

**ЗНАЧЕНИЕ  
БИОМАРКЕРОВ  
ПРИ РМЖ**  
А.В. Снеговой

стр. 2

**НОВОЕ  
В ТЕСТИРОВАНИИ  
HER2**  
Е.М. Имянитов

стр. 3

**РМЖ  
И БЕРЕМЕННОСТЬ**  
А.А. Пароконная

стр. 4

**АДЬЮВАНТНАЯ  
ЛУЧЕВАЯ  
ТЕРАПИЯ РМЖ**  
Н.В. Деньгина и соавт.

стр. 6

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ  
ТАКТИКА В ЛЕЧЕНИИ  
РАКА ЯИЧНИКА**  
И.А. Покатаев и соавт.

стр. 7



## КАЛЕНДАРЬ РЕГИОНАЛЬНЫХ НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКИХ КОНФЕРЕНЦИЙ ОБЩЕСТВА В 2012 ГОДУ

февраль

**Рак яичников**  
Воронеж

март

**Лекарственное лечение  
опухолей ЖКТ**  
Краснодар

март

**Поддерживающая терапия**  
Красноярск

апрель

**Таргетная терапия  
злокачественных  
новообразований**  
Уфа

май

**Рак и репродукция**  
Самара

май

**Опухоли головного мозга**  
Нижний Новгород

июнь

**Меланома. Саркомы.**  
Санкт-Петербург

сентябрь

**Лекарственное лечение  
опухолей ЖКТ**  
Екатеринбург

октябрь

**Лекарственное лечение  
опухолей ЖКТ**  
Грозный

октябрь

**Рак молочной железы**  
Ульяновск

ноябрь

**Круглый стол  
Спорные вопросы  
лекарственного лечения  
злокачественных  
новообразований**  
Казань

декабрь

**Рак яичников**  
Новосибирск

# В НОВЫЙ 2012 ГОД

Завершился 2011 год – первый год существования Общества онкологов-химиотерапевтов.

За этот год мы стали достаточно сильной организацией, оказавшейся способной влиять на общественное мнение и мнение государственных структур, в том числе Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Так, при поддержке Общества изменен список ЖНВЛП, разработана концепция по изучению биоаналогов, которая сейчас обсуждается в Минздравсоцразвития, внесено предложение по орфанным заболеваниям, поднят вопрос о безопасности медицинского персонала, работающего с химиотерапией. Нами запущена программа национального масштаба по совершенствованию молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований с целью повышения эффективности лекарственного лечения в РФ. Программа не только позволит

практическим врачам бесплатно оценивать изменения в опухолевой клетке и назначать соответствующее лечение пациентам, но и приведет к созданию крупнейшего регистра с включением 5000 больных. На сегодняшний день решены вопросы, связанные с финансированием и организацией данной программы. Сайт программы [www.cancergenome.ru](http://www.cancergenome.ru) будет доступен в ближайшее время.

В 2011 Общество приступило к разработке рекомендаций по лечению злокачественных новообразований. Эта важнейшая коллективная работа целой группы экспертов приведет к появлению в первые месяцы 2012 года сборника рекомендаций для практических врачей, который бесплатно получают члены Общества.

Нами проведено 42 мероприятия с участием более 3000 онкологов в различных регионах! Впервые в России прошло совместное мероприятие с крупнейшим обществом –

ASCO. Сотрудничество с международными организациями успешно развивается.

Мы начали программу WEB-RUSSCO: в открытом доступе представлено видео 89 лекций с различных мероприятий, опубликовано видео всех лекций Российского онкологического конгресса 2011 и видео конференции по раку легкого (Казань) – на сайте Общества [www.rosoncweb.ru](http://www.rosoncweb.ru). С большим успехом состоялся первый вебинар, посвященный раку яичников. 27 января 2012 года состоится большая интернет-конференция, объединяющая «в прямом эфире» 16 российских городов и студии в них. Общество полностью финансирует эту программу.

Мы начали создавать базу клинических исследований в РФ, опубликованную на нашем сайте.

Интерес к обществу практических врачей возрастает – только на Российском онкологическом конгрессе мы включили 150 новых чле-

нов. На сегодняшний день создано 18 региональных отделений, выступивших с инициативой по проведению региональных конференций в 2012 году (см. календарь мероприятий).

Ежемесячно вебсайт общества [www.rosoncweb.ru](http://www.rosoncweb.ru) посещает 10 000 человек; ежедневно регистрируется 940 просмотров страниц сайта. В 2011 году вышло 12 номеров газеты общества, а также 2 номера журнала. Впервые российский онкологический журнал выходит на нескольких языках с полным бесплатным он-лайн доступом на английском языке на сайте [www.malignanttumors.org](http://www.malignanttumors.org).

Несомненно, в будущем году мы станем еще более влиятельной профессиональной организацией, будем набирать обороты в образовательной и издательской деятельности. Спасибо за Вашу поддержку и интерес к Обществу онкологов-химиотерапевтов. С Новым годом!

## АРСЕНАЛ ОНКОЛОГА-ХИМИОТЕРАПЕВТА ПОПОЛНИЛСЯ В 2011 ГОДУ

В 2011 году по результатам ряда исследований Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), а также Европейское медицинское агентство (EMA) зарегистрировали ряд новых препаратов для лечения онкологических заболеваний.

**Абиратерона ацетат (Zytiga)** в комбинации с преднизолоном одобрен для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию таксанами. Абиратерона ацетат – это пероральный ингибитор биосинтеза андрогенов, действующий посредством подавления ферментного комплекса CYP17.

**Акситиниб (Inlyta)** 7 декабря 2011 года рекомендован Комитетом по онкологическим препаратам FDA для регистрации по показанию «вторая линия терапии метастатического рака почки». Акситиниб относится к классу ингибиторов тирозинкиназы и подавляет активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR).

**Вандетаниб (Caprelsa)** одобрен для лечения больных метастатическим мелкоклеточным раком щитовидной железы. Вандетаниб подавляет активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и эпидермального фактора роста (EGFR).

**Вемурафениб (Zelboraf)** зарегистрирован для лечения пациентов с метастатической меланомой и экспрессией гена BRAF V600E, которая встречается у половины больных.

**Деносуаб (Prolia)** рекомендован в группе больных с высоким риском перелома: пациентам с метастатическим раком предстательной железы, получающим антиандрогенную терапию, или больным раком молочной железы, получающим адьювантную терапию ингибиторами ароматазы (Примечание: в 2010 году деносуаб

под названием Xgeva был зарегистрирован для лечения пациентов с метастазами в кости). Деносуаб – полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее RANKL.

**Ипилимумаб (Yervoy)** рекомендован в качестве терапии первой линии метастатической меланомы кожи. Ипилимумаб связывает антиген CTLA-4 на лимфоцитах, тем самым, блокирует супрессивный эффект и активизирует иммунную систему.

**Кризотиниб (Xalkori)** одобрен для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого и экспрессией гена ALK, которая встречается у 1-7% больных.

**Пэгинтерферон альфа-2b (Sylatron)** зарегистрирован для адьювантного лечения меланомы кожи у пациентов с вовлечением лимфатических узлов.

Пэгинтерферон альфа-2b относится к препаратам иммунотерапии.

**Сунитиниб (Sutent)** зарегистрирован для лечения больных нерезектабельными, метастатическими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Сунитиниб является мультитаргетным препаратом, ингибирующим, главным образом, активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и фактора роста тромбоцитов (PDGFR).

**Эверолимус (Afinitor)** зарегистрирован для лечения больных нерезектабельными, метастатическими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Эверолимус – это ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR).

**Цетуксимаб (Erbitux)** в комбинации с производными платины и 5-фторурацилом рекомендован в качестве первой линии терапии больных с метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи. Цетуксимаб представляет собой моноклональное антитело, блокирующее рецептор эпидермального фактора роста (EGFR).



# РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕШЕНИЯ

А.А. Пароконная,  
РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Проблема рака молочной железы и беременности существует не одно столетие. Еще в 1880 году Гросс высказывался о том, что рак молочной железы, развивающийся на фоне беременности и лактации, обладает быстрым ростом и более выраженным злокачественным течением.

На протяжении более полувека это положение казалось единственно верным, вплоть до того, что Haagensen и Stout при определении критериев операбельности у больных раком молочной железы выделили в группу «неоперабельных» беременных и лактирующих женщин, считая любые попытки их лечения заведомо обреченными на неудачу. Однако последние наблюдения (1948) приводят этих же исследователей к выводу о том, что сам по себе факт сочетания рака и беременности не может служить противопоказанием к лечению. Начиная с 50-х годов в литературе начинают появляться более оптимистичные прогнозы относительно течения и отдаленных исходов заболевания у данной группы больных. Тем не менее, большинство подобных сообщений и до сих пор сводится к описанию либо отдельных клинических случаев, либо ограниченных по численности серий наблюдений. В настоящее время принят международный термин PAVCS: Pregnancy associated breast cancer («Рак молочной железы, ассоциированный (связанный) с беременностью»), который можно встретить в различных литературных источниках. Он подразделяется на три клинические ситуации, когда: 1) рак диагностируется на фоне существующей беременности, 2) рак диагностируется на фоне на фоне лактации и 3) рак диагностируется в течение 1-го года после завершения беременности.

**Эпидемиология.** Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2 место по частоте после рака шейки матки среди всех злокачественных новообразований, диагностированных во время беременности. На 3000 беременностей приходится 1 случай РМЖ. Около 3% всех случаев рака диагностируются во время беременности. 25% случаев заболевания встречается в возрасте до 45 лет, в активный репродуктивный период. Заболевают преимущественно женщины в возрасте от 32 до 38 лет. В возрасте до 35 лет на фоне беременности РМЖ болевают 14% женщин, в возрасте до 40 лет 11%, а в возрасте от 40 до 45 лет от 7,3 до 10%. Средний возраст беременных пациенток составляет таким образом 33 года.

Начало на стр. 3  
(«Новое в тестировании статуса онкогена HER2»)

capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *Oncologist*. 2008; 13(10):1114-9.

Sauter G, Lee J, Bartlett JM, Slamon DJ, Press MF. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1323-33.

Schechter AL, Stern DE, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, Weinberg RA. The new oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature*. 1984 Dec 6;312(5994):513-6.

Schneider-Merck T, Trepel M, Lapatinib. *Recent Results Cancer Res*. 2010;184:45-59.

Schwartzberg LS, Franco SX, Flaxman A, O'Rourke L, Maltzman J, Johnston S. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2010;15(2):122-9.

Semba K, Kamada N, Toyoshima K, Yamamoto T. A v-erbB-related proto-oncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-Ubiquitin growth factor receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985 Oct;82(19):6497-501.

Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/

**Анамнез.** В 82% случаев пациентки самостоятельно выявляют опухоль в I триместре. Наиболее характерной жалобой у 95% больных является определение болезненных неформенных масс в ткани молочной железы, часто сопровождающихся дискомфортом в области соска (болезненность, покалывание, отечность), изменение состояния всей молочной железы в виде асимметричного набухания и уплотнения, одностороннее увеличение лимфатических узлов. К моменту установления правильного диагноза заболевание нередко находится в неоперабельной стадии. Поздняя диагностика РМЖ в период беременности приводит к отсрочке проведения антиракового лечения. В среднем на 2-3,5 месяца. К моменту установления диагноза средние размеры опухоли колеблются от 5-6 см до 15 см, процент распада пространственных форм от 72 до 85%, в 20% случаев выявляются метастазы во внутренние органы.

**Диагностика. Физикальное исследование.** Стандартное пальпаторное исследование неэффективно и до сих пор сводится к описанию либо отдельных клинических случаев, либо ограниченных по численности серий наблюдений. В настоящее время принят международный термин PAVCS: Pregnancy associated breast cancer («Рак молочной железы, ассоциированный (связанный) с беременностью»), который можно встретить в различных литературных источниках. Он подразделяется на три клинические ситуации, когда: 1) рак диагностируется на фоне существующей беременности, 2) рак диагностируется на фоне на фоне лактации и 3) рак диагностируется в течение 1-го года после завершения беременности.

