

Пути оптимизации терапии рака грудной железы в Украине

Новые данные,
экспертные мнения,
современные научные достижения

23-24 ноября в городе Святогорске (Донецкая обл.) состоялась межрегиональная конференция, посвященная рассмотрению современных возможностей улучшения терапии рака грудной железы (РГЖ) в Украине. Мероприятие, отличавшееся высоким научным уровнем, собрало известных украинских и российских ученых для конструктивного экспертного диалога. Доклады сопровождались активными дискуссиями, содержание которых было не менее ценным для аудитории, чем собственно материалы выступлений.

Не секрет, что проблема лечения РГЖ, лидирующего в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин, является крайне острой в нашей стране. В 2011 г. заболеваемость РГЖ составила 69,8 случая на 100 тыс. женского населения (при ежегодном приросте заболеваемости 1-1,5%). Уровень смертности вследствие данной патологии составил 32%, при этом 11,4% впервые выявленных больных не преодолели годичный порог выживаемости. К сожалению, все еще велика частота обнаружения заболевания на поздних стадиях; кроме того, на фоне сложностей с государственным финансированием закупок необходимых лекарственных средств особое значение приобретает максимально рациональное использование всех ресурсов и возможностей, доступных отечественным специалистам. Активный обмен опытом и современными научными данными в этом контексте крайне актуален.



Работу форума открыл **главный онколог Министерства здравоохранения Украины, профессор кафедры онкологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, главный врач Донецкого областного противоракового центра (ДОПЦ), доктор медицинских наук Игорь Евгеньевич Седаков**, который пожелал коллегам плодотворной работы и призвал их к активному

обмену мнениями. На конференции профессор И.Е. Седаков возглавлял делегацию специалистов ДОПЦ, которая представила богатый опыт, накопленный в этом учреждении в отношении терапии РГЖ.



О современных подходах к лечению РГЖ рассказал **заместитель директора по научной работе Института маммологии НАМН Украины, сотрудник маммологического отделения № 2 ДОПЦ, врач-онкохирург 1 категории, кандидат медицинских наук Дмитрий Валентинович Трухин**. Докладчик отметил высокую частоту выявления РГЖ на поздних стадиях: так, 25% случаев данного заболе-

вания в Украине выявляются на III и до 9% – на IV стадии; еще в 5% случаев стадия заболевания не устанавливается. Несмотря на достигнутые успехи в создании новых противоопухолевых препаратов, пациентки с первично неоперабельным РГЖ имеют наименее благоприятный прогноз. Селективная внутриартериальная химиотерапия (СВПХТ), обеспечивая высокую концентрацию дозы химиопрепаратов в опухолевом очаге и зонах регионарного метастазирования, позволяет добиваться перевода первично неоперабельных опухолей в операбельные. На базе ДОПЦ под руководством академика Г.В. Бондаря разработаны оригинальные способы катетеризации артерий, представлено топографо-анатомическое обоснование проведения СВПХТ в бассейне внутренней грудной артерии. За период 1989-2012 гг. накоплен большой опыт СВПХТ в неoadьювантном режиме (n=1348) у больных с поздними стадиями заболевания: T4b (73,3% больных), T4c (14,9%), T4d (9,5%) и T4a (2,3%). В результате проведения СВПХТ

у 88,6% больных опухоль была переведена в операбельное состояние, пациентки успешно прооперированы. Полный ответ (pCR) достигнут у 13,1% больных, частичный – у 75,5%; частота полных и частичных морфологических регрессий опухоли достигла 24,4%. Пятилетняя выживаемость при катетеризации внутренней грудной артерии оказалась выше, чем при катетеризации плечевой или грудно-акромиальной артерии, и составила 57,7% в сравнении с 43 и 49,2% соответственно. 10-летняя кумулятивная выживаемость в этих группах составила соответственно 37,3; 25,1 и 32,9%. По словам докладчика, при использовании СВПХТ в паллиативном режиме (n=252) частота объективного ответа у больных с наличием отдаленных метастазов составила 61,2%, с наличием локо-регионарных рецидивов и метастазов – 73,1%. 3-х и 5-летняя кумулятивная выживаемость при использовании СВПХТ в паллиативном режиме достигла 47,4 и 31,9% соответственно. Д.В. Трухин подчеркнул, что обсуждаемый метод показывает хорошие результаты даже при использовании самых простых схем полихимиотерапии (ПХТ), применявшихся в те времена, когда исследование было начато.



