которые входят пациенты соответственно с потенциально резектабельными метастазами и с нерезектабельными метастазами и агрессивным течением болезни, должны получать интенсивную ХТ. А вот группа 3, к которой относятся 60–70% наших пациентов с нерезектабельными метастазами и менее быстрым ростом опухоли, якобы требует только поддерживающей терапии, уже начиная с 1-й линии.

Я придерживаюсь другого мнения, во-первых, потому что меньше половины наших больных доживают до 3-й линии ХТ. А во-вторых, терапия в 1-й линии – самая эффективная: она превосходит ХТ 2-й линии и по частоте объективного ответа (38–64% против 10–35%), и по времени до прогрессирования (10 мес против

сильная терапия предпочтительнее. Медиана выживаемости больных, получавших только 5-фторурацил в 1-й линии лечения и затем перешедших на FOLFIRI или FOLFOX, составляет всего 13,9 мес в исследовании FOCUS, тогда как для пациентов, изначально получавших интенсивную терапию FOLFIRI с цетуксимабом, этот показатель превысил 33 мес, согласно исследованию FIRE-3. То есть у интенсивной терапии больше шансов обеспечить «глубокий» ответ на терапию, а от него уже зависит продолжительность жизни. Потому что пациент, у которого размер опухоли и число метастазов сократились в 3 раза, начинает прогрессировать с другой точки по сравнению с больным, у которого 1-я линия обеспечила сокращение размера опухоли всего на треть. На материалах исследования CRYSTAL можно проследить корреляцию между степенью ответа на ХТ и продолжительностью жизни после начала прогрессирования. То же самое мы собираемся проделать с материалами исследования FIRE-3 – проанализировать истории болезни пациентов и проверить, есть ли корреляция между степенью ответа на ХТ и продолжительностью жизни после прогрессии. Но, как мне кажется, RECIST – критерий оценки ответа солидных опухолей – не совсем подходящий инструмент для прогнозирования общей выживаемости.

Что касается расхождения в медианах выживаемости при режиме с анти-EGFR-терапией в исследованиях FIRE-3 и PEAK – стоит обратить внимание, что для отбора пациентов по мутационному статусу использовались разные технологии. Причем во втором случае метод был более совершенным. В исследовании OPUS отбор пациентов в группу с анти-EGFR-препаратом происходил еще более тщатель-

и при анти-VEGF-терапии медиана выживаемости этих больных лишь немного превышает 1 год. Мутации BRAF находят примерно у 10% больных, поэтому требуются новые исследования по подбору для них оптимальных схем ХТ. То же самое могу сказать и о носителях мутации PI3K. В популяции больных КРР их насчитывается примерно 7% – медиана выживаемости при анти-EGFR- и анти-VEGF-режимах у них тоже примерно одинаковая, но уже сравнима с показателями неселектированной группы, получавшей бевацизумаб, – 24–25 мес. Все исследования, касающиеся схем ХТ при обнаружении этой мутации, были ретроспективными и содержали малый

объем данных, поэтому пока мы ждем более крупного проспективного исследования.

Пока же мы должны обращать больше внимания на редкие мутации, отбирать пациентов в группу анти-EGFR-терапии по дикому типу генов семейства RAS, всем остальным показана анти-VEGF-терапия. Но вне зависимости от распространенности опухоли при метастатическом КРР и нерезектабельных метастазах должна использоваться комбинированная ХТ с использованием таргетных препаратов. Единственное, что должно ограничивать ее применение, – состояние пациента, его коморбидность.

### Пять препаратов в 1-й линии



#### Фотиос ЛОУПАКИС

(Fotios Loupakis)

Профессор кафедры онкологии Университета Пизы (Италия), MD, PhD  
[fotiosloupakis@gmail.com](mailto:fotiosloupakis@gmail.com)

Когда ко мне приходит новый пациент с метастатическим КРР, я задаю себе три вопроса. В каком возрасте этот пациент, имеет ли сопутствующую патологию, каково «поведение» опухоли – будет ли она бурно прогрессировать, необходим ли быстрый и глубокий ответ на терапию у этого больного или мне нужно максимально отсрочить время до прогрессирования? И четвертый вопрос, который становится сейчас все актуальнее: насколько полна и достоверна информация о мутационном профиле опухоли пациента?

Миф о том, что пожилые пациенты с КРР способны вынести только щадящую монотерапию, господствовал до 2013 г. В январе прошлого года профессор Дэвид Каннингем (David Cunningham) на симпозиуме ASCO, посвященном опухолям желудочно-кишечного тракта, представил результаты исследования AVEX, в которое были включены только пациенты старше 70 лет (медиана 76 лет). Причем их состояние было таково, что им не рекомендована была терапия иринотеканом и препаратами платины. Оказалось, что такие пожилые пациенты неплохо переносят режим «бевацизумаб + капецитабин», и это лечение увеличивает время до прогрессирования до 9 мес по сравнению с 5 мес при монотерапии капецитабином. И теперь это и мой выбор для пожилых коморбидных больных.

Мы же с коллегами решили сконцентрироваться на изучении режимов, которые можно использовать у более сохраненных пациентов, и провели исследование TRIBE, в которое включили более 500 пациентов от 18 до 75 лет с метастатическим КРР – гистологически доказанной аденокарциномой. Все пациенты моложе 70 лет имели

ECOG 0. Они не были отобраны по мутационному статусу и все получали бевацизумаб: контрольная группа – с комбинацией FOLFIRI, экспериментальная – с FOLFOXIRI. В группе с комбинированной схемой ХТ (включавшей и оксалиплатин, и иринотекан) удалось добиться одной из самых высоких за всю историю лечения метастатического КРР частоты объективного ответа среди неотобранной группы больных – 65% (53% – в контрольной группе). Медиана времени до прогрессирования составила 12,2 и 9,7 мес для экспериментальной и контрольной групп соответственно. Значимого увеличения побочных эффектов, кроме нейтропении, мы не наблюдали. То есть ответы на второй и третий из моих «стартовых» вопросов дает именно этот комбинированный режим, но подходит он не для всех пациентов. Помимо уже названных критериев, мы должны оценить состояние костей, функциональное состояние почек и печени. А вот статус метастазов – нерезектабельные они или потенциально резектабельные – никакой роли не играет.

Все это касается пациентов, у которых статус генов RAS определен не был. Мне кажется, наряду с исследованием генов этого семейства определение статуса BRAF должно стать обязательным. Не только потому, что мутации в нем служат противопоказанием для анти-EGFR-терапии. КРР с мутантным BRAF – совсем другая болезнь с худшим прогнозом. Обычно медиана выживаемости не превышает 10 мес. Но в нашем исследовании больные с мутацией из группы FOLFOXIRI + бевацизумаб ничем не отличались от остальных пациентов из экспериментальной группы. Медиана времени до прогрессирования у них также составила 12 мес.

Что бы я посоветовал использовать, когда опухоль начала прогрессировать после FOLFOXIRI и бевацизумаба в 1-й линии? У пациентов с подходящим мутационным статусом – анти-EGFR-препараты, но только с режимом ХТ, включающим иринотекан. Пациентам, у которых прогрессирование началось меньше чем через 3 мес после 1-й линии ХТ, можно назначить другой ингибитор ангиогенеза, например афлиберцепт. Ведь, скорее всего, опухоль оказалась нечувствительной к бевацизумабу. Остальным можно рекомендовать продолжить прием бевацизумаба, он менее токсичен, чем афлиберцепт, и, согласно исследованиям, может быть эффективен у 17% больных, получавших его в 1-й линии.

Материал подготовил Сергей Шевченко

“ Помимо мутаций есть и другие предиктивные факторы: пол – у мужчин прогноз лучше, чем у женщин, и локализация – прогноз лучше у пациентов с левосторонней опухолью.

4–7 мес). Иными словами, именно эффективная 1-я линия ХТ по большей части определяет выживаемость пациентов, и последующее лечение не сможет полностью исправить ее недостатки. Кроме того, сама ХТ меняет биологию опухоли, именно поэтому переключение с FOLFIRI в 1-й линии на FOLFOX во 2-й демонстрирует гораздо лучшие результаты, чем противоположная смена режимов. То есть выбор 1-й линии ХТ определяет всю последующую стратегию лечения.

Можно сравнить несколько исследований III фазы, чтобы понять, насколько интен-

но и использовалась, на мой взгляд, самая современная генетическая технология (BEAMing). Уже сейчас доступны некоторые данные из этого исследования, они показывают, что время до прогрессирования в группе, отобранной по дикому типу генов семейства RAS, значительно больше, чем в группе, отобранной только по статусу одного гена – KRAS.

Тестирование на мутации в гене BRAF пока не является стандартом, но обнаружение поломки этого гена можно считать негативным предиктором вне зависимости от выбора терапии. И при анти-EGFR,

# Справляться с болью и законом

Газета *ОС* попыталась разобраться в ситуации с обезболивающими наркосодержащими препаратами и узнала, почему врачи не делают того, что им разрешили, чем их пугает Федеральная служба по контролю за наркотиками и как ужасные бумаги обеспечивают спокойствие медиков.