**Инструментальные исследования.** Стандартное маммографическое исследование ассоциируется с негативным влиянием на плод. Однако, маммография при адекватном экранировании и защите плода, в ряде случаев может выполняться. Исследование, включающее передний и боковой снимки воздействует на плод в дозе только 0,004 -0,005 Гр. В то время как считается (данные анализа поражений, вызванных бомбардировкой Хиросимы и Нагасаки), что самопроизвольный аборт и «мальформация» плода вызывается дозой 0,05-0.1 Гр при сроке беременности менее 25 недель. Однако, маммография существенного диагностического значения не имеет и в 25% случаев у беременных больных дает ложноположительную картину, т.к. опухолевые массы сливаются с гиперпролиферированными тканями, не позволяя четко дифференцировать злокачественную опухоль. Тем более содержание «жидкостного компонента» увеличивается, а количество «контрастирующей» жировой ткани, которая обычно помогает выявлять опухоль, уменьшается.

Ультразвуковое исследование является вариантом наиболее рекомендуемым при постановке диагноза

«рак» у беременных и лактирующих пациенток и позволяет провести дифференциальный диагноз между кистозными и солидными образованиями у 97% больных.

Цитологическое и гистологическое исследование являются самыми достоверными и ценными методами диагностики. Однако, результат цитологического исследования у пациенток с существующей беременностью во многом зависит от опыта работы цитолога с аналогичными случаями.

Наиболее достоверным методом диагностики остается морфологическое исследование. Экзизионная биопсия, выполняемая под местной анестезией, является «золотым стандартом» при любой неясной патологии в молочной железе. При завершённой беременности для снижения риска развития лактационной свищи рекомендуется прекратить лактацию приблизительно за неделю до проведения манипуляции. После выполнения биопсии рекомендуется использование холода и тугое бинтование молочных желез. Со временем «биопсионные иглы» позволяют выполнять эту процедуру с менее травматичным применением лучевой терапии. Органосохраняющие операции (радикальная резекция) при сохранении беременности не желательны, так как требуют дополнительной лучевой терапии, а она может проводиться только после завершения беременности. При начальных сроках беременности органосохраняющая операция может быть дополнена полихимиотерапией, начиная со второго триместра и лучевой терапией после раннего родоразрешения.

**Дифференциальная диагностика.** Типичной ошибкой в клинической практике является постановка диагноза лактационный мастит при наличии злокачественной опухоли в молочной железе. Кроме совпадения сроков проявления истинного лактационного мастита и рака молочной железы не редкостью является и совпадение клинической картины. В клинке возрастает число случаев применения лечебных физиотерапевтических процедур, которые стимулируют диссеминацию злокачественного процесса и приводит к быстрой инвазии в окружающие ткани, образуя так называемые «острые» или «диффузно-инфильтративные» формы рака. Дифференциальный диагноз следует проводить также с фиброаденомой, листовидной опухолью молочной железы, галактоцеле, липомой, лимфомой, гамартомой, саркомой, туберкулезом.

**Лечение.** Выбор метода лечения у беременных больных РМЖ следует определять индивидуально с учетом данных о распространенности опухоли и срока беременности и предпочтительно консилиумом с привлечением хирурга, акушера, химиотерапевта, генетика, психолога. Существует несколько вариантов лечения беременных пациенток. Первый определяется самой матерью и ее семьей, приоритетно является защита и здоровье плода. Эффективность лечения матери снижается. В случаях, когда у беременных диагностируется распространенный РМЖ с (множественными) отдаленными метастазами, и после беседы с родственниками пациентки, приоритетной целью становится здоровье плода, - всякое лечение откладывается до момента родов. Прогноз у пациентки, выбравших этот вариант, крайне неблагоприятен. Второй вариант направлен на спасение прежде всего матери. Беременность немедленно прекращается и лечение проводится в полном адекватном распространённости процесса объеме. Планирование лечения РМЖ в дальнейшем не отличается от такового у небеременных женщин. Третий вариант, который применяется во всем мире последние 20 лет: лечение проводится не прерывая беременность, что позволяет

new oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177-82.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.

Tanner M, Ganeberg D, Di Leo A, Larismond D, Rouas G, Piccart MJ, Isola J. Chromogenic *in situ* hybridization: a practical alternative for fluorescence *in situ* hybridization to detect HER-2/neu oncogene amplification in archival breast cancer samples. *Am J Pathol*. 2000 Nov;157(5):1467-72.

Wada T, Myers JN, Kokai Y, Brown VI, Hamuro J, LeVeau CM, Greene MI. Anti-receptor antibodies reverse the phenotype of cells transformed by two interacting proto-oncogene encoded receptor proteins. *Oncogene*. 1990 Apr;5(4):489-95.

Wolf AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF. American Society of Clinical Oncology: College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 1;25(1):118-45.

при сохранении плода начать лечение матери и предполагает применение как современных оперативных вмешательств, так и противоопухолевую лекарственную терапию, начиная со II триместра беременности. Доказанная безопасность проведения полихимиотерапии (режимы AC, CAF), у беременных пациенток, начиная с 14 недели, делает возможным выполнение, адекватного стадии заболевания лечения, сохраняя плод.

При начальных стадиях рака возможно выполнение оперативного вмешательства в качестве первого этапа лечения. Радикальная мастэктомия или органосохраняющая операция во время беременности безопасна, не несут в себе риска в отношении плода и не приводят к развитию самопроизвольного аборта. Общая анестезия во время операции также является безопасной как для организма матери, так и плода. Радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц является наиболее рациональным хирургическим объемом при начальных стадиях, когда пациентка хочет сохранить беременность. Мастэктомия не нуждается в дополнительном применении лучевой терапии. Органосохраняющие операции (радикальная резекция) при сохранении беременности не желательны, так как требуют дополнительной лучевой терапии, а она может проводиться только после завершения беременности. При начальных сроках беременности органосохраняющая операция может быть дополнена полихимиотерапией, начиная со второго триместра и лучевой терапией после раннего родоразрешения.

**Собственные наблюдения**

Нами изучена группа из 245 больных РМЖ, диагностированного на фоне беременности, лактации или в течение 1-го года после завершения беременности, получавших лечение в Российском Онкологическом научном центре в период с 1964 по 2009 год. В качестве контрольной группы использованы 268 наблюдений за пациентками, у которых «связь заболевания с беременностью» не выявлена. В среднем больные прослежены 63 месяца, медиана времени наблюдения составила 48 месяцев. Средний возраст исследованных больных, составил 33 года. Основными жалобами беременных и лактирующих больных явились следующие: в 97% определяется опухоль в молочной железе, в 54% - увеличение молочной железы в размере. Иперемия кожи наблюдалась в 21%. В 10% отмечалась деформация молочной железы. 95% больных обнаружили опухолевый узел самостоятельно, при этом 20% из них не обращались далее за врачебной помощью. Отмечена высокая частота врачебных ошибок при диагностике рака во время беременности и лактации: 28%. Средние размеры опухоли в группе беременных и лактирующих больных в 37% достигали 5 и более сантиметров, по сравнению с 15% в контрольной группе. Опухолевый узел занимал ½ объема и весь объем молочной железы в исследуемой группе в два раза чаще, чем в контрольной. В 73% имелось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Над/подключичные лимфатические узлы обнаружены в группе беременных и лактирующих больных в 8%. Частота отечно-инфильтративных форм была в два раза выше в группе беременных и лактирующих больных, чем в контрольной группе. Третья стадия рака наблюдалась в группе беременных и лактирующих больных в 53% в сравнении с 38% из контрольной группы. Случаи с генерализацией процесса – в 7% по сравнению с 1% из контрольной группы. В группе повышена частота функционально значимых наследственных мутаций гена BRCA1 в 17,5%, и полиморфных вариантов гена BRCA2 в 84,7% наблюдений. Окончательно верифицировать диагноз на основании цитологического исследования удаленных лимфатических узлов в 82% верифицировать диагноз «рак» удалось с помощью Аге-биопсии. Патоморфологический анализ удаленных опухолей показал, что в исследуемой группе достоверно чаще чем в контрольной

встречается «плохо отграниченный» опухолевый узел, раковые эмболы в сосудах и лимфатических щелях, инвазия опухоли в дерму.

Не обнаружено различий в двух сравниваемых группах по гистологическому варианту, форме роста опухоли, степени злокачественности, и такой патоморфологической характеристике как «прорастание капсулы метастатических лимфатических узлов». Процент опухолей с гиперэкспрессией гена Her2-печ также не превышает таковой в контрольной группе : 27% и 24,5% соответственно. Различий в частоте гиперэкспрессии гена в зависимости от срока беременности нами не установлено. Медиана индекса пролиферации Ki-67 при беременности и лактирующих больных выше в два раза по сравнению с контрольной группой. Со сроком беременности увеличивается уровень индекса Ki-67.

6% пациенток составили группу, в которой лечение начиналось не прерывая беременность. При этом в одном случае проведен I курс полихимиотерапии во II триместре. У 8 больных в различных объемах выполнены оперативные вмешательства. Врожденных пороков плода, перинатальной смерти не отмечалось ни в одном наблюдении. Все пациентки живы без признаков прогрессирования заболевания.

## Собственные наблюдения

У 21% больных лечение начиналось позже установки диагноза на один-два триместра или было отложено до родоразрешения. Из 30 пациенток, которые начали лечение с отсрочки на 3 и более месяцев, 50% имели рецидивы и метастазы. Умерли в сроки до 10 месяцев от начала лечения 40% больных. Третью группу составили 79% пациенток, у которых лечение начиналось непосредственно в том триместре, в котором был поставлен диагноз. Беременность прерывалась или завершалась преждевременными или срочными родами и лечение начиналось с учетом стадии, в которой было диагностировано заболевание. Комбинированное или комплексное лечение включало в 65% предоперационную и адъювантную полихимиотерапию. В основном использовались лекарственные режимы включающие адриамицин или режим CMF, которые имели одинаковую эффективность в исследуемой группе.

Вид применяемого оперативного вмешательства: радикальная мастэктомия или органосохраняющая операция не влияли на течение и прогноз рака. Так, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в группе органосохраняющего лечения и в группе с мастэктомией при I и II стадиях равны, так же как и при III стадиях рака молочной железы. Применение адъювантной полихимиотерапии не влияло на прогноз заболевания при начальных стадиях. При IV и III-х стадиях применение адъювантной полихимиотерапии позволило достичь 64% 5-летней и 55% 10-летней общей выживаемости. Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 55%; а 10-летняя - 47%. Наше исследование показало, что у беременных пациенток 56% случаев являются «рецептороинертными» опухоли, преимущественно по рецепторам прогрестерона.

С увеличением срока беременности растет частота «скрытых» неблагоприятных патоморфологических признаков, влияющих на прогноз заболевания. Так, даже при начальных стадиях с увеличением срока беременности растет число больных с «плохо» отграниченным опухолевым узлом, распространением раковых клеток по протокам и лимфатическим щелям. Однако, при местнораспространенном раке, проявление этих признаков мало различается по частоте в зависимости от триместра. Наилучшие показатели выживаемости сопровождался либо ранним сроком прерывания беременности (абортом до 12 недель), либо завершением беременности в срок. Завершение беременности во II триместре и в первой половине III триместра имеет тенденцию к более низким показателям общей и безрецидивной выживаемости. При сравнении показателей выживаемости в двух группах без учета стадии,

5-летняя общая выживаемость у беременных и лактирующих больных достоверно ниже общей выживаемости в контрольной группе: несмотря на то, что 5-летняя безрецидивная выживаемость в обеих группах статистически значимо не различаются. При одинаковой частоте локальных рецидивов и отдаленных метастазов в группах, локализации метастазов и скоростях их появления достоверно чаще приводятся беременных и лактирующих больных к смерти. Отдаленные метастазы в исследуемой группе беременных и лактирующих больных возникли в 1,7 раза быстрее, чем в контрольной, метастазы в печень встречались у беременных и лактирующих больных в 19%, а в контрольной группе в 10%. Это соответственно влияло на сниженные общие выживаемости.

При стратификации материала по стадиям не получено достоверных различий в показателях как общей, так и безрецидивной выживаемости в двух сравниваемых группах. Исключение составили лишь случаи с III стадией, которые характеризовались худшим прогнозом по сравнению с аналогичной стадией из контрольной группы.