Опыт ДОПЦ в лечении деструктивных форм РГЖ представил **врач-онкохирург 2 категории Евгений Юрьевич Хлопушин**, продемонстрировав результаты исследования (1997-2007), посвященного улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения, а также повышению качества жизни больных с деструктивными формами РГЖ (n=136, T4cN0-2M0). Лечение пациен-

ток исследуемой группы (n=92) начиналось с проведения неoadьювантной СВПХТ по схеме CMF (при отсутствии ответа добавляли антрациклины) на фоне программной криодеструкции экзофитного компонента опухоли как метода циторедукции и контроля гомеостаза. Далее проводилась лучевая терапия (ЛТ) в режиме классического фракционирования дозы. После оценки ответа выполнялась мастэктомия в радикальном объеме с последующим назначением адьювантной ПХТ и гормональной терапии. Больным контрольной группы (n=44) выполнялась санитарная мастэктомия в радикальном объеме, далее проводилось аналогичное лечение. При оценке эффективности неoadьювантной терапии (НеоАТ) зарегистрированы полный, частичный ответ и стабилизация процесса соответственно у 6, 59 пациенток и 21 пациентки исследуемой группы; прогрессирование заболевания отмечено в 6 случаях. Медиана выживаемости больных исследуемой и контрольной групп составила 35,5 и 13,9 мес соответственно. Показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости в исследуемой группе достигли 93,4; 77,7 и 73,0% соответственно. Средняя продолжительность времени до появления метастазов в контрольной группе составила 7,9 мес, тогда как в исследуемой – почти в 2 раза больше (14,5 мес). Таким образом, проведение неoadьювантного комбинированного лечения, включающего криодеструкцию опухоли и СВПХТ в бассейне внутренней грудной артерии, позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты терапии больных деструктивным РГЖ.

Современные схемы лечения РГЖ: роль моноклональных антител и рецепторного статуса опухоли



Роль таргетных препаратов в нео- и адьювантном лечении РГЖ рассмотрела ведущий научный сотрудник **Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва, Россия), кандидат медицинских наук Людмила Григорьевна Жукова**. Выступающая напомнила, что течение РГЖ, прогноз и подходы к его лечению зависят от молекулярного подтипа опухоли, в том числе от

экспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста (HER2), рецепторов к эстрогенам (РЭ) и прогестерону (РП). Кроме того, при локализованной и распространенной формах РГЖ лечение преследует различные цели: в первом случае терапия направлена на полное излечение, во втором – на продление жизни и сохранение ее качества; подбор терапии, соответственно, основывается на сказанном выше. Сегодня применение таргетного препарата трастузумаб (Герцептин) в течение 1 года является стандартом адьювантного лечения раннего HER2+ РГЖ, для которого известна относительно невысокая эффективность стандартных курсов химио- и эндокринотерапии. Адекватность выбора продолжительности лечения была обоснована в исследованиях HERA и PHARE. Современные доказательные данные демонстрируют увеличение безрецидивной и общей выживаемости у больных с ранними стадиями HER2+ РГЖ на фоне терапии трастузумабом; совместное назначение последнего с химиотерапией таксанами по сравнению с последовательным позволяет на 25% снизить риск прогрессирования заболевания. В адьювантном режиме трастузумаб не показан только больным с маленькими ($\leq 20,5$ см) HER2+ опухолями (T1aN0, РЭ+).

При местнораспространенном РГЖ достижение полной морфологической ремиссии является суррогатным маркером выживаемости. НеоАТ показана как при исходно операбельном, так и при исходно неоперабельном раке: помимо эрадикации микрометастазов и определения чувствительности к терапии, в первом случае она позволяет добиться возможности выполнения органосохраняющей операции, во втором – перевода неоперабельной опухоли в операбельную. Исследуются возможности применения НеоАТ при HER2+ РГЖ. Показано, что в данной подгруппе по сравнению с другими достижение полной морфологической ремиссии является прогностически благоприятным для отдаленных результатов лечения. Добавление трастузумаба при HER2+ РГЖ значительно увеличивает частоту достижения полной морфологической ремиссии и выживаемость без прогрессирования. Наилучшие результаты получены у HER2+ РЭ/РП(-) больных. Дальнейшая тактика лечения предполагает использование трастузумаба продолжительностью до 1 года суммарно, другие таргетные препараты (лапатиниб, пертузумаб) могут использоваться только в комбинации с трастузумабом. Перспективным направлением является двойная блокада HER2 с применением таргетных препаратов разнонаправленного действия. В настоящее время изучается роль бевацизумаба в НеоАТ трижды негативного РГЖ. Завершая выступление, Л.Г. Жукова отметила, что появление новых химиотерапевтических и таргетных препаратов, а также совершенствование схем лечения за последние 50 лет привело к увеличению общей 10-летней выживаемости больных ранним РГЖ (N+) с 16 до 74%.