В 2010 г. ООН опубликовала доклад Международного комитета по контролю над наркотиками «Наличие психоактивных средств, находящихся под международным контролем: обеспечение надлежащего доступа для медицинских целей». В нем были приведены данные о медицинском потреблении наркотических средств в Европе в 2007–2009 гг. Россия в этом списке занимает 38-е место из 42, и статистические условные суточные дозы (СУСД) на 1 млн человек в сутки составляют у нас 107. Для сравнения: в Германии, которая находится на 1-м месте списка, СУСД равны 19319, т. е. в 180 раз больше, чем у нас; в Греции (17-е место) – 4270, в Беларуси (37-е место) – 156. Хуже, чем у нас, дела обстоят только в Албании, Молдове, Украине и Македонии.

При этом специалисты отмечают, что потребление наркосодержащих анальгетиков в России продолжает снижаться. Кроме того, цивилизованные страны широко используют неинъекционные формы наркотических препаратов, тогда как в нашей стране преобладают инъекционные виды обезболивания. Московский эндокринный завод, основной производитель и поставщик наркотических лекарственных препаратов, ежегодно проводит мониторинг заказов на неинъекционные формы, которые поступают из регионов. «Мы не первый год отмечаем тенденцию снижения потребления данной группы препаратов для нужд здравоохранения, – говорит руководитель отдела маркетинга завода Зухра Нигматуллина. – В России сейчас применяется всего два зарегистрированных наркотических препарата для пролонгированного обезболивания, это трансдермальные терапевтические системы фентанила (ТТС) и морфина сульфат в пролонгированных таблетках (МСТ). Каждый регион заявляет свою потребность в наркотических анальгетиках на год, все заявки сводятся в единый план распределения. Согласно такому плану на 2013 г. общая заявка на пластыри составила 82511 упаковок, на МСТ – не больше 50 тыс. упаковок. Завод поставил в регионы пластыри с фентанилом – около 40 тыс. упаковок, МСТ – менее 20 тыс. упаковок». Из этих данных видно, что количество поставленных препаратов в 2–2,5 раза меньше, чем заявленных. Это происходит потому, что сами регионы не выбирают свою же заявленную потребность в препаратах. И поставщик, делающий расчеты по методологии ВОЗ, недоумевает: каким же образом наши заказчики исчисляют свою заявку?

Те самые расчеты по методологии ВОЗ показывают, что из 80 % всех умерших от рака больных, нуждавшихся в обезболивании (а это больше 230 тыс. человек в 2013 г.), только 12 % смогли получить адекватное обезболивание, и то если исходить из расчета на курс терапии в течение 1 мес.

Благодаря данным того же Московского эндокринного завода нам стало известно, какие именно регионы обеспечива-

ют тем самым адекватным обезболиванием своих пациентов. В лидерах, несомненно, Москва, она всегда была хорошо обеспечена препаратами. Далее следуют такие регионы, как Кемерово и Ставрополь, а в этом году к ним добавилась Чукотка. При этом есть регионы, которые вообще не заявляют потребность в пролонгированных наркотических препаратах. «На 2013 г. таких регионов у нас было 7, и по сравнению с 2012 г. этот показатель улучшился», – отмечает Зухра Нигматуллина.

Заметим, что, когда на общественных слушаниях в Общественной палате РФ 4 марта 2014 г. «Выбор адмирала Апанасенко: право на жизнь без боли» (о доступности и качестве обезболивания больных в Российской Федерации) были озвучены эти данные, зал загудел. «Ну, ладно Чебоксары, Астрахань... Все-таки крупные города. Но как может Хабаровск закупить всего 6 пачек пластырей на год?!» – комментировали с мест участники слушаний, среди которых были врачи, представители Минздрава России, общественных организаций.

Если остановиться на преимуществах неинъекционных препаратов, станет понятно, как облегчает жизнь врачам и пациентам их применение. Так, одна упаковка ТТС обеспечивает 15 сут терапии, МСТ континус – 10 сут. На одном рецептурном бланке можно выписать несколько упаковок. К тому же, согласно федеральной нормативной базе, возврат в медицинскую организацию использованных ТТС и блистеров от таблетированных форм не предусмотрен. Но при отсутствии стандартов терапии боли врачи не всегда готовы самостоятельно выбирать вид обезболивающего.

Тем не менее некоторые регионы сами нашли способ сделать неинвазивный метод обезболивания приоритетным. Например, в упомянутом среди благополучных Ставрополе действует Приказ Минздрава Ставропольского края № 01–05/588 от 27.08.2010, в п. 4 которого сказано: «Длительную терапию инвазивными лекарственными формами наркотических анальгетиков, не обоснованную особыми медицинскими показаниями, считать дефектом оказания медицинской помощи». Врачи ли убедили местный минздрав в необходимости переходить на ТТС и МСТ или, наоборот, сами чиновники оказались настолько современными и продвинутыми, нам неизвестно, но факт остается фактом.

## ФСКН пугает врачей

Если речь зашла о проблеме доступности обезболивания, мы не можем обойти стороной роль Федеральной службы по контролю за наркотиками (ФСКН), которой так опасаются врачи, имеющие дело с наркосодержащими препаратами. В последнее время представители Службы регулярно озвучивают позицию своего ведомства во многих средствах массовой

информации, повторяя, как мантру, слова о том, что ФСКН России никогда не стояла на позициях ужесточения мер контроля наркотических и психотропных лекарственных препаратов. И даже наоборот – те шаги, которые предпринимала Служба в последнее время, свидетельствуют о стремлении оптимизировать эти меры.

Комментирует генерал-майор полиции, начальник Управления по предупреждению преступлений в сфере легального оборота наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров Оперативно-розыскного департамента ФСКН России Елена Викторовна Масловская: «Так, еще в марте 2013 г. в Минздрав было направлено письмо с конкретными предложениями по решению проблемы доступности препаратов для больных. В декабре 2013 г. был принят новый, значительно упрощенный порядок учета наркотических препаратов в аптечных и медицинских учреждениях. Если раньше после каждой операции в журнал вносились изменения о количестве препаратов, то теперь это делается один раз в день, что, по нашему мнению, упрощает процедуру. Кроме того, представители ФСКН России участвуют в рабочей группе по обезболивающим при Минздраве. Хочу отметить, что ФСКН России не борется с врачами. ФСКН России борется только с незаконным оборотом наркотиков, с преступниками, которые нарушают закон. И никоим образом ФСКН России не осуществляет проверок ни в лечебных, ни в аптечных учреждениях, и только если в незаконном обороте обнаруживаются какие-либо утекшие, поступившие из легального оборота лекарственные препараты, то в рамках расследования ФСКН приходит в лечебные или аптечные учреждения. Ни в коем случае ни врачам, ни аптекарям не нужно бояться сотрудников ФСКН. И во всех случаях, когда они считают неправомерными действия сотрудников Службы, нужно обращаться в Центральный аппарат ФСКН России, в прокуратуру и т. д.»

ФСКН утверждает, что поддерживает любые разумные инициативы по упрощению порядка оборота и выписки наркотических лекарственных средств. А проблему Е.В. Масловская видит в том, что пациент не может реализовать свое право на медицинскую помощь и обезбоживание, в частности по той причине, что у врача нет такой обязанности – оказать ему эту помощь. «Мне кажется, что основным должно быть создание таких условий, чтобы врач боялся НЕ выписывать рецепт. Сейчас он боится его выписать. А он должен бояться его не выписать, когда положено, вот за это нужно врача наказывать», – заявила генерал-майор полиции Е.В. Масловская на слушаниях в Общественной палате 4 марта 2014 г.

Чтобы в отношениях врачей и ФСКН начали происходить изменения, в регионах можно применить опыт Москвы: ввести практику проведения совместных слушаний с участием врачей-онкологов, врачей паллиативной медицины, сотрудников региональных управлений ФСКН, местных департаментов здравоохранения. В этом случае можно будет начать диалог о ситуации с обезболиванием в регионах, а значит, влиять на эту ситуацию.

## Можно не значит нужно

Конечно, никто из врачей не хочет повторить историю Алевтины Хориняк, 50 лет отработавшей участковым терапевтом, которую обвинили в подделке документов и незаконном обороте наркотических средств, так как она выписала рецепт на трамадол для онкобольного из другой поликлиники. Сколько еще докторов ежедневно решают этическую дилемму, когда нужно выбрать между профессиональным долгом и исполнением закона, никому не известно, но наверняка их много.

Законодательство, по идее, должно устранить саму ситуацию такого выбора, но пока такая цель видится недостижимой. В то же время необходимо отметить, что за последние 1,5–2 года в этой сфере наметились изменения. Самым заметным шагом стал Приказ Минздрава России № 1175н от 20.12.2012 «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». Юрист АНО «Проект СО-действие» (Всероссийская горячая линия социально-психологической помощи онкологическим больным и их близким 8-800-100-0191) Пелагия Тихонова обобщила основные положения Приказа:

- 1) предусмотрено увеличение до 2 раз количества выписываемых наркотических и психотропных лекарственных препаратов при оказании пациентам паллиативной медицинской помощи;
- 2) увеличен срок действия рецептов на лекарственные препараты, выписанные гражданам, достигшим пенсионного возраста, инвалидам I группы и детям-инвалидам и для лечения хронических заболеваний;
- 3) исключена норма по обязательному согласованию назначения наркотических средств и психотропных веществ с заведующим отделением (либо уполномоченным им лицом) при лечении пациента в стационарных условиях;
- 4) предусмотрена норма о возможности назначения наркотических и психотропных лекарственных препаратов пациентам с выраженным болевым синдромом любого генеза либо самостоятельно медицинским работником, либо медицинским работником по решению врачебной комиссии (в случае принятия руководителем медицинской организации решения о необходимости согласования назначения с врачебной комиссией);
- 5) предусмотрена норма о возможности назначения либо выдачи наркотических и психотропных лекарственных препаратов при выписке пациента из стационара на срок приема до 5 дней;
- 6) увеличены нормы выписывания на 1 рецепт на лекарственные препараты омнопона, промедола, буторфанола и фентанила.