Таким образом, проблема рака молочной железы и беременности является в настоящий момент комплексной, требующей коллективного участия врачей различных специальностей: онкологов-хирургов, онкологов-химиотерапевтов, акушеров-гинекологов, онко-генетиков, а также разработок единой программы поэтапного обследования беременных женщин для выявления болезни на максимально ранних сроках.

**Изучение проблемы «рака молочной железы и беременности» проводится в РОИЦ им.Н.Н.Блохина РАМН и в настоящее время. Исследования осуществляются на основании научного протокола. Приглашаем к участию в многоцентровом исследовании специалистов в области онкологии, акушерства-гинекологии и прочих специальностей. E-mail: ANAPARI@yandex.ru.**

**КАК ЖИВУТ РОССИЙСКИЕ ОНКОЛОГИ?**

Н.В. Жуков,  
член правления Общества онкологов-химиотерапевтов, зав. отделением клинической онкологии ФГУ ФНЦД ДГОИ

Не так давно мы опубликовали результаты опроса американских онкологов, показавшего, что это весьма обеспеченные и довольные жизнью люди, получающие достойную компенсацию за свою работу. Разумеется, нам показалось интересным узнать ситуацию в России.

К настоящему времени на вопросы, частично схожие с вопросами, заданными американцами, ответили 73 онколога из РФ. Результаты оказались весьма интересными.

Так кто же такой российский онколог, имеющий доступ в интернет и посещающий сайт RosOncoWeb?

Прежде всего, наш российский онколог, к сожалению, не очень активен в областях, касающихся социальной жизни. Наш сайт ежедневно посещает около 500 человек, из чего можно косвенно оценить число постоянных посетителей, большинство из которых, скорее всего, являются именно онкологами. Семьдесят три из 300-400 – это, конечно, не так плохо, однако такие цифры говорят о том, что многие коллеги остались в стороне от участия в опросе.

Интересной оказалась и демография посетителей сайта. Ожидаемым оказалось преобладание врачей, практикующих в онкологических диспансерах и онкологических отделениях многопрофильных больниц, которых оказалось 62% из участвующих в опросе. На втором месте (также ожидаемо) расположились сотрудники НИИ и академических центров, составившие 30%. Сотрудников поликлинических кабинетов оказалось всего 3%. Совершенно неожиданным оказалось относительно большое (относительно малой распространенности этой категории врачей в нашей стране) представительство врачей-онкологов из частных клиник – почти 6%. Еще одной неожиданностью оказалось широкое представительство хирургов-онкологов на нашем, казалось бы, «химиотерапевтическом» сайте – хирургов оказалось 42,5% (чему мы, разумеется, очень рады). Химиотерапевты хотя и составили большинство респондентов – 44%, однако это большинство явно нельзя назвать подавляющим. Кроме того, к нашей радости, в опросе участвовали (а значит, посещают наш сайт) и лучевые терапевты, и диагносты, и даже администраторы здравоохранения. Большинство из принявших участие в опросе специалистов трудятся в стационаре или в стационаре, и амбулаторно (90%). Среди врачей, принявших участие в опросе, 63% оказались обладателями значимых профессиональных достижений – ученой степени, высшей или первой врачебной категории, административной должности и даже ученых званий.

Как же живут эти образованные и заслуженные специалисты? Как оказалось, не так уж и хорошо. Причем не только по американским меркам, но и по сравнению с представителями многих гораздо менее трудоемких и ответственных специальностей.

Врачи-онкологи значимо перерабатывают сверх положенных им по трудовому договору рабочих часов. Вместо предусматриваемой трудовым договором (и, соответственно, оплачиваемой) 20-40-часовой (52% респондентов) и 40-60-часовой рабочей недели (45% респондентов) наши онкологи, похоже, против своей воли стремятся выполнить и перевыполнить мечту миллиардера Михаила Прохорова – 60 часов и более в неделю тратят на работу 55% опрошенных. Более 40-60 часов – 33% опрошенных. Более

того, 65% опрошенных специалистов при этом еще и работают по совместительству в своей или других клиниках, а также по неведущим специализациям. И это не удивительно, т.к. оплату их труда достойной компенсацией за работу назвать трудно. Цифры зарплата большинства специалистов, принявших участие в опросе, и «близко не стояли» со средней зарплатой американских онкологов в 285 тысяч долларов США в год. Лишь 5,5% респондентов ответили, что получают от 40 до 20 тысяч рублей в месяц (примерно 16-20 тыс. долларов в год), 1,4% – от 60 до 100 тыс. рублей в месяц (36-40 тыс. долларов в год) и 5,5% «счастливчиков» получают более 40 тыс. долларов в год.

Зарплаты остальных специалистов значимо уступают таковым у наших соотраждан, выполняющих работу, не требующую ни высшего образования, ни ненормированного рабочего дня, и тем более не предусматривающую уголовной ответственности за ошибку «в производстве». Во сколько же оценивает государство и общество труд людей, занимающихся борьбой со второй по частоте причиной смерти в мире? Мы сопоставили зарплаты онкологов с зарплатами представителей неврачебных специальностей, взятых с сайта департамента труда и занятости г. Москвы:

Зарплата (тыс. руб. в месяц)	% респондентов	Сопоставимые по оплате специальности
< 10	10	Не найдено (наверное, нет надежды найти работников на такую зарплату)
10-20	40	Дворник, токарь, разнорабочий, курьер, мерчендайзер, повар, кассир, официант, парикмахер, автомойщик
20-30	30	Токарь, оператор по заварке ПВХ, слесарь-сантехник, сварщик, секретарь, повар, кассир, операционист в банке, автомеханик, автомойщик

Однако и оплату вышеуказанных специалистов-«составляющих», получающих от 40 до 100 тысяч рублей в месяц, запредельно назвать нельзя (во всяком случае, по московским меркам). В этом диапазоне на кабинетах представителей таких специальностей, как водитель троллейбуса, инженер по технике безопасности, машинист электропоезда в метро, автомойщик, водитель-экспедитор, инженер-консультант по холодильному оборудованию, прораб и т.д.

Что же хочет общество и государство получать за эти бешеные деньги, кроме 60-часовой рабочей недели, высокого профессионализма, гуманизма, соблюдения клятвы Пиппократа и т.д.? Как оказалось, не так уж и мало. Судя

**РЕГИСТР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**  
на веб-сайте  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

**Уважаемые коллеги!**  
Общество онкологов-химиотерапевтов просит направить информацию о текущих клинических исследованиях в ваших учреждениях для размещения в соответствующем разделе на сайте [www.roscoweb.ru](http://www.roscoweb.ru)

Это позволит:

- Информировать медицинское сообщество о клинических исследованиях в онкологии в РФ и создать единую базу.
- Увеличить набор пациентов в исследование.
- Сделать Ваше учреждение более привлекательным для спонсоров, проводящих исследования.
- Установить взаимодействие между врачами-онкологами.

Сегодня регистр содержит информацию о > 30 клинических исследованиях в онкологии в РФ.  
Доступ свободный.

по ответам респондентов – весьма значительной нагрузки по основной специальности, представленной от 20-50 (51% респондентов) до 50-100 (15% респондентов) больных в неделю, 11% специалистов, принимавших участие в опросе, ответили, что неделю им приходится лечить более 100 больных. Более того, общезвестно, что лечебная работа не является единственной нагрузкой врача. Вынужденное бумаготворчество (заполнение сотен отчетов, больничных листов, направлений и т.д.), попытки «ручной наладки» буксующего взаимодействия со смежными специалистами (запись на исследование, организация перевода больных, разговоры со страховочными компаниями), «выбивание» вечного отсутствия препаратов – это все обязанности врача. А если не обязанности, то суровая необходимость – если врач не возьмет на себя эти функции, то встанет основная лечебная работа. В ряде случаев подобная деятельность занимает значимую или даже большую часть рабочего времени врача. Что, собственно, и неудивительно. Это использовать труд американского онколога со средней оплатой почти 25 тыс. долларов в месяц для заполнения бумажек – преступление, за которое любой администратор здравоохранения будет немедленно уволен, а наш российский собрат вполне может заниматься писечей и диспетчерской работой, т.е. его оплата вполне сопоставима с секретарской. Согласно ответам респондентов, у 60% из них более половины рабочего времени занимает бумажная (и прочая организационная) работа.

Так может быть государство и общество воздают специалистам «по заслугам» хотя бы морально? Может быть... Но, к сожалению, делают они это весьма нежалежно для рядовых врачей. Согласно результатам опроса, почти 77% принявших в нем участие врачей-онкологов признались в том, что отношение к врачам в обществе является скорее стимулом против работы по специальности. Еще 11% респондентов не увидели стимула к работе в тех «сигналах», которые посылает им общество и государство, и лишь 12% наших коллег чувствуют, что их работа ценится людьми, для которых они работают.

На этом фоне, увы, удивительными выглядят ответы респондентов на заключительные вопросы. Более чем каждый 10-й из опрошенных специалистов (12%) ответил, что если бы повторно решал вопрос о выборе профессии, он бы выбрал другую профессию. Это говорит о том, что многие из опрошенных специалистов чувствуют, что их работа не приносит им удовлетворения, и они хотели бы сменить профессию. Это говорит о том, что многие из опрошенных специалистов чувствуют, что их работа не приносит им удовлетворения, и они хотели бы сменить профессию.

Продолжение на стр. 6

# АДЬЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: К ВОПРОСУ О СРОКАХ ЕЁ ПРОВЕДЕНИЯ

Н.В. Дьянгина, В.В. Родионов, Д. Ньяро  
Ульяновский государственный университет, кафедра онкологии и лучевой диагностики,  
Ульяновск

Для любого специалиста, занимающегося лечением рака молочной железы, будь то хирург, химиотерапевт или радиационный онколог, актуальность проблемы лучевой терапии не вызывает сомнений. Тема эта весьма интригующая и традиционно рождающая большое количество споров в отношении различных аспектов этого вопроса.

Не вызывают сомнений, пожалуй, лишь три факта. Во-первых, это необходимость проведения облучения у подавляющего большинства оперированных пациенток. Крупнейшие мета-анализы EBCTCG 2005 (1), и Goodwin 2009 (2), подтверждают, что добавление послеоперационной лучевой терапии в план лечения приводит к снижению абсолютного риска локального рецидива, а также к снижению риска смертности от рака молочной железы. Во-вторых, решение о проведении лучевой терапии должно быть принято мультидисциплинарной командой, полноправным членом которой является радиационный онколог. И, наконец, современные методики лучевой терапии, в частности, 3-D конформная лучевая терапия, должны прочно войти в рутинную практику для обеспечения максимального эффекта лечения и, что крайне важно, избегания возможных осложнений.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов всегда остается вопрос о сроках проведения адьювантной лучевой терапии.

Стандартный режим облучения (50 Гр за 25 фракций в течение 5 недель) рекомендован для проведения адьювантной лучевой терапии на молочную железу или грудную стенку, а также зоны регионарных лимфоузлов. При необходимости проводится дополнительное облучение в дозе 10–20 Гр традиционным фракционированием на ложе удаленной опухоли или рубец на грудной стенке.

Однако различные онкологические центры мира применяют весьма разнообразные режимы фракционирования дозы при облучении больных раком молочной железы, и выбор этого зачастую определяется не только традициями центра. Большую роль в этом вопросе играет проблема соотношения во времени адьювантной химиотерапии и лучевой терапии. Оптимальная последовательность этих видов лечения на послеоперационном этапе неизвестна. Проспективных исследований, способных пролить свет на данную проблему, немного, результаты их опять-таки противоречивы, но на основании имеющихся данных европейские эксперты рекомендуют следующее:

1. При наличии показаний к адьювантной химиотерапии и лучевой терапии, предпочтение отдается более раннему началу химиотерапии.
2. Пациенты, которым не показана адьювантная химиотерапия, должны начать лучевую терапию как можно раньше после операции, по крайней мере, в течение первых 8 недель;
3. Пациенты, прошедшие адьювантную химиотерапию, должны начать лучевую терапию в течение ближайших 4 недель после последнего проведенного цикла химиотерапии;
4. Говоря о сроках в целом, лучевая терапия у больных после химиотерапии должна быть начата в течение 6 месяцев после операции (согласно рекомендациям St.Gallen – в пределах 12–16 недель);
5. Длительные перерывы в лечении должны быть исключены; максимальная задержка между лечебными циклами – не более 1 недели.

Казалось бы, соглашение достигну-

то. Однако на практике мы зачастую встречаемся с ситуациями, когда по-ложные полтора уже остались позади, а пациентка по той или иной причине всё ещё продолжает получать химиотерапию, когда самый смысл именно послеоперационной лучевой терапии утрачивается. Какой радиотерапевт не роптал хоть единожды по этому поводу? Непримиримость ряда специалистов с подобными ситуациями способствовала поиску различных путей решения проблемы. Без сомнения, отсрочивание любого из них может быть потенциально опасно, поэтому идеальным решением было бы одновременное их применение.

В настоящее время именно химиолучевое лечение является стандартом лечения таких солидных опухолей, как рак лёгкого, прямой кишки, головы и шеи, шейки матки. Абсолютно логично стремление исследователей найти оптимальную комбинацию и при раке молочной железы. Тем не менее, подобных программ в настоящее время не существует по причине высокой токсичности такого лечения, особенно при применении антрациклин-содержащих схем химиотерапии.

Несколько исследователей отметили, что одновременное применение лучевой терапии и химиотерапии по схеме CMF вполне осуществимо. Rouesse et al., 2006 (5) в рандомизированном исследовании III фазы показали, что после органосохраняющих операций риск развития локального рецидива в 2,8 раза выше при последовательном назначении лучевой терапии и химиотерапии с применением 5-фторурацила, циклофосфана и митоксантрона, тогда как показатели общей и безрецидивной выживаемости были примерно одинаковы в обеих группах. Однако эти схемы в настоящее время не являются рутинно применяемыми у больных, имеющих высокий риск развития локального рецидива или отдалённых метастазов; в этих ситуациях предпочтение отдаётся именно антрациклин-содержащим схемам и, в ряде случаев, с последующим лечением таксанами. Проспективное исследование Burstein et al., 2006 (6), одно из пока немногих, поставивших цель определения безопасности одновременного использования таксанов и облучения на адьювантном этапе лечения больных раком молочной железы, показало абсолютную неприемлемость такой комбинации по причине высокой токсичности. У четверти пациенток развились такое грозное осложнение, как лучевая пневмония, и попытки снизить дозу препарата также не привели к снижению частоты развития подобных реакций.

В своё время были предложены и другие комбинации лучевой терапии и химиотерапии. Например, один из вариантов – так называемый сэндвич-режим, когда лучевая терапия проводится в промежутке между тремя курсами адьювантной химиотерапии. Однако большую популярность такая схема не приобрела. Своёобразной иллюстрацией научного поиска может служить исследование Haffy et al., 2006 (7), в котором были проанализированы результаты лечения 535 больных, распределённых на 4 группы. В первой группе адьювантная химиотерапия и лучевая терапия проводились одновременно, во второй лечение было начато с облучения, в третьей – с химиотерапии, и в четвёртой применён сэндвич-курс (3 курса ХТ, облучение, оставшихся 3 курса ХТ). Период наблюдения был достаточно коротким – 8,8 лет. Анализ показал, что в плане безрецидивной выживаемости не планировались результаты, как и предполагалось, были в группе химиолучевого лечения по сравнению

со всеми остальными (92% против 83%,  $p < 0.001$ ). Тем не менее, высокая токсичность подобной терапии у больных раком молочной железы не позволяет в настоящее время взять подобную схему на вооружение.

Невозможность действовать в каком-либо одном направлении всегда заставляет искать другие пути выхода из ситуации; как сказал поэт, «Отказ... Он направляет мозг и новым взглядом комнату обводит». Этой другой и, как оказалось, более популярный путь – сокращение длительности курса лучевой терапии за счёт выбора иного режима фракционирования, что позволило бы провести укороченное облучение в промежутке между операцией и началом адьювантной химиотерапии.

Для ограниченной части больных, перенесших органосохраняющую операцию, эта проблема может быть решена путём применения так называемого парциального облучения молочной железы (APBI), либо методом брахитерапии, либо интраоперационно, электронным или рентгеновским пучком. Это весьма удобный вариант лучевого воздействия, позволяющий в течение недели после операции закрыть вопрос и об облучении. Но отбор пациенток для подобного метода адьювантной лучевой терапии должен быть востину строгайшим, дабы минимизировать риск локального рецидива в интраоперационной молочной железе. Поэтому, согласно критериям отбора ASTRO 2009 (8), парциальное облучение молочной железы может быть безопасно применено у больных раком молочной железы лишь в возрасте старше 60 лет, с малым размером уницентричной опухоли (T1), резецированной в пределах здоровых тканей с границей не менее 2 мм от края, без признаков поражения удалённых лимфоузлов и лимфосуставулярной инвазии, а также обширного внутрипротокового компонента; с позитивным рецепторным статусом и при условии отсутствия какого-либо неадекватного лечения. Несмотря на то, что это достаточно ограниченная группа пациенток, только у них результаты адьювантной лучевой терапии могут быть сопоставимы с таковыми при использовании облучения всего объёма молочной железы. А как быть с остальными?

John Yarnold, один из апологетов гипофракционирования в лучевой терапии рака молочной железы, предполагает (и экспериментальные данные показали это), что опухоль этой локализации может быть гораздо более чувствительна к величине фракции, нежели, к примеру, плоскоклеточный рак. Если аденокарцинома молочной железы реагирует на величину фракции так же (или примерно так же), как и лимитирующие дозу окружающие нормальные ткани (кожа, жировая клетчатка, железистая ткань, мышцы, кость), то это может явиться разумной причиной для поиска новых, более коротких, более удобных для пациента и, главное, возможно более эффективных режимов облучения. Это предположение было подтверждено одним из двух крупных исследований START, инициированных в Великобритании и признанных оценить влияние величины фракции на эффективность адьювантной лучевой терапии (UK-START Trial A, 2008 (3)). А вот UK-START Trial B (4) на результатах лечения 2215 больных исследовал приемлемость весьма удобного в практическом отношении гипофракционированного режима 40 Гр за 15 фракций в течение 3 недель в сравнении с традиционным режимом 50 Гр за 5 недель, что и было подтверждено.

Тем временем некоторые центры Европы и Северной Америки уже давно и весьма активно используют более короткие схемы облучения. Так, M.D. Anderson Cancer Center, США, применяет несколько более компактных по сравнению с традиционным режимом, например, 2,5 Гр за фракцию до сум-

марной дозы 50 Гр за 4 недели. Премечные авторы оказались ещё более смелыми (Koukourakis MI et al., 2009). В проспективных целях сокращения очередности в отделение лучевой терапии 92 больным были проведены укороченные курсы облучения: 10 фракций по 3,5 Гр на молочную железу и/или подмышечную и над-подключичную области с последующим бустом (2 фракции по 4 Гр) на ложе опухоли, на фоне радиопротекции амифостилоном подкожно (11). Минимальный период наблюдения составил 2,5 года, он показал хорошую переносимость данного режима, хотя, без сомнения, для оценки частоты возникновения поздних осложнений требуется более длительный срок.

После того, как в 2010 году в New England Journal of Medicine были опубликованы отдалённые 10-летние результаты канадского исследования Whelan et al. (10) по сравнению укороченного и стандартного режимов лучевой терапии, несколько признанных экспертов от ASTRO сформировали научный совет с целью определить основные показания к гипофракционированному облучению молочной железы. В основу анализа для будущей клинической рекомендации, которые увидели свет совсем недавно (9), легли результаты четырёх крупнейших проспективных исследований, двух канадских и двух британских, опубликованных за последние 5 лет и продемонстрировавших схожие показатели локального контроля и примерно одинаковое число поздних осложнений. Согласно рекомендациям экспертов, укороченный гипофракционированный курс лучевой терапии на молочную железу (42,5 Гр за 16 фракций) может быть применен у больных после органосохраняющих операций при выполнении условий: 1) возраст старше 50 лет, 2) стадия pT1–2N0, 3) больные не получали химиотерапию, 4) при планировании колебание дозы в пределах молочной железы  $\pm 7\%$ , а сердце должно быть полностью исключено из зоны облучения. Больные, удовлетворяющие данным требованиям, составляют в настоящее время группу пациентов, только у них результаты адьювантной лучевой терапии могут быть сопоставимы с таковыми при использовании облучения всего объёма молочной железы. А как быть с остальными?

Что можно сделать для того, чтобы изменить ситуацию? Четкого ответа на этот вопрос пока нет, но наличие самого вопроса налицо. Тем более, что не так уж много надо нашим врачам даже в отношении такого скептического вопроса, как оплата труда. Лишь 23% респондентов поставили себе в качестве жалаемой цели оплату, соответствующую с оплатой американских коллег над и, и теперь у нас есть возможность применять более короткий и удобный курс дистанционной лучевой терапии для их лечения. Для всех остальных больных, прошедших через органосохраняющее оперативное лечение, не было достигнуто согласия в отношении гипофракционированного облучения, но это отнюдь не должно быть воспринято как категорический отказ. Время призвано расставять точки над и и постепенно разрешать существующие противоречия, ставя при этом всё новые вопросы. Возможно, ближайшие годы или даже месяцы определят нам более широкие показания для применения укороченных курсов лучевой терапии.

1. Clarke M et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. *Lancet* 2005; 366:2087–2106

2. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000563. DOI: 10.1002/14651858.CD000563.pub6

3. Bentzen SM et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331–341.

4. Bentzen SM et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098–107.

5. Rouesse J. et al. A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Vol. 64, No. 4, pp. 1072–1080, 2006

6. Burstein HJ et al. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiotherapy after adjuvant docetaxel and cyclophosphamide chemotherapy for Stage II or III breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 64, No. 2, pp. 496–504, 2006

7. Haffy B. et al. Concurrent chemo-radiation in the conservative management of breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 66, No. 5, pp. 1306–1312, 2006

8. ASTRO APBI guidelines for early-stage breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology, Physics* 2009, Vol. 74:4, pp. 987–1001.

9. Smith BD et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society For Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 81, No. 1, 59–68, 2011

10. Whelan T. et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513–20

11. Koukourakis MI et al. Hypofractionated and accelerated radiotherapy with subcutaneous amifostine cytoprotection as short adjuvant regimen after breast-conserving surgery: interim report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 15;74(4):1173–80

Начало на стр. 5

специальности, то никогда не стал бы врачом. Сомнение в повторном выборе специальности выразили еще 30% респондентов. Разочарованность сложившейся ситуацией касается не только гипотетического повторного выбора специальности, но и вполне реальной действительности в не столь отдаленном будущем. Согласно результатам опроса, лишь 3% врачей-онкологов полностью удовлетворены сложившейся ситуацией и готовы работать дальше, еще 72% продолжают работать, испытывая при этом чувство неудовлетворенности. Четверть же опрошенных специалистов, к сожалению, задумываются о том, чтобы сменить место работы или специальности (11%) или вообще уйти из медицины (14%).

Так кто же такой российский онколог? Портрет, увь, получается безрадостный: хронически перерабатывающий, социально не активный, малооплачиваемый на основной работе, вынужденный заниматься непрофильной и не приносящей радости бухгалтерской работой, не испытывающий поддержки со стороны общества и подумывающий о смене работы областей высшего образования, ученых степеней и т.д., отвечающий за свою работу свободой и «головой».

Что можно сделать для того, чтобы изменить ситуацию? Четкого ответа на этот вопрос пока нет, но наличие самого вопроса налицо. Тем более, что не так уж много надо нашим врачам даже в отношении такого скептического вопроса, как оплата труда. Лишь 23% респондентов поставили себе в качестве жалаемой цели оплату, соответствующую с оплатой американских коллег над и, и теперь у нас есть возможность применять более короткий и удобный курс дистанционной лучевой терапии для их лечения. Для всех остальных больных, прошедших через органосохраняющее оперативное лечение, не было достигнуто согласия в отношении гипофракционированного облучения, но это отнюдь не должно быть воспринято как категорический отказ. Время призвано расставять точки над и и постепенно разрешать существующие противоречия, ставя при этом всё новые вопросы. Возможно, ближайшие годы или даже месяцы определят нам более широкие показания для применения укороченных курсов лучевой терапии.