Несмотря на ощутимые послабления процедуры доступа к наркотическим

Окончание на стр. 15 ►

# Справляться с болью и законом

◀ Окончание, начало на стр. 14

обезболивающим, Приказ № 1175н является типичным примером нормативного акта, который не определяет порядок реализации установленной им нормы, и следовательно, добавляет хаоса и путаницы в работу врачей и руководителей медицинских учреждений, которые вынуждены определять этот порядок самостоятельно и нести за него ответственность. Это иллюстрирует следующий пример. В сентябре 2013 г. Центр экспертизы в области здравоохранения г. Омска обратился в Минздрав России за разъяснениями, касающимися п. 29 Приказа № 1175н, который устанавливает право выдачи наркотических и психотропных лекарственных препаратов или рецептов на эти препараты пациентам, выписывающимся из стационаров, для получения обезболивающей терапии в промежутке между выпиской из стационара и постановкой на учет по месту жительства. Суть ответа Минздрава была выражена так: «В связи с тем, что указанным приказом не установлен порядок выдачи указанных лекарственных препаратов, эти нормы могут быть определены либо региональным органом управления здравоохранения централизованно по субъекту Российской Федерации, либо самостоятельно руководителем стационарной медицинской организации».

Это в какой-то мере объясняет, почему приказ, вступивший в действие в июле 2013 г., до сих пор практически не реализован в правоприменительной практике. Он подразумевает, что ответственность за реализацию установленных норм возьмут на себя регионы. А они даже не всегда успевают разобратся в потоке нормативных документов. К тому же приказ определяет разрешительную норму: т. е. врачу разрешено единолично выписать рецепт. Но он не обязан это делать. И предпочитает не делать, потому что брать на себя ответственность и иметь дело с уголовным кодексом и ФСКН никто не хочет.

Нюта Федермессер, руководитель благотворительного фонда помощи хосписам «Вера», так прокомментировала эту ситуацию: «Когда в региональное министерство, а потом и в региональную клинику приходят бумага за бумагой – акты, разъяснения, положения, распоряжения, это не вызывает ничего, кроме паники. И единственное желание у руководящих работников сферы здравоохранения в регионах – это взять какую-нибудь самую ужасную бумагу, в которой написано больше всего «нельзя», и действовать в соответствии с ней. Это нормально. Потому что они просто разобратся не могут. Можно сколько угодно говорить об их некомпетентности, нежелании, но они даже не берут в руки этот Приказ № 1175н, в котором что-то разрешено. Они берут бумагу, в которой что-то запрещено, потому что так они целее будут. Поэтому важно, чтобы вместе с изменениями законодательства велась работа по разъяснению – и это задача как Минздрава, так и общественных организаций».

Усложняет ситуацию еще и многообразие региональных нормативных актов, которые нередко противоречат федеральным. «Например, московский приказ, который регулирует оборот

наркотических средств в медицинской сфере, вышел 20 декабря 2013 г., – рассказывает исполнительный директор фонда «Подари жизнь» Екатерина Чистякова. – Мы провели юридический анализ этого приказа в части назначения и выписывания наркотических лекарственных средств и нашли несоответствия не только с Приказом № 1175н, но и с давнишним приказом 2004 г. Департаменту здравоохранения г. Москвы надо рекомендовать привести свою нормативно-правовую базу в соответствие с федеральной».

## Рецепт на 30 дней и другие изменения

Еще одна значимая законодательная инициатива – готовящиеся изменения в Федеральном законе «О наркотических средствах и психотропных веществах», изложенные в Проекте Федерального закона № 454266–6, который внес в Государственную Думу (ГД) первый заместитель председателя комитета ГД по охране здоровья Николай Герасименко. Он прокомментировал поправки, которые содержит документ: «Во-первых, при борьбе с распространением наркотических веществ должна быть обеспечена приоритетность доступа нуждающихся в обезболивании наркотическими и психотропными лекарственными препаратами, что улучшит доступность и качество медицинской помощи таким неоперабельным больным. Это базовая задача. Потому что, подчеркиваю, сейчас доступность препаратов крайне низка. Вторая поправка касается увеличения сроков действия выданного рецепта с 5 до 30 дней. Сейчас по истечении 5 дней люди вынуждены снова бегать по кабинетам – оформлять новый рецепт. В большинстве стран этот срок составляет 3–4 недели, а в некоторых странах даже 2 месяца (например, в США). В-третьих, законопроектом устраняются серьезные препоны, которые сегодня затрудняют получение наркотических препаратов: родственники обязаны сдавать пустые ампулы и даже обезболивающие пластыри, которые уже использовались трое суток и срок действия их окончен. Поэтому третья поправка предлагает отменить действие этой статьи. Если внесенный законопроект будет поддержан и принят, то существенно облегчится процесс получения наркотических средств для онкобольных».

Законопроект был внесен в ГД 18 февраля, сейчас он проходит стадию предварительного рассмотрения.

## Врач ни при чем?

От врачей нам не раз доводилось слышать, что проблема с обезболиванием зависит не от них, а от несовершенного законодательства, которое требует значительных изменений в пользу доступности медицинских опиоидов. Действительно, официальные нормы и требования отнюдь не улучшают ситуацию с обезболиванием, но об этом мы уже сказали выше. В завершение мы считаем важным кратко перечислить те аспекты процесса терапии боли, на которые все же способны повлиять сами врачи. Во-первых, это недостаток знаний по современной методологии лечения хронической боли, о котором часто упоминают специалисты на конгрессах онкологов и врачей паллиативной медицины. Во-вторых, пресловутая

опиоидофобия все еще широко распространена среди онкологов и терапевтов и выражается хорошо известным аргументом «Вы что, наркоманом хотите стать?!». Даже данные о том, что зависимость возникает у 1 из 100 тыс. онкобольных, не могут избавить профессиональное сообщество от дикой фобии. В-третьих, процедурные нарушения: например, Приказ № 1175н позволяет врачу единолично выписывать рецепт на опиоидные анальгетики, но врач боится брать на себя такую ответственность и гонит пациента собрать еще несколько подписей. Или же нередкие отказы врачей выписывать бесплатный рецепт, мотивированные тем, что «в аптеке все равно этого лекарства нет».

По итогам общественных слушаний: «Выбор адмирала Апанасенко: право на жизнь без боли» (о доступности и качестве обезбоживания больных в Российской Федерации) Общественная палата РФ подготовила ряд рекомендаций на 11 страницах. Рекомендации адресованы ГД, Правительству РФ, МВД, ФСКН, Минздраву, Росздравнадзору и другим институтам. По мнению участников слушаний, адекватное обезбоживание является неотъемлемым правом пациента. Участники обсуждения подчеркивают недопустимость нарушения права на «наивысший достижимый уровень психического и физического здоровья человека» и выражают надежду на скорейшее изменение ситуации к лучшему.

Проблема обезбоживания обусловлена комплексом причин и условий, поэтому ее изменение зависит от всех участников процесса – и законодателей, и исполнительных властей, и врачей, и общественных организаций и профессиональных врачебных объединений. Мы надеемся, что профессиональные объединения врачей примут самое активное участие в решении этой задачи.

Материал подготовила  
Катерина Печуринко

**P.S.** Когда этот номер сдавался в печать, на сайте Правительства РФ появился материал, рассказывающий об итогах совещания рабочей группы под руководством вице-премьера Ольги Голодец.

Минздраву до 22 июля 2014 г. поручено определить потребность в наркотических лекарственных препаратах, исходя из стандартов оказания медицинской помощи, и упростить контроль в отношении таких препаратов.

Минздрав, Минпромторг и Федеральное агентство научных организаций должны проработать вопрос о производстве наркотических лекарственных препаратов на территории России, предусмотрев их дозировку для применения по медицинским показаниям при различных заболеваниях у детей.

Газета ОС будет следить за развитием ситуации.



**МЕДИЦИНА  
СЕГОДНЯ**

## ОБУЧЕНИЕ И СТАЖИРОВКИ ВРАЧЕЙ

*за рубежом*

Лучшая медицинская практика на базе ведущих медицинских клиник Франции, Германии, США, Испании, Японии, Китая, Швейцарии, Израиля и др.

**ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ:**

- ▶ По индивидуально разработанным программам для врачей и среднего медперсонала
- ▶ Стажировки на базе клиник
- ▶ Участие в школе-семинаре (выездные, телеобучение)
- ▶ Участие в показательных операциях университетских клиник

Заявку на обучение можно подать по:  
**тел.: 8 (495) 645-21-98**  
**e-mail: info@protiv-raka.ru**

# Рак молочной железы с семейной историей

Тысячи мутаций и десятки генов – особенности рака с семейной историей. «Плохие» гены могут быть очень опасными или практически безвредными. Будучи взаимосвязанными, мутации в них ассоциированы не только с онкологическими заболеваниями. Не вдаваясь в вопросы психологической поддержки еще здоровых пациенток, ОС рассказывает о генетической подоплеке рака молочной железы (РМЖ) и максимальном снижении рисков.