1. Clarke M et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. *Lancet* 2005; 366:2087–2106

2. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000563. DOI: 10.1002/14651858.CD000563.pub6

3. Bentzen SM et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331–341.

4. Bentzen SM et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098–107.

# АКТИВНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА В СОВРЕМЕННОМ АЛГОРИТМЕ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКА

И.А. Покатаев, М.Б. Стенина, А.С. Тюляндина, С.А. Тюляндина  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Введенное в хирургию рака яичников понятие оптимальной циторедуктивной операции менялось на протяжении последних трех декад от 3 см остаточной опухоли до 1 см. В последние годы многие западные специалисты считают, что адекватным объемом циторедукции может быть только полное удаление всех видимых проявлений заболевания без макроскопически определяемой остаточной опухолевой ткани, т.е. полная циторедукция. Эти рассуждения основаны на полученных в последнее время данных.

В настоящей статье акцентировано внимание на важности выполнения оптимальных и полных циторедукций с позиции доказательной медицины, обсуждается место индукционной химиотерапии перед циторедуктивной операцией и возможность предсказания вероятности выполнения оптимальной или полной циторедукции на первом этапе.

## «Оптимальная циторедукция»: эволюция термина

В течение длительного времени концепция лечения распространенного рака яичника неизменно включает выполнение циторедуктивной операции с последующей химиотерапией (ХТ) на основе препаратов платины [1]. Впервые целесообразность выполнения максимальной возможной циторедуктивных операций обосновал в 1975 г. С.Griffiths. Он выявил связь между размером остаточных опухолевых масс после первичной циторедуктивной операции и прогнозом больных [2]. С тех пор многое изменилось, но целесообразность выполнения максимальных циторедуктивных операций подтверждает все новыми данными.

Введенное в хирургию рака яичника понятие «оптимальная циторедуктивная операция» менялось на протяжении последних трех десятилетий от 3 см остаточной опухоли до 1 см. В настоящее время оптимальной циторедуктивной операцией считается выполнение экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника, а также всех видимых проявлений заболевания с размером остаточных опухолевых масс менее 1 см. Результативность таких операций наиболее убедительно и наглядно продемонстрирована в опубликованном R.Bristow и соавт. в 2002 г. метаанализе, включившем 6885 больных распространенным раком яичника. Метаанализ показал четкую корреляцию между частотой выполнения оптимальных циторедукций и продолжительностью жизни больных. Увеличение частоты оптимальных циторедукций на каждые 10% приводит к увеличению логарифма медианы продолжительности жизни на 6,3% [3].

Выполнение оптимальной циторедукции увеличивает эффективность системной внутривенной ХТ. Проведенные в рамках ряда проспективных исследований многофакторные анализы показали, что объем циторедукции на первом этапе является основным фактором прогноза времени до прогрессирования после ХТ 1-й линии [4–6]. Кроме того, оптимальная циторедукция позволяет в последующем проводить больным внутривенную ХТ. Этот вариант ХТ постепенно становится стандартом лечения рака яичника как в США, так и в Западной Европе, благодаря результатам опубликованного в 2006 г. исследования GOG-172 по сравнению внутривенной и внутривенной ХТ дисплатином и паклитакселом при распространенном раке яичника и остаточной опухоли менее 1 см [7]. В этом исследовании получено статистически значимое увеличение продолжительности жизни больных при внутривенной ХТ по сравнению с внутривенной на 15 мес ( $p=0,03$ ).

В последние годы многие западные специалисты считают, что адекватным объемом циторедукции может быть только полное удаление

всех видимых проявлений заболевания без макроскопически определяемой остаточной опухолевой ткани, т.е. полная циторедукция. Эти рассуждения основаны на полученных в последнее время данных.

В крупном совместном анализе трех проспективных рандомизированных исследований группы AGO, включившем более 3000 больных раком яичника ПБ–IV стадии, показано, что сильнейшим прогностическим фактором является полное удаление всех макроскопических проявлений заболевания [5]. Продолжительность жизни больных в этой когорте при ПБ–IV стадии оказалась равной 99 мес. Циторедукция с остаточными массами до 1 см имеет ограниченную прогностическую значимость. Продолжительность жизни в этой когорте составила 36 мес. Из метаанализа следует, что в группе редуктивной операции не зависит от размера остаточной опухоли. Продолжительность жизни таких больных была одинаково низкой и составила 31 мес. Это свидетельствует о том, что больные не получают реальной пользы от неоптимально выполненных циторедукций.

## Полные циторедуктивные операции: анализ подгрупп

Ранее считалось, что хирургическое лечение целесообразно при распространении опухолевого процесса в пределах брюшной полости, т.е. при I–III стадии. В настоящее время продемонстрирована польза от полных циторедукций при всех стадиях рака яичника (см. рисунок). Например, при IIIС стадии выполнение полной циторедукции увеличивает продолжительность жизни больных на 47 мес (с 34 мес при неполной циторедукции до 81 мес при отсутствии остаточной опухоли). Следует отметить, что такое улучшение не продемонстрировано ни в одном исследовании, сравнивавшем разные режимы ХТ при раке яичника. При размере остаточной опухоли менее 1 см продолжительность жизни увеличивалась лишь на 5 мес (с 31 мес при остаточной опухоли более 1 см до 36 мес при остаточной опухоли не более 1 см) [5].

Выполнение циторедуктивных вмешательств при IV стадии заболевания обеспечивает значительное преимущество в продолжительности жизни: медиана продолжительности жизни при отсутствии макроскопической остаточной опухоли составила 55 мес, при наличии остаточной опухоли – 25 мес. Другими словами, активная хирургическая тактика в сочетании с современной ХТ привела к тому, что почти половина больных раком яичника IV стадии преодолела 5-летний рубеж. К сожалению, авторы анализа не представили подробную характеристику распространенности опухолевого процесса при IV стадии, хотя перед формулированием вывода важно знать: в каком проценте

случаев больные имели лишь плеуральный выпот и в каком – другие висцеральные метастазы. С другой стороны, эффективность циторедуктивных операций при IV стадии продемонстрирована и в других исследованиях [7–10]. В них речь идет о выполнении расширенного хирургического пособия, включающего в том числе и резекции печени по поводу паренхиматозных метастазов.

Субанализ по гистологическим типам (серозному, муцинозному, эндометриодному) продемонстрировал сходное увеличение продолжительности жизни при полной циторедукции. В среднем выполнение полной циторедукции снижает риск смерти на 30% по сравнению с остальными больными. Следует обратить особое внимание на муцинозный рак III–IV стадии, который имеет наименее благоприятный прогноз среди всех других гистологических типов в связи с изначальной резистентностью к ХТ. В метаанализе, проведенном А. Du Bois и соавт., продемонстрировано, что выполнение таким больным полных циторедукций имеет примерно такое же прогностическое значение, как и при серозном раке. Однако циторедукция до максимального размера 1 см при муцинозном раке не имеет прогностической ценности ( $p=0,96$ ) в отличие от того же серозного рака ( $p=0,01$ ).

## Роль индукционной химиотерапии при раке яичника

Концепция применения 3–6 курсов индукционной ХТ для уменьшения размера опухоли и выполнения в последующем циторедуктивной операции была выдвинута еще в 1979 г. По данным проведенных исследований, индукционная ХТ действительно повышает частоту оптимальных циторедукций и может служить методом выбора для больных, неспособных перенести тяжелую операцию, а также при значительной распространенности опухолевого процесса [11, 12]. С другой стороны, начиная лечение рака яичника не с 1 см продолжительности жизни увеличивалась лишь на 5 мес (с 31 мес при остаточной опухоли более 1 см до 36 мес при остаточной опухоли не более 1 см) [5].

В исследовании GOG-152 включена группа больных, неспособных перенести тяжелую операцию, а также при значительной распространенности опухолевого процесса при IV стадии, хотя перед формулированием вывода важно знать: в каком проценте

продолжали ХТ. Из 201 больной, перенесшей интервальную циторедукцию, в 50 (25%) случаях удалось выполнить полную циторедукцию благодаря индукционной ХТ. Однако эти показатели не привели к увеличению продолжительности жизни больных [14].

В исследовании EORTC-55971 были включены 718 больных, из которых в окончательный анализ вошли 668 больных. Среди них 329 больных получили первичное хирургическое лечение с последующей ХТ и 339 – три курса индукционной ХТ перед операцией. В 1-й группе только в 21% случаев удалось выполнить полную циторедукцию. Во 2-й группе частота полных циторедукций достигла 53%. Несмотря на то что частота полных циторедукций в группе больных, которым лечение было начато с ХТ, оказалось выше на 32%, по аналогии с исследованием GOG-152 различий в продолжительности жизни между двумя группами не получено [15].

Таким образом, данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что в случае начала лечения рака яичника с ХТ одновременно развивается два процесса.

С одной стороны, увеличивается вероятность выполнения оптимальной циторедукции за счет уменьшения размера первичной опухоли и метастазов, с другой – начинается отбор резистентных к ХТ клонов опухолевых клеток, которые в последующем могут привести к быстрому развитию болезни. В итоге быстрее развитие резистентности нивелирует пользу от увеличения частоты оптимальных циторедуктивных вмешательств.

Нельзя не учитывать и снижение дозовой интенсивности ХТ, которая неизменно сопутствует проведению интервальных циторедуктивных вмешательств за счет увеличения интервала между двумя курсами, необходимого для выполнения операции. Для уменьшения несомненно неблагоприятного эффекта этого явления необходимо выполнять интервальную циторедукцию сразу же после восстановления показателей периферической крови (лейкоцитов и тромбоцитов) при отсутствии других клинически значимых осложнений ХТ [16]. ХТ после циторедуктивной операции должна быть возобновлена сразу же после купирования послеоперационных осложнений.

## Предоперационные предикторы оптимальных и полных циторедуктивных операций

Если субоптимальная циторедукция с размером остаточных опухолевых масс более 2 см не приносит пользы больной, чрезвычайно важна возможность предсказания оптимального характера планируемой циторедукции на дооперационном этапе. Этот вопрос изучался во многих исследованиях. Рассматривались отдельные клинические, лабораторные и рентгенологические данные. Наиболее интенсивно изучалась корреляция между исходным уровнем уменьшения медианы продолжительности жизни больных на 4,1 мес с каждым дополнительным курсом индукционной ХТ, начиная с 4-го [13]. Для ответа на вопрос об истинной эффективности индукционной ХТ проведены два проспективных рандомизированных исследования. В исследовании GOG-152 включена группа больных, неспособных перенести тяжелую операцию, а также при значительной распространенности опухолевого процесса при IV стадии, хотя перед формулированием вывода важно знать: в каком проценте

продолжали ХТ. Из 201 больной, перенесшей интервальную циторедукцию, в 50 (25%) случаях удалось выполнить полную циторедукцию благодаря индукционной ХТ. Однако эти показатели не привели к увеличению продолжительности жизни больных [14].

В исследовании GOG-152 включена группа больных, неспособных перенести тяжелую операцию, а также при значительной распространенности опухолевого процесса при IV стадии, хотя перед формулированием вывода важно знать: в каком проценте

[21]. Позднее S.Dowdy и соавт. отметили один единственный рентгенологический признак – диффузное утолщение брюшины, который независимо от других эффективно предсказывал субоптимальный характер циторедукции [22]. Однако позже в крупном исследовании, направленном на валидацию указанных рентгенологических признаков в другой ретроспективно набранной когорте больных, было показано, что они являются низкоэффективными [23]. Более того, авторы создали свою рентгенологическую предсказывающую модель, которая, будучи эффективной в этой когорте больных, плохо работала в когорте больных двух других исследований. Таким образом, в настоящее время нет ни одного универсального предиктора оптимальности или неоптимальности циторедукции. Поэтому существующие рентгенологические данные следует рассматривать в сочетании как с клиническими, так и лабораторными показателями для принятия решения о возможности выполнения оптимальной циторедукции в каждом конкретном случае.

В последние годы повышенное внимание уделяется опыту специалистов, выполняющего циторедуктивные операции при раке яичника. Возможно, именно опыт хирурга – важнейший фактор выполнения циторедуктивных операций.