«Решение сделать мастэктомию далось нелегко. Но я счастлива [...]. Теперь риск рака молочной железы ниже 5%», – сказала Анжелика Джоли, сообщив об уже проведенной подкожной мастэктомии с одновременным протезированием. На радикальную профилактику РМЖ актриса, активный общественный деятель и мать шестерых детей согласилась, узнав о результатах генетического тестирования – наличии мутации в *BRCA1*, из-за чего риск РМЖ врачи оценили почти в 90%.

Профилактическая мастэктомия – один из наиболее эффективных, но и одновременно небесспорных способов предупреждения рака груди, с которым, по утверждению ученых, сталкивается каждая восьмая (!) женщина в популяции. Хотя распространенность наследственного рака гораздо ниже (10–15% всех случаев РМЖ), но шанс заболеть у носительниц predisposing мутаций многократно выше – не каждая восьмая, как в общей популяции, а каждая вторая или даже чаще (до 90% вероятности). И если с помощью профилактической мастэктомии риск такого РМЖ удастся снизить на 95%, это является значимым аргументом в пользу операции. Хотя и достоверно оценить пользу для конкретной пациентки очень сложно. Наиболее очевидны плюсы операций, проведенных пока еще здоровым женщинам, при анализе в популяционном масштабе.

## Отеческая забота

Первая превентивная мастэктомия, по утверждению N. Jacobson, проведена еще в 1917 г. и имеет парадоксальное обоснование: «...страх получить увечье заставляет женщину избегать как диагностики, так и лечения, позволяя заболеванию прогрессировать...». В описываемое время предупредительная хирургия считалась оправданной, так как женщины с подтвержденным РМЖ зачастую отказывались от лечения. Такую, едва ли не насильственную, превентивную мастэктомию можно объяснить, наверное, отеческой заботой, считает не без сарказма Франсуа Айсингер (Francois Eisinger) – автор этико-исторического обзора по теме.

В XX веке многие женщины отказывались от лечения, несмотря на то что уже в конце XIX века Уильям Холстед (William Halsted) создал и ввел в медицинскую практику технику, обеспечившую если не безопасную, то, по меньшей мере, целесообразную мастэктомию, не обесценивающую борьбу за жизнь летальностью от инфекционных и других послеоперационных осложнений.

Веком ранее все, что могли сделать хирурги, – это отрезать грудь как можно скорее и желательно неожиданное... «По факту, хирурги появлялись в доме женщины без предупреждения, – пишут Кристина Ларонга (Christine Laronga) и соавт. в историческом обзоре «The changing face of mastectomy: an oncologic and cosmetic perspective». – Несколько

мужчин, сопровождавших хирурга, держали женщину на ее же кухонном столе, позволяя доктору выполнить необходимую процедуру...»

Уровень безопасности и качество помощи несоизмеримо возросли, и сейчас женщины нередко сами настаивают на операции, несмотря на то что пугающий диагноз врачи прочтут на десятилетия вперед. Цель профилактической (превентивной) мастэктомии – это снижение риска РМЖ, т. е. именно заболевания, а не его исхода. «Скрининг снижает риск смерти от рака, но не появления самого заболевания, – пишет Ф. Айсингер (F. Eisinger) из Института Паоли-Кальметте (Paoli-Calmettes Institute, France) в этико-историческом обзоре по РМЖ. – Женщины, выбирающие скрининг, должны принять факт болезни, многие из них должны будут пройти химиотерапию, и некоторые погибнут, несмотря на раннюю диагностику и [...] усовершенствованные диагностические возможности». Ф. Айсингер пишет, что при выборе превентивной мастэктомии обеспокоенность женщин по поводу адьювантной химиотерапии не на последнем месте. «Я не боюсь второго рака, но я не хочу заново проходить химиотерапию», – так пациентки с мутациями в *BRCA1* объясняют свой интерес к проведению контралатеральной мастэктомии при локализации опухоли в одной груди.

Число женщин, выбирающих превентивную мастэктомию, увеличивается с каждым годом. В Англии, по данным NHS hospital trusts in England, операцию на здоровых железах в 2002 г. провела 71 пациентка, а в 2011 г. – уже 255 [Neuburger J. et al. Trends in the use of bilateral mastectomy in England from 2002 to 2011: retrospective analysis of hospital episode statistics. *BMJ Open* 2013;3:e003179].

Частота подобных операций больше всего растет в США: как сообщил Dr. Kelly Hunt на ежегодной конференции американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), в 2010 г. в MD Anderson Cancer Center г. Хьюстона (США) здоровые железы удалили 8% пациенток, в 2011 г. – 12,6%, в 2012 г. – уже 14,1%. Что же это: массовая истерия или разумный выход из положения?

## ДНК под микроскопом

До трети всех диагнозов РМЖ связаны с различными наследственными факторами, 5–10% из них полностью обусловлены мутациями, в первую очередь – в *BRCA1* и *BRCA2*, на долю которых приходится 2,5% всех случаев рака груди. Примерно у половины женщин с семейным РМЖ обнаружены мутации в генах, не относящихся к вышеназванной группе, – их ученые объединяют в семейство *non-BRCA1/2*, или *BRCAx*.

Помимо *BRCA*, среди так называемых high-penetrant genes, генов восприимчивости к РМЖ с высокой пенетрантно-

стью, – т. е. значительно повышающих шансы развития опухоли среди носителей мутации, – еще *p53*, *PTEN*, *STK11/LKB1* и *CDH1*. К умеренно-пенетрантным, т. е. ассоциированным с меньшим риском возникновения РМЖ, относятся, например, *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1* и *PALB2*.

Граница между генами с умеренной и высокой пенетрантностью, как и между генами с умеренной и низкой пенетрантностью, пока не очень четкая, хотя все-таки считается, что мутации в высокопенетрантных генах увеличивают риск РМЖ в 5–20 раз, в низкопенетрантных генах – максимум в 1,5 раза. Однако на настоящий момент уже выделено более 40 генов, мутации в которых, по мнению ученых, обуславливают около 14% заболеваний РМЖ [Melchor L., Benitez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet* 2013;132:845–63].

Гены, вовлеченные в патогенез наследственного рака, напрямую связаны с двумя процессами – ответом клетки на повреждение ядерного генетического материала и репарацией ДНК.

## Опасные гены

Еще в начале 1990-х годов *BRCA1* и *BRCA2* были идентифицированы как высокопенетрантные гены predisposing к РМЖ и раку яичников. Они находятся в длинных плечах 17-й и 13-й хромосом и имеют 24 и 27 экзонов соответственно, причем мутации чаще всего встречаются в самом крупном – 11-м экзоне. Ортологи *BRCA1* и *BRCA2* определены и у других млекопитающих; всего в генах *BRCA* зарегистрировано свыше 2000 (!) различных мутаций, среди которых и делеции, и вставки, и замена одиночных нуклеотидов. Полиморфизмов обнаружено тоже немало.

Ген *BRCA1* кодирует ядерный фосфопротеин, который участвует в восстановлении двунитевых разрывов ДНК, регуляции гомологичной рекомбинации, контроле митотических чекпойнтов и транскрипции. Совместно с другими супрессорами опухолей, сенсорами повреждения ДНК и прочими молекулами он образует сложный комплекс из множества субъединиц – *BRCA1-associated genome surveillance complex*, контролирующей стабильность генома. Регуляция транскрипции происходит через взаимодействие домена *BRCT* с гистондеацетилазами. Помимо РМЖ, мутации в этом гене проявляются при раке яичников, причем оба типа опухолей развиваются в более раннем возрасте, чем при наследственном РМЖ. *BRCA1*-ассоциированные опухоли в целом характеризуются отсутствием экспрессии *HER-2* и рецепторов эстрогенов и прогестерона (т. е. трижды негативный РМЖ), чем и обусловлен неблагоприятный прогноз для пациенток.

Ген *BRCA2* также вовлечен в процессы репарации ДНК и поддержание стабильности генома, отчасти вместе с комплексом *BRCA1*, отчасти через взаимодействие с другими молекулами, например *RAD51*. «Отличительными чертами мутаций *BRCA2* являются более частое возникновение РМЖ у мужчин и больший риск развития молочноклеточного синдрома», – пишут Е.М. Бит-Сава

и М.Б. Белогурова в обзорной статье по наследственному РМЖ.

Наиболее распространены мутации в *BRCA1/2* у евреев ашкенази. Мутации, характерные для определенных сообществ и географических групп, описаны также и для жителей нашей страны. Так, в России мутации *BRCA1* представлены в основном пятью вариациями, 80% из которых – 5382insC, пишут авторы обозначенного обзора, ссылаясь на публикацию M. Cazzaniga et al. Более того, по данным российских генетиков (А.В. Карпунин и соавт., Л.Н. Любченко и соавт.), эта мутация составляет 80% нарушений в гене *BRCA1* и 60% общего объема мутаций в генах *BRCA1/2*.

Мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* приводят к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов. Кумулятивный риск РМЖ и яичников у всех женщин с мутацией *BRCA1/2* на протяжении всей жизни оценивается как минимум в 60–80% (средний суммарный риск – 65% для *BRCA1* и 45% для *BRCA2*). Однако, обращают внимание ученые, едва ли не большинство случаев семейного РМЖ и рака яичников невозможно объяснить уже изученными мутациями, поэтому биологи изучают возможные вариации в других генах, контролирующих клеточный цикл.

Один из наиболее известных генов, на активность которого влияют белки *BRCA1*, – это специфический регулятор транскрипции *TP53* (tumor protein 53) – ген, расположенный в коротком плече 17-й хромосомы (17p13.1). Он кодирует белок p53 – супрессор опухолевого роста, ингибитор ангиогенеза, который принимает участие в процессах апоптоза и репарации ДНК. Мутации в данном гене вызывают синдром Ли-Фраумени. Это довольно редкое заболевание с высокой ранней смертностью характеризуется множественными новообразованиями: мягкоткаными саркомами, РМЖ у молодых женщин, аденокарциномными карциномами, опухолями головного мозга и т. д. Количество различных мутаций оценивается примерно в полторы тысячи; влияние этого гена на развитие РМЖ отмечено в 20–35% случаев.

*PTEN* (phosphatase and tensin homologue) кодирует фосфатазу, среди субстратов которой – фосфатидилинозитол-3-фосфаты, важнейшие передатчики сигнала по пути *PI3K/AKT/mTOR*. После взаимодействия с фосфатазой белки теряют свою активность, поэтому продукт гена *PTEN* – негативный регулятор этого сигнального пути, за счет чего и осуществляется антиопухолевое действие *PTEN*. При появлении в гене мутаций риск новообразований повышается – например, риск РМЖ увеличивается на 4%. Эти мутации чаще всего обнаруживаются в протоковых карциномах *in situ* и при трижды негативном РМЖ. Также именно этому гену приписывают «заслугу» в развитии болезни Коудена (Cowden syndrome – синдроме множественных гамартом).

*STK11/LKB1* (serine/threonine kinase 11/liver kinase B1) кодирует серин/треонинкиназу 11-й хромосомы, подавляет

Продолжение на стр. 17 ►



# Рак молочной железы с семейной историей

◀ Продолжение, начало на стр. 16

развитие опухолей, участвует в регуляции клеточного цикла и поддержании полярности клеток, что особенно важно при отрыве клеток от первичной опухоли и метастазировании. Герминальные мутации в этом гене вызывают синдром Пейтца–Егерса (Peutz–Jeghers syndrome).

*CDH1* кодирует E-кадгерин – кальций-зависимую молекулу, обеспечивающую межклеточную адгезию и экспрессируемую в местах контакта эпителиальных клеток. Ученые рассматривают E-кадгерин вместе с рецептором эстрогена как первичные маркеры люминального эпителиального рака груди. У женщин с мутацией в *CDH1* риск развития РМЖ повышен на 39–52%. Более того, показано, что независимо от рецепторов эстрогена пониженная экспрессия E-кадгерина ассоциирована с большим количеством метастазов и более худшим прогнозом, что в общем-то предсказуемо – чем хуже «слипаются» клетки, тем легче они распространяются по организму. Герминальные мутации *CDH1* также связывают с развитием диффузной желудочной карциномы и раком прямой кишки.

Кодированный геном *PALB2* белок образует связку между белками, кодируемыми *BRCA1* и *BRCA2* и, соответственно, помогает синхронизировать их работу при репарации ДНК. Мутации в этом гене довольно редки, но они повышают риск возникновения РМЖ, рака желудка и, скорее всего, рака яичников. Интересно, что впервые носители мутации *PALB2* были обнаружены в Польше и в России, но при этом мутации в целом в этих популяциях встречаются довольно редко.

Создавая комплекс белков, кодируемых генами *MRE11A/RAD50/NBN*, клетка «узнает» о разрывах хромосом, и активируется белок АТМ. Поломки в протеинах этого комплекса тоже относятся к редким. Ген *NBN* лежит в основе синдрома генетических поломок Ниймеген (Nijmegen breakage syndrome, NBS), который чаще всего встречается как раз в Восточной Европе. При мутациях по двум аллелям возникает NBS. У гетерозиготных же носителей диагностируют повышенную склонность к развитию РМЖ. Схожая ситуация наблюдается и для *RAD50*. Поломки в гене *MRE11A* ассоциированы с атаксией-телеангиэктазией.

## Гены с умеренной и низкой пенетрантностью

Умеренно- и низкопенетрантные гены предрасположенности – гены, мутации в которых обуславливают средний или низкий риск развития РМЖ.

Ген *CHEK2* кодирует чекпойнт-киназу 2 (checkpoint kinase 2, CHEK2, Chk2), которая фосфорилируется (активируется) в ответ на повреждение ДНК, передает сигнал об этом, взаимодействует с *p53* и *BRCA1* и принимает участие в остановке клеточного цикла на стадии G1.

Паралоги *RAD51* – это ключевые медиаторы гомологической рекомбинации. Самые важные с «онкологической точки зрения» – это *RAD51C* (миссенс-мутации

по двум аллелям вызывают анемию Фалькони) и *RAD51D*, которые взаимодействуют с *BRCA2*.

Продукт гена *BARD1* (*BRCA1*-associated RING domain) был определен как белок, взаимодействующий с *BRCA1* при репарации двунитевых разрывов ДНК и инициации апоптоза.

*ABRAXAS* (*ABRA1*, *CCDC98* или *FAM175A*) связывается с *BRCA1* и вместе с другими молекулами (*RAP80*, *BRCC36*, *BRCC45* и *MERIT40/NBA1*) образует холоферментный комплекс, отвечающий на двунитевое повреждение ДНК.

*BRIP1* также кодирует белок-партнер *BRCA1*. Наследственные мутации в нем связывают с предрасположенностью как к РМЖ, так и к раку яичников

Протеин, кодируемый геном *ATM*, – это Р3К-зависимая киназа, которая выполняет множество функций, связанных с ответом на повреждение и с репарацией ДНК, в том числе в сигнальных путях, включающих *TP53*, *BRCA1* и *CHEK2* и один из генов гистона H2A. Мутации выражаются в развитии атаксии-телеангиэктазии, лимфоидных раках в детском возрасте и эпителиальных раках (в том числе РМЖ) у взрослых.

К генам, поломки в которых вызывают РМЖ, и рак яичников, относят низкопенетрантные гены предрасположенности *BABAM1* (кодирует партнер *BRCA1* по связыванию, также известный как *MERIT40*), *TERT* (продукт – компонент теломеразы) и хорошо известный протоонкоген *MYC* на хромосоме 8q24. Поломки в других низкопенетрантных генах *FGFR2* (ген для рецептора фактора роста фибробластов 2) и *BNC2* (продукт гена – базонуклин 2), напротив, ассоциируют с предрасположенностью к РМЖ, но не к раку яичников.

## «Семена и почва»

Поскольку до 90% смертей от рака вызваны не первичной опухолью, а ее метастазами, то наиболее спорная и интересная научная дискуссия – это изучение активности генов в метастазах. Пока корреляция между наследственными факторами, агрессивностью опухоли и ее способностью к метастазированию не подтверждена – исследований о конкретно этой связи практически нет, но она возможна. К примеру, в некоторых работах установлено, что риск метастазирования увеличивается при наличии, например, полиморфизмов в генах *Rrp1b* и *SIPA1*, а также гомо- или гетерозиготности по ним [Hsieh S.M., Look M.P. Distinct inherited metastasis susceptibility exists for different breast cancer subtypes: a prognosis study. *Breast Cancer Res* 2009;11:R75].

Остаются невыясненными перmissive- и триггерные факторы и запускаемые ими сигнальные каскады, приводящие к «расселению» рака. Сейчас существуют несколько теоретических моделей – например, модель Ноувелла (Nowell) и модель Вейсса (Weiss); также изучается роль стволовых клеток. Судя по результатам изучения генной экспрессии, возможно предсказать склонность к метастазированию и локализацию метастазов. Кажется невероятным, но показано, что, к примеру, если раковые

клетки гиперэкспрессируют *CXCR4*, *PLHLP*, *IL11*, *MMP1* и *OPN*, то они обладают способностью образовывать метастазы в костной ткани, если *COX*, *EREG*, *ANGPTL4* – то в легких, и если *ST6GALNAC5*, *COX-2*, *HBEFG*, *ANGPTL4* – то в нервной системе [Ribelles N., Santonja A., Pajares B. The seed and soil hypothesis revisited: current state of knowledge of inherited genes on prognosis in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014;40:293–9].

Изучение метастатических ниш в будущем может указать не только на орган, но и на месторасположение будущего метастаза в этом органе, уверены исследователи.

## Профилактика РМЖ

«...Какой там дурак любит за характер?! – взвилась она рассерженно, как лошадь взвизгивает с передних [...]. – Кому нужна одногрудая?! Кому?! В семнадцать лет! [...] Да как же я на пляж пойду?! – вскричала она, проколота новой мыслью. – На пляж!! Купаться как?! – И ее штопором скрутило, сжевало, и куда-то [...] прочь и вниз, к полу, свалился корпус ее и голова, обхваченная руками».

Так в «Раковом корпусе» А. Солженицын описывает переживания Аси, у которой врачи обнаружили рак груди. Действительно, несмотря на возможности современной реконструктивной хирургии, утрату женственности, связанную с мастэктомией, врачи и сейчас относят едва ли не к основным психологическим проблемам пациентки. «Я не хочу делать ничего кардинального с моим телом», – цитируют слова незамужней женщины, которая пытается встречаться с мужчинами и создавать семью, Т. Jabaley Leonarczyk et al. [Cancer risk management decision making for BRCA+ women. *West J Nurs Res* 2014].

Во многом настроение женщины зависит от социального положения и отношений в семье. «Я хочу завести детей, двух или трех подряд, и потом удалю это все к черту», – приводят авторы обзора слова замужней женщины.

Здоровые женщины, которым диагностировали наследственные мутации, находятся под дамокловым мечом психологического и эмоционального стресса – поддержка необходима не только им, но и родственникам. «Вы [...] чувствуете себя так, будто только что диагностирован рак, хотя этого и не было», – цитируют слова еще одной пациентки Т. Jabaley Leonarczyk et al.

И главное, что, в общем-то, образом жизни и питания женщина не может кардинально изменить болезнь, заложенную в геноме. Следуя общим рекомендациям о достаточном уровне физической активности и массе тела, возможно отодвинуть, но вряд ли предупредить заболевание или свести риски к минимуму.

Профилактический подход по рекомендациям Cancer Genetics Studies Consortium еще за 1997 г. [по Burke W., Daly M., Garber J. et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer II. *BRCA1* and *BRCA2*. *Cancer Genetics Studies Consortium*. *JAMA* 1997;277:997–1003] предусматривает 4 альтернативы,

к которым на сегодняшний день не добавилось ничего радикального:

- 1) самостоятельное обнаружение уже появившегося рака на ранней стадии (регулярные маммографическое обследование и магнитно-резонансная томография, самообследование груди на предмет опухоли);
- 2) двусторонняя радикальная мастэктомия;
- 3) профилактическая овариэктомия/сальпингоовариэктомия;
- 4) химиопрофилактика (пока что все еще находится в процессе изучения).

Наиболее эффективной, как уже было сказано выше, считается радикальная мастэктомия – она позволяет снизить риски на 95%. Существенное увеличение длительности жизни выявлено лишь у тех, кто прошел через удаление и молочных желез, и яичников. Ученые считают, что если психологический гнет для женщины слишком силен, у нее уже есть дети и ее не устраивает длительный прием препаратов, то радикальные операции могут быть оптимальным решением – ведь после них пациентка может вести более-менее нормальную жизнь.

Например, профилактическая сальпингооофорэктомия в зависимости от возраста пациентки может снизить вероятность возникновения рака от 60 до 90%: на 75–96% – риск рака яичников и фаллопиевых труб и примерно на 50% – риск РМЖ, если ее провели до менопаузы [Finch A. et al. BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations. *Future Med Ltd Women's Health* 2012;8(5):543–55]. Однако, принимая во внимание предпочтения и качество жизни женщин, оофорэктомия рекомендуется делать лишь после 40 лет и если угроза жизни действительно высока.

National Cancer Institute советует лекарственную терапию женщинам, для которых риски развития опухоли не оцениваются как высокие, но эти риски все же высоки по сравнению с общей популяцией, однако для пациенток именно с мутациями в генах *BRCA1/2* достоверных данных на этот счет еще не получено (использование тамоксифена (tamoxifen) для женщин и до, и после менопаузы и ралоксифена (raloxifene) только после менопаузы, одобрено к использованию U.S. Food and Drug Administration (FDA) для пациенток, у которых вероятность развития РМЖ в течение 5-летнего периода, рассчитанная по компьютерной модели Breast Cancer Risk Assessment Tool (BRCAT), превышает 1,67%).

В случае рисков появления опухолей уже после проведенной превентивной операции в качестве адъювантной терапии National Cancer Institute рекомендует использовать тамоксифен, ингибиторы ароматазы, традиционную химиотерапию и трастузумаб.

## Пиар и пустоцвет

Список генов, связанных с развитием опухоли и метастазированием, значительно расширен. Найдены новые взаимодействия белков, уточнены сигнальные пути и механизмы защиты

Продолжение на стр. 18 ▶

# Рак молочной железы с семейной историей

◀ Продолжение, начало на стр. 16

нормального функционирования ДНК, внесены свежие данные по возникновению ракового перерождения. Новые технологии секвенирования помогут сделать еще не одно открытие и создать новые пути применения генетики для продления и спасения жизни.

«Ищите информацию и медицинских экспертов [...]», – именно так закончила свое публичное выступление А. Джоли, которая сейчас, по заявлениям в прессе, готовится к овариэктомии. – В жизни много препятствий. Но нас не должны пугать те, в которых мы можем что-то контролировать».

## МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

### РМЖ: наличие мутации – не показание для операции?

У четверти российских пациенток с семейной историей РМЖ или рака яичников заболевание связано с наследованием мутации в генах BRCA. О том, где и кто проводит генетическое консультирование, ОС рассказали российские генетики.



Галина Петровна  
КОРЖЕНКОВА

Старший научный сотрудник  
отделения лучевой диагностики ФГБУ  
«РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**ОС:** Как часто встречается наследственный РМЖ среди россиянок и кого следует отнести к группе риска?

**Г.П. Корженкова:** Российская женщина принципиально не отличается от женщины Америки и Западной Европы, и вероятность генетически обусловленного РМЖ у нее также не превышает 5 % среди всех случаев РМЖ и 0,6 % в общей популяции. Наличие мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 – это не диагноз, они указывают только на возможность заболеть РМЖ. Такие женщины обследуются с более раннего возраста и по специальным программам.

К группе риска относятся женщины с «семейным раком», т. е. в случаях наличия РМЖ у одного и более родственников первой или двух и более родственников второй степени родства, а также носители мутаций генов BRCA1, BRCA2 и др. (PTEN, P53, CHEK2, FANC, NBC1) и их родственники первой и второй степени родства. Более того, риск выше у женщин с атипичной гиперплазией или дольковой карциномой *in situ* (LCIS), а также у женщин, получивших облучение по поводу ходжкинской лимфомы.

Не все оценивают действия А. Джоли позитивно: есть мнение, что в ее случае мастэктомия и публичные выступления – это пиар, а призывы о здоровье – напускное благородство. Не давая оценку действиям А. Джоли, ученые из University of Maryland School of Public Health и The Johns Hopkins School of Public Health констатируют: уровень знаний о наследственном РМЖ необходимо поднимать, а хороший шанс сделать это не был использован должным образом. «Из 2500 американцев более 75 % знают об истории А. Джоли, – пишут исследователи в «Genetics in Medicine». – Но менее 10 % опрошенных могут ответить на вопросы о наследственном РМЖ и генетических рисках».



Людмила Николаевна  
ЛЮБЧЕНКО

Д.м.н., заведующая лабораторией  
клинической онкогенетики ФГБУ  
«РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН  
[clingen@mail.ru](mailto:clingen@mail.ru)

**Л.Н. Любченко:** По данным исследования ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, без учета семейного анамнеза доля BRCA-ассоциированного РМЖ не превышает 6 %, тогда как у пациенток, в семьях которых были случаи заболевания РМЖ или раком яичников, заболевание связано с наследованием мутации в генах BRCA в 25–30 % случаев.

**ОС:** В каких случаях рекомендовано генетическое тестирование?

**Л.Н. Любченко:** Этот вопрос поднимается всегда, если случаи рака прослеживаются в нескольких поколениях семьи пациентки, и особенно при наличии рака яичников и РМЖ до 35 лет или РМЖ у мужчин.

Однако необходимо учитывать степень родства и помнить, что семейные случаи могут быть связаны и с соматическими мутациями, которые не передаются по наследству. С другой стороны, и отсутствие семейной истории не может гарантировать отсутствие предрасположенности.

Вопрос о назначении необходимого объема молекулярно-генетического

тестирования решает генетик в ходе медико-генетического консультирования, показание к которому определяют онколог, маммолог, гинеколог, химиотерапевт, врач общей практики.

**Г.П. Корженкова:** Положительный результат формально-генетического анализа – это показание для проведения ДНК-диагностического исследования в целях выявления структурных и функциональных изменений генов, вовлеченных в наследственный канцерогенез. Наследуемая молекулярная патология является объективным критерием формирования групп риска в отношении развития РМЖ для динамического наблюдения лиц указанной группы.

Обратиться к генетику стоит в том случае, если у пациента или его родственников были или есть множественные доброкачественные опухоли (полипы, пигментные невусы) или если супруги с онкологически отягощенным семейным анамнезом планируют беременность или процедуру экстракорпорального оплодотворения.

**ОС:** Какие специалисты консультируют женщину и какие линейки генов исследуют российские генетики?

**Л.Н. Любченко:** Сегодня медико-генетическое консультирование – это обязательная составляющая онкологической помощи, и оно проводится сертифицированным врачом-генетиком, специализирующимся в области онкологии, с привлечением медицинского психолога при возникновении этических и психологических проблем. Первый этап – сбор личного и семейного онкологического анамнеза, составление родословной пациента, определение соответствия критериям включения в группы риска с наследственной предрасположенностью к РМЖ и/или раку яичников. При получении информированного согласия проводится генетическое тестирование. На повторной консультации пациенту сообщаются результаты и обсуждаются программа динамического наблюдения и необходимость информирования родственников первой степени родства.