В пользу этого свидетельствуют следующие данные. В исследовании EORTC-55971 при одних и тех же критериях включения частота оптимальных циторедукций значительно варьировала среди разных центров: от 29% в центрах Канады до 72% в центрах Бельгии [15]. Исследование SCOTROC, опубликованное в 2005 г., включило суммарно 1077 больных раком яичника, из которых 689 получали лечение в Великобритании и 388 – в Европе, США и Австралии. Демонстрирована значительно меньшая частота выполнения оптимальных циторедукций в Великобритании по сравнению с другими странами (58,4 и 71,3% соответственно;  $p < 0,001$ ). Естественно, данные результаты привели к уменьшению времени до прогрессирования и тромбоцитоз) при отсутствии других клинически значимых осложнений ХТ [16]. ХТ после циторедуктивной операции должна быть возобновлена сразу же после купирования послеоперационных осложнений.

## Предоперационные предикторы оптимальных и полных циторедуктивных операций

Если субоптимальная циторедукция с размером остаточных опухолевых масс более 2 см не приносит пользы больной, чрезвычайно важна возможность предсказания оптимального характера планируемой циторедукции на дооперационном этапе. Этот вопрос изучался во многих исследованиях. Рассматривались отдельные клинические, лабораторные и рентгенологические данные. Наиболее интенсивно изучалась корреляция между исходным уровнем уменьшения медианы продолжительности жизни больных на 4,1 мес с каждым дополнительным курсом индукционной ХТ, начиная с 4-го [13]. Для ответа на вопрос об истинной эффективности индукционной ХТ проведены два проспективных рандомизированных исследования. В исследовании GOG-152 включена группа больных, неспособных перенести тяжелую операцию, а также при значительной распространенности опухолевого процесса при IV стадии, хотя перед формулированием вывода важно знать: в каком проценте

продолжали ХТ. Из 201 больной, перенесшей интервальную циторедукцию, в 50 (25%) случаях удалось выполнить полную циторедукцию благодаря индукционной ХТ. Однако эти показатели не привели к увеличению продолжительности жизни больных [14].

В исследовании GOG-152 включена группа больных, неспособных перенести тяжелую операцию, а также при значительной распространенности опухолевого процесса при IV стадии, хотя перед формулированием вывода важно знать: в каком проценте

Начало на стр. 7  
(«Активная хирургическая тактика...»)

по общему состоянию или наличию сопутствующих заболеваний имеют противопоказания к хирургическому вмешательству. Всем остальным больным следует пытаться выполнить циторедукцию.

#### Заключение

В заключение следует обратить внимание на основные выводы данного анализа литературы.

1. Выполнение полных или оптимальных циторедуктивных операций на первом этапе является основным независимым фактором прогноза у больных распространенным раком яичника. Полная первичная циторедуктивная операция способна увеличить продолжительность жизни при III-IV стадии почти на 4 года. Поэтому онкогинеколог должен стремиться выполнить такую операцию на первом этапе.
2. Если на первом этапе выполнить оптимальную циторедукцию невозможно и предполагаемый размер остаточной опухоли более 2 см, можно начать лечение с индукционной ХТ препаратами платины и таксанами в объеме 3 курсов с последующим выполнением интервальной циторедуктивной операции в максимально короткие сроки.
3. Увеличение числа предоперационных курсов ХТ более 3 приводит к ухудшению результатов лечения. Например, увеличение числа курсов ХТ до операции с 3 до 6 снижает продолжительность жизни в среднем на 12 мес.
4. При выполнении интервальных циторедуктивных операций необходимо стремиться к максимально возможному сокращению интервалов между предоперационной ХТ, операцией и послеоперационной ХТ для поддержания адекватной дозовой интенсивности лечения.

#### Литература

1. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GICG OCCS 2004). *Ann Oncol* 2005; 16 (S8): viii7-12.
2. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Nat Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101.
3. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-59.
4. Crawford SC, Vasey PA, Paul J et al. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23 (34): 8802-11.
5. du Bois A, Reuss A, Pajade-Lauraine E et al. The role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. A combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 6: 1234-44.
6. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159.
7. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 34-43.
8. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 278-87.
9. Zang RY, Zhang ZY, Cai SM et al. Cytoreductive surgery for stage IV epithelial ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 449-54.
10. Akihira JJ, Yoshikawa H, Shimizu Y et al. Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: A multicenter retrospective study. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 398-403.
11. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med* 1995; 332: 629.
12. Schwartz PE, Chambers JT, Makuch R. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 33.
13. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103 (3): 1070-6.
14. Rose PR, Nerenstone E, Brady MF et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489-97.
15. Vergote I, Trope C, Amant F et al. EORTC-NCIC/GCCTG randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage III-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (OVCA). Abstract presented at 12th Biennial Meeting International Gynecologic Cancer Society, Bangkok, Thailand, 2008.
16. Hariprasad R, Kumar L, Mookerjee A et al. Interval from neoadjuvant chemotherapy to interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Is this a prognostic indicator? *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2010; 28: 5084.
17. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V et al. The ability of preoperative CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 227-31.
18. Soygli U, Guclu S, Ulu T et al. Can serum CA-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2002; 86: 57-61.
19. Cooper BC, Sood AK, David CS et al. Preoperative CA-125 levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 59-64.
20. Memarzadeh S, Lee SB, Berek JS et al. CA125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 120-4.
21. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000; 89: 1532-40.
22. Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR et al. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 346-52.
23. Axtell AE, Lee MH, Bristow RE et al. Multinational reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 384-9.
24. Crawford SC, Vasey PA, Paul J et al. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8802-11.

## В США АКТИВНО ОБСУЖДАЮТСЯ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СКРИНИНГУ РАКА ЛЕГКОГО

26 октября 2011 года Национальная Всеобщая Онкологическая Сеть США (NCCN) однозначно и недвусмысленно высказалась в пользу ежегодного скрининга рака легкого. Скринингу подлежат люди с высоким риском развития заболевания, а именно в возрасте 55-74 лет, курящие или ранее курившие не

менее 30 лет. В данную группу входит приблизительно 7 миллионов американцев. Людям с высоким риском должна ежегодно проводиться низкодозная компьютерная томография. Настоящая рекомендация NCCN соответствует самому высокому уровню доказательности - категория 1).

## АМЕРИКАНСКАЯ РАБОЧАЯ ГРУППА ПО ПРОФИЛАКТИЧЕСКИМ МЕРОПРИЯТИЯМ ИЗМЕНИЛА ПОЛОЖЕНИЯ ПО СКРИНИНГУ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

11 октября 2011 года Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (USPSTF) выпустила предварительный отчет о программе скрининга рака предстательной железы, основанной на определении уровня простатспецифического антигена (ПСА).

Данная группа провела рекомендацию степени доказательности D. Степень D означает, что «USPSTF не рекомендует выполнять данный тест» поскольку группа пришла к выводу, что «существует умеренная или высокая степень уверенности, что данный тест не имеет явных преимуществ, или, что данный тест может нанести больше вреда, чем пользы».

Данная рекомендация противоречит мнению, что скрининг рака предстательной железы, основанный на определении уровня ПСА, спасает жизнь, уменьшая риск смерти от рака предстательной железы. Рабочая группа признает, что «при принятии клинического решения учитывается индивидуальный подход, а не только принципы доказательной медицины», и что «врачи-клиницисты должны знать имеющиеся доказательства, однако для каждого пациента в его клинической ситуации должно быть принято индивидуальное решение».

Изменения подхода к скринингу поддерживают различные профессиональные объединения. Они также отмечают, что существует необходимость принятия индивидуализированного решения после учета сбалансированной информации о риске и преимуществах программ скрининга. Такая информация, к сожалению, в настоящее время недоступна в виде международно-принятых документов, хотя предпосылкой для создания такого документа является калькулятор риска рака предстательной железы, который основан на данных европейского рандомизированного исследования по скринингу рака предстательной железы (ERSPC). Данный калькулятор доступен в электронной версии ([www.prostatecancer-riskcalculator.com](http://www.prostatecancer-riskcalculator.com)).

Последнюю рабочую версию рекомендаций USBSTF предполагается применить ко всей популяции мужчин, которые могут иметь риск развития рака предстательной железы. Рекомендации, представленные рабочей группой, призваны сбалансировать риск и преимущества скрининга, а также последующего лечения. Данный документ представляет собой высококачественный обзор имеющихся в настоящее время сведений по данной проблеме. Они соответствуют нескольким наборам рекомендаций США, также как и рекомендации, выпущенные в 2009 году группой IASBS.1 которые утверждают, что при любом предложении внедрить популяционный скрининг обязательно следует принимать во внимание нерешенные проблемы, связанные с возможным вредом, главным образом, проблемы гипердиагностики и избыточного неоправданного лечения.

Отчет USPSTF имеет ряд ключевых недостатков. Во-первых, он основан в основном на данных метаанализа, который комбинирует доказательства высокого и низкого качества. Кокрановские рекомендации по установлению научной истины утверждают, что «систематические обзоры всех релевантных рандомизированных контролируемых исследований обладают наибольшей степенью доказательности». Совершенно очевидно, что рандомизированные контролируемые исследования, включенные в метаанализ, посвященный скринингу рака предстательной железы, отличаются уровнем качества релевантности, и их вес должен быть соответствующим. В статье, которая, судя по всему, является центральной в отчете USPSTF, исследование по скринингу рака предстательной железы, рака легкого, ко-

лоректального рака и рака яичников (PLCO) исследования ERSPC и Гетеборгское исследование имеют равный вес, и обозначены как «убедительные»2. Такая оценка кажется несправедливой с учетом критики исследования PLCO. В данном исследовании была очень высокая частота контаминации (52%) контрольной группы; более чем 40% мужчин подвергались исследованию на уровень ПСА до рандомизации; частота биопсии была на уровне около 40% для мужчин, результаты скрининга которых были позитивны; период наблюдений составил только 7 лет, данные по смертности были заполнены на 98%. Расчет мощности исследования был изменен в 1995 году, что было серьезным воздействием. Все эти ограничения рабочей группы не учла при разработке своих рекомендаций. Более того, в соответствии с пересмотренным планом оценки, исследование опубликовано в 2000 году, после ожидаемого завершения набора в 2001 году потребовался 13-летний период наблюдения. Также в отчете USPSTF сообщается, что «общая смертность была основным показателем, который изучался во всех исследованиях скрининга рака предстательной железы, выбранных рабочей группой». Данное утверждение является неверным, хотя бы потому, что упоминается исследование ERSPC и Гетеборгское исследование.