В ходе расширенного обследования в целях дифференциальной диагностики и исключения ложноотрицательного результата при отсутствии мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 может быть исследована структура других генов, ассоциированных с риском развития РМЖ и/или рака яичников, например: MLH1, MSH2, TP53, CHEK2, PALB2, PTEN, NBN, ATM, BRIP1, RAD50, BLM, FGF2.

**ОС:** Как проходят диагностика и наблюдение пациентки?

**Г.П. Корженкова:** Во всех современных лабораториях есть возможность сделать ДНК-анализ *in vitro* на наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2. При обнаружении мутаций для обследования привлекаются родственницы женщины, а сама пациентка остается на учете в онкологическом учреждении по месту жительства для регулярного наблюдения. Для каждого случая врачами разрабатывается индивидуальная система

контроля за больными в возрастной группе младше 40 лет.

Контроль проводится на уровне международных стандартов и соответствует рекомендациям ВОЗ и Национального института рака США. Раз в полгода проводится ультразвуковое обследование и ежегодно – магнитно-резонансная томография с контрастом для пациенток моложе 40 лет и рентгеновская маммография для женщин старше этого возраста.

**Л.Н. Любченко:** При выявлении мутации генов BRCA у здорового члена семьи рекомендуются самообследование молочных желез, посещение маммолога 2–4 раза в год и ежегодная маммография и/или магнитно-резонансная томография молочных желез после достижения 25 лет. Близким родственникам также рекомендована консультация врача-генетика.

Однако необходимо помнить: если мама заболела в возрасте 40 лет, то такая предрасположенность может реализовываться в следующем поколении на 5–10 лет раньше. Более того, патологический BRCA-генотип повышает риск возникновения рака желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи, а также меланомы кожи.

Выбор стратегии индивидуальной таргетной терапии определяется в каждом конкретном случае с учетом мутационного статуса и/или молекулярной характеристики опухоли. Так, например «целевые» препараты для наследственного BRCA-ассоциированного РМЖ могут быть использованы как для лечения, так и для профилактики.

**ОС:** Насколько в России развиты диагностика и медицинская помощь при лечении данного вида новообразований?

**Г.П. Корженкова:** Уровень онкологической помощи в России ничуть не хуже, чем в западных странах. Единственное, что кардинально отличается, – это уровень комфортабельности клиник.

К сожалению, для части населения ближайшая клиника, которая может оказать специализированную онкологическую помощь, удалена на значительное расстояние. Но любой гражданин РФ может обратиться за помощью в онкологический диспансер по месту жительства, в сложных случаях можно обратиться в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, где будет предоставлена бесплатная медицинская помощь.

**Л.Н. Любченко:** Соответствующую помощь можно также получить в крупных онкологических центрах Томска, Новосибирска, Санкт-Петербурга.

Не все медицинские учреждения имеют право проводить превентивные операции, однако РОНЦ им. Н.Н. Блохина имеет соответствующее разрешение на применение новой медицинской технологии «Профилактическая мастэктомия с одномоментной рекон-

Окончание на стр. 19 ▶

# Рак молочной железы с семейной историей

◀ Окончание, начало на стр. 16

струкцией» (ФС № 2011/009 от 03.02.2011).

В РОНЦ также разработана стратегия медико-генетического консультирования семей с онкологическиотягощенным анамнезом с использованием высокотехнологичных диагностических методик, в том числе и при наследственном РМЖ и раке яичников, которая предусматривает расчет риска развития заболевания, возможность ранней диагностики, выбор тактики лечения и профилактики, а также решение проблем планирования семьи и деторождения.

Для развития этого научного направления на базе РОНЦ функционируют медико-генетические кабинеты для детей и взрослых, основная задача которых – выявлять семьи с наследственными формами злокачественных опухолей, формировать группы риска из числа родственников больных и наблюдать их.

**ОС: Каковы подходы к превентивной мастэктомии и как принимается решение о проведении операций?**

**Г.П. Корженкова:** В РФ профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией внесена в перечень медицинских технологий, разрешенных к применению в медицинской практике. Но удалить орган при наличии генов *BRCA1* и *BRCA2* во всех случаях нецелесообразно. Подход должен быть индивидуальным и взвешенным – с той же вероятностью возможно любое онкологическое заболевание в другом органе.

Показания к выполнению профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией – это наличие мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, обнаружение впервые выявленного гистологически верифицированного одностороннего РМЖ и ранее проведенная мастэктомия на второй молочной железе.

Абсолютно во всех случаях врач информирует женщину о рисках и ее состоянии на текущий момент. Обычно задумываться о проведении этих операций врачи советуют ближе к менопаузе и возрасту 50–60 лет, но данные стратегии оказываются неприемлемы для многих женщин и ограничивают себя косметическими и психологическими факторами. В обсуждении каждой конкретной ситуации принимают участие генетик и онколог. Также обязательны консультации пациентки с психологом и психиатром – таким образом, решение отчасти является коллегиальным. Окончательное «да» или «нет» всегда остается за самой женщиной, но подойти к принятию решения о превентивной операции она должна очень серьезно.

**Л.Н. Любченко:** Профилактическая мастэктомия снижает риск развития РМЖ на 90–95%. Двусторонняя сальпингоовариэктомия снижает риск развития рака яичника, фаллопиевых труб, первичного перитонеального рака и РМЖ. У носителей мутаций *BRCA* овариэктомия снижает риск развития рака яичников на 90%,

РМЖ – на 50%, а защитный эффект сохраняется в течение 15 лет.

С одной стороны, считается оправданным рекомендовать профилактическую овариэктомии носительницам *BRCA*, завершившим детородную функцию, с последующей заместительной гормонотерапией до достижения 50 лет. С другой стороны, есть мнение, что яичники даже после наступления менопаузы продолжают продуцировать гормоны, которые защищают женщин от остеопороза и других возрастных нарушений.

Наибольший опыт в выполнении контралатеральных профилактических мастэктомий (более 60) имеет ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, что связано как с наличием разрешения Минздрава России, так и с высоким профессиональным уровнем.

**ОС: Каковы юридические аспекты, связанные с диагностикой и лечением наследственного РМЖ?**

**Л.Н. Любченко:** Перед проведением генетического тестирования должно быть получено добровольное информированное согласие пациента. При этом врач обязан обеспечить его адекватной и правдивой информацией относительно тестирования. Врач-генетик должен обеспечить конфиденциальность генетической информации: доступ к ней не должны иметь работодатели, страховые компании и другие третьи лица во избежание возможной дискриминации.

**ОС: Какую проблему можно назвать ключевой при диагностике наследственного РМЖ в России?**

**Г.П. Корженкова:** Самое главное – это озабоченность самой женщины по поводу своего здоровья. Чтобы быть вовремя отправленной на анализ и обследование, достаточно регулярно проходить проверку у гинеколога и онколога.

Важное значение средств массовой информации – донесение до женщины, что маммография раз в 2 года после 40 лет (так как эпидемиологическую значимость РМЖ принимает только после этого возраста) и ежегодно после 50 лет позволит сохранить не только здоровье, красоту, но и жизнь.

Для пропаганды здорового образа жизни создается социальная реклама на телевидении, печатаются брошюры, например, при поддержке международной программы «Вместе против рака груди». В Великобритании женщинам рассылают индивидуальные приглашения для прохождения регулярного обследования: в случае выявления РМЖ при регулярном маммографическом обследовании лечение полностью бесплатное (хотя если она пропустила обследование, часть придется оплатить самой) – это одна из возможностей мотивировать женщину к регулярным прохождениям маммографии. В скандинавских, европейских странах, Канаде и США со школьной скамьи девочкам прививают правила самообследования молочной железы – и к 40 годам женщина четко знает, как правильно в соответствии с возрастом обследовать молочную железу.

## Наследственный РМЖ: профилактика или ожидание болезни?



Сергей Михайлович  
ПОРТНОЙ

Д.м.н., онколог-маммолог, ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

[sportnoj@yahoo.com](mailto:sportnoj@yahoo.com)

**ОС: Расскажите, пожалуйста, как обстоит ситуация с профилактическими операциями в России.**

**С.М. Портной:** По «Положению о Министерстве здравоохранения РФ», Минздрав уполномочен выдавать разрешения на применение новых медицинских технологий, методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. В разделе «Онкология» Государственного реестра медицинских технологий профилактическая мастэктомия не указана среди разрешенных к применению методов. Поэтому энтузиасты, выполняющие такие операции, могут иметь неприятности в случаях возникновения судебных исков.

В 2011 г. Минздрав в качестве проверки новой технологии выдал разрешение ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН на выполнение профилактической мастэктомии с одномоментной реконструкцией у больных односторонним РМЖ с мутацией гена *BRCA1* или *BRCA2*. Опыт РОНЦ включает 18 случаев профилактической мастэктомии и 7 случаев профилактического удаления придатков матки. При дальнейшем прослеживании больных мы не наблюдали развитие повторного РМЖ и рака яичников, т.е. эффективность профилактических операций была 100%.