Общая смертность служила, скорее, параметром для оценки рандомизации, чем была основным исследуемым показателем сама по себе. Рандомизированные контролируемые исследования по скринингу предназначены сами по себе для вклада в снижение смертности, связанной с данным видом опухолей в целом, и это является признанной целью, как на территории Соединенных Штатов, так и во всем мире. Снижение смертности от рака предстательной железы является важной частью таких усилий. Упомянутый отчет рабочей группы методологически верен только в отношении результатов анализа популяции «intention-to-screen». Абсолютные и относительные различия между исследуемыми группами изменяются в том случае, если анализ выполнять с учетом отсутствия приверженности пациентов к процедурам скрининга. Такие результаты являются очень важными, поскольку они демонстрируют эффект скрининга у мужчин, которые в самом деле проходят скрининг. В исследовании ERSPC в целом и в подисследовании Гетеборгского исследования3 такой скорректированный анализ продемонстрировал относительное различие в смертности от рака предстательной железы в пользу скрининга в 27% после 9 лет наблюдения, и 56% после 14 лет наблюдения. Более того, большое количество людей, которых необходимо подвергнуть скринингу, и большое количество случаев, которых необходимо лечить, которые приводятся в исследовании ERSPC, судя по всему, могут увеличиться при более длительном периоде наблюдения, что также подтверждается данными Гетеборгского исследования.3 В исследовании ERSPC и RSPC доля случаев рака, обнаруженного на скрининге, и расцененного, как не имеющий клинического значения, поскольку данное заболевание было индолентным, оценивалось в диапазоне до 30%; а остаток предположительной гипердиагностики может быть расценен как следствие ожидаемой продолжительности жизни пациента. Наконец, инвалидизация вследствие рака предстательной железы была еще одним важным исследуемым показателем в протоколе ERSPC, и данное исследование продемонстрировало, что скрининг обладает выраженным эффектом в отношении снижения относительного риска болезни, понижая его на 41% по данным предварительного анализа.1 Авторы документа

USPSTF в своем поиске факторов риска, которые могут повысить вероятность агрессивного рака предстательной железы и могут тем самым перевесить возможный негативный эффект скрининга (главным образом выявление индолентного заболевания) расценили, что уровень свободного ПСА, также как раса и семейный анамнез являются такими факторами. Тем не менее, им не удалось учесть опубликованную и хорошо известную информацию о легко доступных клинических модификаторах риска, таких как результаты пальцевого исследования прямой кишки, трансректального УЗИ, которые были включены в калькуляторы риска по результатам многофакторных анализов. Например, в соответствии с калькулятором риска, основанном на данных исследований ERSPC, у 65-летнего мужчины, который согласился на биопсию предстательной железы, и который имеет уровень ПСА 4,0 нг/мл, шанс, что при биопсии будет выявлен рак равен 21%. Если тот же самый мужчина будет подвергнут обычному урологическому обследованию, включая пальцевое исследование прямой кишки и предстательной железы, либо при помощи трансректального ультразвукового исследования или посредством других методов, то вероятность получить тот или иной результат биопсии может измениться чрезвычайно сильно. Если у этого мужчины будет нормальные результаты пальцевого исследования прямой кишки и не будет каких-либо подозрений по данным трансректального ультразвукового исследования, и объем его предстательной железы будет 55 мл, тот риск получить положительные результаты биопсии снизится до 8%. При ненормальном результате пальцевого исследования и трансректального ультразвука, а также при объеме предстательной железы 25 мл, риск получить позитивные результаты биопсии будет уже 65%. Таким образом, включение результатов других исследований может существенно изменить показания для биопсии, которая могла бы быть выполнена по данным определения ПСА. Эффект в отношении большой популяции мужчин был описан Rooboleta, и он заключается в существенном снижении «ненужных» биопсий и существенном увеличении положительного предсказательного значения уровня ПСА.4

Стратификация риска в настоящее время представляет собой только один из механизмов для снижения гипердиагностики, которую можно применить до проведения биопсии. Например, если мы решим не выполнять биопсию мужчинам, у которых вероятность обнаружения опухоли составляет 12,5% или ниже, мы избежим выполнения приблизительно 33% биопсий, которые бы следовало выполнять по данным уровня ПСА и упустим лишь несколько случаев агрессивных опухолей. До тех пор, пока существуют маркерная субстанция или технологии визуализации, которые позволяют избирательно обнаруживать агрессивные опухоли, подобная стратификация риска должна рутинно использоваться практичными врачами.4 Во всяком случае, временно можно избежать избыточного лечения, предлагая активное наблюдение мужчинам, у которых риск рака предстательной железы низок. Эти мужчины будут иметь низкий риск прогрессирования заболевания, что остается совершенно незамеченным.5 Все вышеуказанные соображения предполагают, что скрининг на основании определения уровня ПСА не следует сбрасывать со счетов, как полностью лишенный преимуществ. Напротив, решение о скрининге следует делать на основании индивидуального подхода. Это должны делать информированный пациент и его врач после учета всех особенных факторов риска данного пациента.

Дорогой Доктор, я боялся даже допустить мысль о химиотерапии рака простаты. Но уже после нескольких месяцев лечения я смог проводить больше времени с моим внуком. Это здорово!

Каждое мгновение жизни бесценно...



Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22  
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.  
[www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

**ТАКСОТЕР®**  
ДОЦЕТАКСЕЛ

Время жить

лечение рака простаты

## Оценка эффективности применения летрозола и тамоксифена в монорезиме или в последовательности у женщин в постменопаузе, страдающих гормонопозитивным раком молочной железы: результаты рандомизированного клинического исследования BIG1-98 с медианой наблюдения 8,1 год

Женщины в постменопаузе, у которых выявлена ранняя стадия гормонопозитивного рака молочной железы, имеют постоянный и отсроченный риск рецидива этого заболевания и смерти от него. Поэтому исследования, оценивающие эндокринную терапию в данной группе больных, должны иметь длительные периоды наблюдения. Исследователи Международной Группы по изучению Рака Молочной Железы (BIG) - представили обновленные результаты исследования BIG1-98 с медианой периода наблюдений 8,1 год.

BIG1-98 представляет собой рандомизированное исследование III фазы с использованием двойного слепого метода, в которое включали женщин в постменопаузе с гормонопозитивным ранним раком молочной железы. В данном исследовании сравнивали 5-летний курс применения тамоксифена или летрозола в виде монотерапии или последовательную терапию в течение 2 лет одним из этих препаратов с последующим назначением на 3 года другого препарата. Рандомизация осуществлялась методом перемешивания блоков, а стратификация выполнялась в соответствии с двухгрупповыми или четырехгрупповыми вариантами рандомизации, центрами-участниками исследования и проведенной химиотерапией. Пациенты, исследователи, администраторы данных и медицинские эксперты не были проинформированы о том, какое лечение получают пациенты. Основным исследуемым показате-

лем была выживаемость без признаков заболевания (при этом негативными событиями считали рецидив инвазивного рака молочной железы, возникновение второй первичной опухоли [контралатерального рака молочной железы или опухоли, не связанной с молочной железой] или смерть без предварительного развития онкологического заболевания). Другими исследуемыми показателями были общая выживаемость, выживаемость без отдаленных метастазов и выживаемость без признаков рака молочной железы. Сравнение монотерапии проводили между пациентами, которых случайным образом распределяли в группу тамоксифена или летрозола для лечения на протяжении 5 лет. В 2005 году после выявления статистически значимого улучшения выживаемости без прогрессирования в группе летрозола по сравнению с тамоксифеном была принята поправка к протоколу, облегчающая переход пациентов, все еще получающих тамоксифен, в группу летрозола. Для учета выборочного перехода пациентов из группы тамоксифена в группу летрозола применялся метод перемешивания блоков, а стратификация выполнялась в соответствии с двухгрупповыми или четырехгрупповыми вариантами рандомизации, центрами-участниками исследования и проведенной химиотерапией. Пациенты, исследователи, администраторы данных и медицинские эксперты не были проинформированы о том, какое лечение получают пациенты. Основным исследуемым показате-

лечение тамоксифеном 3 года, и в группу лечения тамоксифена 2 года с последующим лечением летрозолом 3 года. Лечение было завершено для всех больных, и подробные данные по безопасности и нежелательным явлениям, которые произошли на протяжении 5 лет терапии, были ранее опубликованы. Наблюдение было продолжено за теми пациентами, у которых была рандомизация на четыре группы. Исследование BIG 1-98 зарегистрировано на сайте Clinicaltrials.gov NCT00004205.

### Результаты

В данное исследование включено 8010 пациентов. При этом медиана периода наблюдения составила 8,1 года (диапазон 0-12,4 года). 2459 больных были рандомизированы в группу монотерапии тамоксифеном в течение 5 лет, а 2463 были рандомизированы в группу монотерапии летрозолом в течение 5 лет. В исследовании с рандомизацией на 4 группы, 1546 больных были рандомизированы в группу лечения летрозолом в течение 5 лет, 1548 больных были рандомизированы в группу лечения тамоксифеном в течение 5 лет, 1540 больных были рандомизированы в группу лечения летрозолом в течение 2 лет с последующим лечением тамоксифеном в течение еще 3 лет, и, наконец, 1548 больных были рандомизированы в группу лечения тамоксифеном в течение 2 лет с последующим лечением летрозолом еще в течение 3 лет. Медиана периода наблюдения состави-

ла 8,7 лет от момента рандомизации (диапазон 0-12,4).

Монотерапия летрозолом оказалась статистически лучше, чем тамоксифеном. Как по анализу с учетом перехода больных в группы (IPCW), так и по анализу популяции intention-to-treat. В популяции IPCW отношении рисков (ОР) для выживаемости без признаков заболевания составило 0,82 [95% ДИ 0,74 до 0,92], ОР для общей выживаемости составило 0,79 [0,69-0,90], ОР для выживаемости без отдаленных метастазов составило 0,79 [0,68-0,92]; ОР для времени до развития рака молочной железы составило 0,8 [0,70-0,92]. В популяции больных «intention-to-treat» ОР для общей выживаемости составило 0,86 [0,78-0,96], ОР для общей выживаемости составило 0,87 [0,77-0,999], ОР для времени до появления отдаленных метастазов составило 0,86 [0,74-0,98], ОР для времени до появления рака молочной железы составило 0,86 [0,76-0,98]).

При медиане периода наблюдения 8,0 лет от момента рандомизации (диапазон 0-11,2) сравнение групп пациентов, которые получали последовательную терапию двумя вариантами лечения с группами пациентов, которые получали монотерапию летрозолом, не было выявлено каких-либо статистических различий ни по одному из четырех исследуемых показателей для любой последовательности. 8-летняя выживаемость без признаков заболевания в группе «intentiontotreat» составила для пациентов, получающих

летрозол в монотерапии, летрозол с последующим назначением тамоксифена, и тамоксифен с последующим назначением летрозола 78,6%, 77,8%, 77,3% соответственно; общая 8-летняя общая выживаемость для той же популяции больных в той же последовательности составила 87,5%, 87,7%, 85,9% соответственно; выживаемость без отдаленных метастазов для той же группы больных в той же последовательности составила 89,9%, 88,7%, 88,2% соответственно; и выживаемость без признаков рака молочной железы для той же группы больных в той же последовательности составила 86,1%, 85,3%, 84,3% соответственно (для каждой оценки  $CO \leq 1,1\%$ ).

Таким образом, авторы делают выводы, что у больных ранним гормонопозитивным раком молочной железы в постменопаузе монотерапия летрозолом приводит к статистическому значимо большему снижению риска рецидива рака молочной железы и смерти по сравнению с монотерапией тамоксифеном. Последовательное назначение препаратов тамоксифена и летрозола не улучшает результаты по сравнению с монотерапией летрозолом, но данная комбинация может быть полезной тактикой с учетом индивидуального риска прогрессирования и переносимости лечения.

Исследователи определяли концентрацию сунитиниба в плазме и в опухоли у мышей и пациентов, изучали воздействие сунитиниба на пролиферацию опухолевых клеток. Также были получены резистентные опухолевые клетки путем длитель-

Источники: M. Regan с соавт. The Lancet Oncology, Volume 12, Issue 12, Pages 1101 - 1108

## Риск рака молочной железы у лиц, не являющихся носителями семейных специфических мутаций BRCA1 и BRCA2: результаты анализа регистра семейных случаев рака молочной железы

Женщины с наследуемыми мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 имеют 5-20 кратное повышение риска развития рака молочной железы и рака яичников. Недавнее исследование подтвердило, что женщины с негативными результатами теста на мутации BRCA1 или BRCA2 (не являющиеся носителями мутации) имеют пятикратное повышение риска развития рака молочной железы. D-r Kiján с соавт. оценили риск развития рака молочной железы у женщин, не являющихся носителями данных

мутаций, с использованием выборки из популяции больных раком молочной железы и родственников женского пола первой степени родства.

Пациенты – женщины, страдающие раком молочной железы и их родственники первой степени родства, были включены в популяционную часть регистра семейных случаев рака молочной железы. Пациентов тестировали на наличие мутаций BRCA1 и BRCA2 также как их родственников первой степени родства для выявления носителей

мутации. Авторы использовали сегрегационный анализ для того, чтобы сделать подходящую статистическую модель, которая бы приспособивала корреляции риска развития рака молочной железы внутри семей вследствие ненаблюдаемых общих факторов риска.

В исследование включено 3047 семей; у 160 была обнаружена мутация BRCA1 и у 132 – BRCA2. Не было выявлено каких-либо признаков повышения риска развития рака молочной железы для женщин, не являющихся

носителями этих генов, по сравнению с женщинами-родственниками первой степени родства из семей без мутации BRCA1 или BRCA2: относительный риск составил 0,39 (95% ДИ от 0,04 до 3,81). Остаточная корреляция риска развития рака молочной железы внутри семей была сильной, подразумевающая наличие существенной разнородности этого риска у женщин без мутаций BRCA1 или BRCA2, при этом 3,4% из них составляли практически 1/3 случаев рака молочной железы.