В последний год в ситуации наметился выраженный прогресс: к выработке рекомендаций по лечению и профилактике заболеваний, в том числе РМЖ, привлекаются профессиональные ассоциации, в частности Ассоциация российских онкологов.

**ОС: Женщины, у которых при ДНК-тестировании были обнаружены мутации в генах *BRCA1/2*, оказываются перед дилеммой: принять ли профилактические меры или постоянно проверять, не развился ли РМЖ. Что бы Вы им посоветовали как клиницист?**

**С.М. Портной:** В рекомендациях по профилактике РМЖ на сайте Ассоциации российских онкологов (<http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/>) изложе-

но мое предложение на этот счет. Профилактическая мастэктомия снижает вероятность развития рака и риск умереть от РМЖ на 90–100% и может производиться здоровым женщинам. Операция может выполняться как с первичной реконструкцией молочной железы, так и без реконструкции. Часто возникает вопрос: кому может проводиться такая операция? По моему мнению, все женщины имеют право на выбор такого способа защиты от болезни. Существуют 3 группы риска:

- 1) женщины, у которых риск развития РМЖ, по заключению генетика, превышает популяционный (включая мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*);
- 2) женщины, у которых существуют морфологические признаки повышения риска развития РМЖ (атипическая протоковая гиперплазия, атипическая дольковая гиперплазия, дольковый рак *in situ*);
- 3) женщины, у которых риск развития РМЖ равен популяционному или не оценен.

Рекомендации представлены для обсуждения профессиональным сообществом и требуют утверждения Минздравом. В январе 2014 г. на Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» в Москве проходил первый этап обсуждения рекомендаций. Поддержку получило проведение профилактической мастэктомии только у женщин первой группы, т.е. имеющих наследственную предрасположенность к развитию РМЖ (<http://www.rosoncweb.ru/events/2014/01/22/archive/>).

**ОС: Существует ли превентивное лекарственное лечение для женщин с мутациями в генах *BRCA1/2*?**

**С.М. Портной:** Общепринятой химиопрофилактики не существует – в рекомендациях European Society of Clinical Oncology она отсутствует. Для этих целей исследуются антигормональные препараты. В России, так же как и в других странах, химиопрофилактику не проводят. Эта проблема все еще является предметом исследований.

**ОС: Есть ли необходимость в более интенсивном развитии направления в России (ДНК-диагностика и превентивное лечение)?**

**С.М. Портной:** Да, конечно. Многих женщин можно спасти от развития РМЖ. Это гораздо эффективнее, чем лечить болезнь даже в I стадии. Сейчас необходимо принять цепочку последовательных решений на профессиональном уровне: Ассоциации онкологов России – доработать предложенные рекомендации и представить их в Минздрав, а Минздраву – утвердить.

Материал подготовила  
Анна Петренко

№1\*  
\*Первый российский аналог соматостатина  
**Октреотид-депо**  
Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы<sup>1</sup>



### Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

- 60%\*** снижение уровня ПСА<sup>2</sup>
- 88%\*** отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.<sup>2</sup>
- 80%\*** уменьшение или отсутствие болевого синдрома<sup>2</sup>
- 85%\*** объективный положительный ответ на лечение<sup>1</sup>



Способ применения и дозы: Октреотид-депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2-х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

**ДЕПО ФОРМА в/м 1 раз в 28 дней**

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ  
115419 Москва, 2-ой Рошинский проезд, 8  
Тел:(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34  
E-mail: info@pharm-sintez.ru  
www.pharm-sintez.ru

\* - % количества пациентов.  
1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Табарова, С.В. Фастовский. ФГУ «Российский научный центр радиационной онкологии Росмедбиоинформ». Новая медицинская технология: «Октреотид-депо» в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы. Москва, 2009.  
2. И.Г. Русаков, А.А. Гришковец. «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Онкологический вестник». 15 мая 2012 г.  
Д.И. Ганов, С.А. Баранов. «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы». Опыт применения. Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул, 2012 г.



Уважаемые дамы и господа!  
Приглашаем вас принять участие в **ЮБИЛЕЙНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ** Российского общества онкоурологов

**5**  
сентября 2014

«КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ»

**РЕГИСТРАЦИЯ НА КОНФЕРЕНЦИЮ**

Для участия в конференции необходимо зарегистрироваться на сайте [www.roou.ru](http://www.roou.ru).

Предварительная бесплатная регистрация до 5 августа 2014 г. включительно.

После 5 августа 2014 г. регистрационный взнос для членов РООУ – 500 руб., для специалистов, не являющихся членами РООУ, – 1000 руб.

Оплатить регистрационный взнос вы сможете в день проведения конференции.

**Онлайн-регистрация** на сайте продлится до **24 августа 2014 г.** включительно.

**ОРГАНИЗАТОР:**

Российское общество онкоурологов

**ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:**

ООО «Агентство «АБВ-экспо»

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:**

г. Обнинск, Отель-Заповедник «Лесное», 130 км от МКАД, Калужская область, Малоярославецкий район, с. Неделное

**ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА:**

- ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
- Специализированное издание для урологов «Урология сегодня»
- Специализированное издание для онкологов «Онкология сегодня»

**ПРИ ПОДДЕРЖКЕ**

Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака»

**ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ:**

ООО «Агентство «АБВ-экспо»  
тел./факс: +7 (495) 988 8992, моб.: +7 (962) 954-0119  
info@abvexpo.ru, roou@roou.ru

[www.roou.ru](http://www.roou.ru), [www.abvexpo.ru](http://www.abvexpo.ru), [www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru)

ОЗНАКОМИТЬСЯ С БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О КОНФЕРЕНЦИИ ВЫ МОЖЕТЕ НА САЙТЕ [WWW.ROOU.RU](http://WWW.ROOU.RU).

**АНОНС**

## Ингибитор VEGFR нового поколения для лечения почечно-клеточного рака



Акситиниб, одобренный FDA в 2012 г., теперь появился и в России. Министерство здравоохранения РФ зарегистрировало новый препарат в качестве терапии 2-й линии для лечения распространенного почечно-клеточного рака (ПКР).

ПКР – высоковаскуляризованная опухоль. По данным исследования 6500 тканевых образцов (GeneLogic/Affymetrix®), она лидирует по экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF). Ранее терапия метастатического ПКР (мПКР) была малоэффективна: медиана общей выживаемости не превышала 1 года; частота объективного ответа

составляла приблизительно 10 %. Именно с появлением ингибиторов рецепторов VEGF и связанных с ними сигнальных путей началась новая эра в лечении мПКР.

Инлита® (акситиниб) – новый высокоселективный ингибитор тирозинкиназ (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), участвующих в механизмах патологического ангиогенеза, опухолевого роста и метастазирования злокачественных новообразований. В отличие от других таргетных препаратов данной группы акситиниб ингибирует рецепторы VEGF-1, VEGF-2, VEGF-3 в пиколярных концентрациях, что свидетельствует о высокой активности препарата.

Препарат одобрен по результатам исследования AXIS, в котором пациенты (n = 723) с рефрактерностью к предшествующей терапии рандомизировались на 2 группы в зависимости от применения цитокинов или ингибиторов тирозинкиназ (VEGF) в 1-й линии лечения. Одна группа принимала акситиниб, другая – сорафениб. Оказалось, что акситиниб обладает высокой эффективностью в качестве препарата 2-й линии и по своей активности убедительно превосходит сорафениб: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 6,7 и 4,7 мес соответственно, т.е. разница составила 43 %. Наиболее впечатляющий результат наблюдался у пациентов,

ранее получавших цитокины: ВБП в группе акситиниба практически в 2 раза превзошла таковую в группе сорафениба.

Компания Пфайзер приглашает участников и гостей VIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ, который пройдет в сентябре текущего года в Казани, на сателлитный симпозиум, где будут обсуждены данные исследований II и III фазы с результатами безрецидивной и общей 5-летней выживаемости. Гости симпозиума смогут обсудить клинические данные и оценить перспективы применения акситиниба (Инлита®), ингибитора VEGFR нового поколения, в российской клинической практике.

**ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ:**

- **Финансовая токсичность лечения: всегда ли имеет смысл назначать дорогостоящие виды терапии?**
- **Локальная терапия при раке молочной железы: современные тенденции**
- **Иммунотерапия опухолей: ближайшие перспективы**
- **Рекомендации по химиопрофилактике рака**

**«ОНКОЛОГИЯ СЕГОДНЯ» № 3 (6) 2014**

**УЧРЕДИТЕЛЬ**

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»  
Руководитель проекта: Белова А.А.  
anna.belova@abvpress.ru

**РЕДАКЦИЯ**

Главный редактор: Русаков И.Г.  
Зам. главного редактора: Каприн А.Д.  
Шеф-редактор: Жуков Н.В.  
Редактор: Камолов Б.Ш.  
Руководитель контент-группы: Гришковец А.И.

**ДИЗАЙН И ВЕРСТКА**

Дизайнер-верстальщик: Прокофьева Е.А.

**АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ**

115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15  
тел.: +7 (499) 929-9619  
e-mail: abv@abvpress.ru

**ПЕЧАТЬ**

ООО «Тверская Городская Типография»  
Заказ № 142.  
Тираж 10 000 экз.

**РАСПРОСТРАНЕНИЕ**

По подписке. Бесплатно.  
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.  
Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.