Эти результаты свидетельствуют в пользу того, что следует консультировать женщин, не являющихся носителями гена BRCA1 или BRCA2, и сообщать им, что они не имеют сколь-нибудь повышенного риска рака развития рака молочной железы внутри семей BRCA1 или BRCA2 в их семьях.

Источники: A. Kurian с соавт. JCO December 1, 2011 vol. 29 no. 34 4505-4509

## Последовательное и одномоментное назначение трастузумаба и адьювантной химиотерапии при раке молочной железы

Исследование N831, проводимое NCCCTG (Северной Центральной Онкологической Группой), является единственным рандомизированным исследованием III фазы, в котором изучается лечение трастузумабом последовательно или одномоментно с химиотерапией у больных после хирургического лечения по поводу I-III стадии инвазивного рака молочной железы, экспрессирующего рецепторы эпидермального человеческого фактора роста второго типа.

Больным назначали доксорубин и циклофосфамида каждые три недели (4 цикла) с последующим на-

значение паклитаксела еженедельно на протяжении 12 недель (группа А), паклитаксела с последующим назначением трастузумаба еженедельно на протяжении 52 недель (группа В) или паклитаксел плюс трастузумаб на протяжении 12 недель с последующим назначением трастузумаба на протяжении еще 40 недель (группа С). Основным исследуемым показателем была выживаемость без прогрессирования (выживаемость без признаков заболевания) (ВВПЗ).

При сравнении группы А (n=1087) и группы В (n=1097) при медиане периода наблюдения 6 лет

и зарегистрированных 390 случаев прогрессирования, была оценена 5-летняя выживаемость без прогрессирования, равная 71,8% и 80,1% соответственно. Выживаемость без признаков заболевания статистически значимо была выше в группе трастузумаба, последовательно добавленного к паклитакселу (Лог-ранговый тест,  $p < 0,001$ ; группа А/ группа В отношение рисков (ОР 0,69; 95% ДИ от 0,57 до 0,85)). Сравнение группы В (n = 954) и группы С (n = 949) при медиане периода наблюдения равной 6 лет и 313 зарегистрированных случаев прогрессирования

позволило установить, что 5-летняя выживаемость без признаков заболевания составила 80,1% и 84,4% соответственно. Было отмечено повышение выживаемости без признаков заболевания в группе одномоментного назначения трастузумаба и паклитаксела по сравнению с их последовательным введением (группа С/ группа В, ОР 0,77; 99,9% ДИ от 0,53 до 1,11), однако, значение  $p (0,02)$  не пересекает предустановленную границу (0,0116) для данных промежуточного анализа.

Авторы заключают, что выживаемость без признаков заболевания

статистически значимо повышается при назначении трастузумаба на протяжении 52 недель после окончания адьювантной химиотерапии. На основании положительного отношения риск/польза они рекомендуют включать трастузумаб в одномоментное назначение трастузумаба с таксанами, как важный компонент стандартного лечения, альтернативной последовательному режиму назначения этих препаратов.

Источники: Edith A. Perez с соавт. JCO December 1, 2011 vol. 29 no. 34 4491-4497

## Капецитабин по сравнению с классическим режимом циклофосфамида плюс метотрексат плюс фторурацил в качестве первой линии химиотерапии при распространенном раке молочной железы

Целью исследования было сравнение эффективности перорального капецитабина, назначаемого с перерывами или постоянно с классическим режимом циклофосфамид плюс метотрексат и плюс фторурацил (СМФ) в качестве первой линии химиотерапии у женщин с распространенным раком молочной железы, не подходящих для назначения более интенсивных режимов лечения.

В исследование было включено 323 женщины, которые были рандомизированы в группы капецитабина, назначаемого с перерывами (1000 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки в течение 14 дней

каждый 21 день;  $n = 107$ ) или постоянно (650 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки на протяжении 21 дня каждый 21 день;  $n = 107$ ) или в группу с классическим режимом химиотерапии СМФ (перорально 100 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-14, метотрексат 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно и фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в дни 1 и 8 каждые 28 дней;  $n = 109$ ). Основным исследуемым показателем была выживаемость без прогрессирования, скорректированная по качеству жизни (ВВП); другие исследуемые показатели включали в себя ВВП, общую выживаемость (ОВ) и объективный ответ на лечение, а также нежелательные яв-

ления. Постоянный и прерывистый режим назначения капецитабина в начале сравнили между собой и в том случае, если они были одинаковы ( $p > 0,05$ ) комбинированную группу сравнили с режимом СМФ.

ВВП с поправкой на качество жизни ( $p = 0,02$ ), частота объективных ответов на лечение (20%;  $p = 0,8$ ) и выживаемость без прогрессирования (медиана = 6 мес; отношение рисков [ОР] 0,86; 95% ДИ от 0,67 до 1,10;  $p = 0,2$ ) были сходными в группах больных, получавших как капецитабин, так и СМФ. ОВ оказалась больше у женщин, получавших капецитабин,

по сравнению с теми кто получал СМФ (медиана составила 2,3 против 18 мес; ОР 0,72; 95 ДИ от 0,55 до 0,94;  $p = 0,02$ ). Нежелательные явления такие, как фебрильная нейтропения, инфекционные осложнения, стоматит и серьезные нежелательные явления часто встречались при назначении режима СМФ; ладонно-подошвенный синдром чаще наблюдался при назначении капецитабина.

### Заключение

Капецитабин улучшает общую выживаемость и при этом обладает

сходной активностью, менее токсичен и лучше переносится, чем режим СМФ. Капецитабин является хорошим вариантом первой линии химиотерапии для женщин, страдающих распространенным раком молочной железы, которые не подходят для назначения более интенсивных режимов лечения.

Источники: Martin R. Stockler с соавт. JCO December 1, 2011 vol. 29 no. 34 4498-4504

## Секвестрация сунитиниба в лизосомах: новый механизм резистентности к препарату

Развитие резистентности к антиангиогенным ингибиторам тирозинкиназ, таким как сунитиниб, представляет собой важную клиническую проблему, однако механизм, лежащий в основе этого явления в большинстве случаев неизвестен.

Исследователи определяли концентрацию сунитиниба в плазме и в опухоли у мышей и пациентов, изучали воздействие сунитиниба на пролиферацию опухолевых клеток. Также были получены резистентные опухолевые клетки путем длитель-

значимых концентраций in vitro, при этом IC50 составляла 1,4-2,3 мкмоль/л. Длительное воздействие сунитиниба приводило к развитию резистентности клеток клеточных линий 786-О и HD-293 рака толстой кишки. При помощи флуоресцентной микроскопии удалось выявить внутриклеточные накопления сунитиниба в ацидофильных лизосомах, которые в значительно большем количестве содержались в резистентных клетках. Концентрация препарата в резистентных клетках была в

1,7-2,5 раза выше вследствие повышенной секвестрации (поглощения) его в лизосомах. Несмотря на более высокую внутриклеточную концентрацию сунитиниба, уровень сигнальных молекул p-Akt и p-ERK 1/2 были неизменны и сравнимы с родительскими клетками, не подвергшимися воздействию препарата, что свидетельствует в пользу снижения эффективности сунитиниба.

Авторы показали, что сунитиниб ингибирует пролиферацию опухолевых клеток в клинически значимых

концентрациях, и обнаружили явление секвестрации, которое может быть новым механизмом развития резистентности к сунитинибу. Это наблюдение требует клинического подтверждения в том смысле, будет ли нарушение функции лизосом способствовать преодолению резистентности к сунитинибу.

Источники: K. Gotink с соавт. Clin Cancer Res; 17(23); 7337-46

## Многоцентровое исследование второй фазы по применению акситиниба, селективного ингибитора рецепторов сосудистого фактора роста эндотелия сосудов 1-3 типов второго поколения у больных с метастатической меланомой

В многоцентровом открытом исследовании 2 фазы изучали эффективность и клиническую активность акситиниба, эффективного и селективного ингибитора рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 1, 2 и 3 типа второго поколения у больных с метастатической меланомой.

32 больным, которым ранее было проведено не более одной линии системной химиотерапии, назначали акситиниб в начальной дозе 5 мг 2 раза в сутки. Основным исследуемым показателем была частота объективных ответов на лечение.

Частота объективных ответов на лечение составила 18,8% [95% доверительный интервал (ДИ) от 7,2 до 36,4], при этом наблюдался один полный и пять частичных ответов с медианой длительности ответа на лечение 5,9 мес. (95% ДИ от 5,0 до 17,0). Стабилизация заболевания на 16-ой неделе была отмечена у шести больных (18,8%). При этом общая частота положительных исходов лечения составила 37,5%. 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 33,9%, 1-летняя общая выживаемость была 28,1%, а

медиана общей выживаемости - 6,6 мес. (95% ДИ от 5,2 до 9,0). Наиболее частыми (>15%) нежелательными негематологическими явлениями, связанными с лечением, были утомляемость, гипертония, охриплость голоса и диарея. Смертельные нежелательные явления, связанные с данным лечением – перфорация кишечника – известный эффект данного класса препаратов, зарегистрирован у одного больного. Акситиниб избирательно подавлял концентрацию в плазме растворимых рецепторов VEGFR (sVEGFR-2 и sVEGFR-3), по

сравнению с растворимым рецептором фактора стволовых клеток (sKIT). Не было отмечено статистически значимой связи между уровнем акситиниба в плазме и развитием ответа на лечение. Тем не менее, анализ posthoc показал возможную взаимосвязь между исследуемым показателем эффективности и диастолическим артериальным давлением 90 мм рт.ст. или выше, а также с исходным уровнем лактатдегидрогеназы.

Авторы считают, что акситиниб оказался хорошо переносимым пре-

паратом, который продемонстрировал селективное ингибирование VEGFR, а также активность в монотерапии у больных с метастатической меланомой. Дальнейшие исследования акситиниба в монотерапии или в комбинации с другими препаратами в настоящее время продолжаются.

Источники: J. Fruehauf с соавт. Clin Cancer Res; 17(23); 7462-9

## Исследование второй фазы с применением линифаниба (ABD-869) у больных с распространенным почечно-клеточным раком после неудачи лечения сунитинибом

В данном исследовании изучалась эффективность и безопасность линифаниба у пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком (ПКР), которые ранее получали лечение сунитинибом. Линифанеб – это мультитаргетный ингибитор рецепторов тирозинкиназы – VEGFR и PDGFR.

В данное открытое многоцентровое исследование второй фазы с применением линифаниба 0,25 мг/кг/сут внутрь, были включены пациенты, которым ранее была прове-

дена нефрактомия, и которые имели сохранные функции внутренних органов. Основным исследуемым показателем была частота объективных ответов на лечение согласно критериям оценки ответа на лечение при солидных опухолях (RECIST) путем центрального пересмотра томограмм. Другими исследуемыми показателями были выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость и время до прогрессирования. Также изучалась безопасность.

В исследование было включено

53 больных, медиана возраста составила 61 год (диапазон 43-80) (август 2007-октябрь 2008). В исследовании приняли участие 12 онкологических центров Северной Америки. Медиана количества линий терапии была равна 2 (диапазон 1-4); у 43 больных (81%) был светлоклеточный почечно-клеточный рак. Частота объективных ответов на лечение составила 13,2%. Медиана выживаемости до прогрессирования составила 5,4 месяца (95% доверительный интервал (ДИ): от 3,6 до 6,0), время до

прогрессирования было то же самое. Медиана общей выживаемости была 14,5 месяцев (95% ДИ: от 10,8 до 24,1). Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с лечением, были: диарея (74%), утомляемость (74%) и гипертония (56%). Наиболее частым побочным эффектом третьей и четвертой степени была гипертония (40%).

Авторы заключают, что линифанеб продемонстрировал клинически значимую активность у больных с распространенным почечно-клеточ-

ным раком после прогрессирования на фоне сунитиниба. При дозе 0,25 мг/кг/сут требовались значимые модификации дозы. Альтернативная стратегия с фиксированным уровнем дозы в настоящее время изучается в других исследованиях.

Источники: N. Tannir с соавт. European Journal of Cancer, Volume 47, Issue 18, Pages 2706-2714