На современных подходах и перспективах оптимизации терапии метастатического РГЖ (мРГЖ) в зависимости от особенностей молекулярного профиля остановилась **ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва, Россия), доктор медицинских наук Елена Владимировна Артамонова**. Выступающая напом-

нила, что мРГЖ является неизлечимым заболеванием, половина пациенток с первично метастатическим РГЖ погибают в течение 2,5 лет, а 5-летняя выживаемость этого контингента больных не превышает 23,8% (данные NCI). В то же время адекватно подобранные режимы терапии позволяют продлить жизнь больных и значительно повысить ее качество.

В настоящее время трастузумаб остается основой лечения HER2+мРГЖ. По мнению Е.В. Артамоновой, подтвержденному внушительными доказательными данными, применение данного препарата показано в сочетании с 1-й линией химиотерапии (ХТ), затем его прием продолжается в виде поддерживающего лечения до прогрессирования. При прогрессировании заболевания на 1-й линии ХТ в сочетании с трастузумабом либо менее чем

через 6 месяцев после окончания адьювантной терапии рекомендуется продолжение лечения трастузумабом со сменной цитостатикой. В случае дальнейшего прогрессирования на ХТ в сочетании с трастузумабом целесообразен переход на режим лапатиниб + капецитабин. В отношении выбора дальнейшей тактики ведения большой интерес представляют озвученные на конгрессе ASCO в 2011 г. данные, указывающие на возможность возобновления терапии трастузумабом у больных с развившейся резистентностью и дальнейшим прогрессированием на лапатинибсодержащем режиме. Предполагается, что лапатиниб способен реиндуцировать чувствительность опухоли к трастузумабу.

Бевацизумаб целесообразно применять при трижды негативном мРГЖ, поскольку терапевтические опции для данной формы заболевания ограничены. Позиции разных стран относительно места бевацизумаба в 1-й линии терапии мРГЖ противоречивы: европейские рекомендации в отличие от таковых США говорят о целесообразности его применения. Пролонгированная ХТ увеличивает выживаемость больных, вариантом выбора в этом случае может быть монотерапия капецитабином. Докладчик также отметила, что дальнейшее совершенствование режимов гормонотерапии улучшает результаты лечения всех гормонзависимых форм мРГЖ.

Перспективы усовершенствования терапии HER2+ мРГЖ активно изучаются. Их связывают преимущественно с использованием одновременной блокады разных доменов рецепторов HER2 (за счет сочетанного применения трастузумаба и пертузумаба) либо с применением усовершенствованных форм трастузумаба (T-DM1 и Herceptin SC). Препарат T-DM1 представляет собой конъюгат трастузумаба и цитостатика (мейтанзина), который при сохранении биологических эффектов трастузумаба обеспечивает направленное токсическое воздействие на опухоль. В исследовании III фазы EMILIA применение T-DM1 у больных HER2+ мРГЖ, ранее получавших таксан и трастузумаб, демонстрирует существенные преимущества по сравнению с использованием режима лапатиниб + капецитабин. Большой интерес вызывает Herceptin SC – препарат трастузумаба, предназначенный для подкожного введения (как вспомогательное вещество используется рекомбинантная человеческая гиалуронидаза). В исследовании HannaH показана сопоставимая эффективность подкожного и внутривенного введения трастузумаба. Регистрация указанных препаратов расширяет возможности ведения больных HER2+ мРГЖ.

Проблема РГЖ и рациональное использование ресурсов здравоохранения



Научный сотрудник лаборатории фармакоэкономических исследований НИИ фармации, ассистент кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (РФ) Мария Валерьевна Проценко подготовила доклад о фармакоэкономических аспектах терапии РГЖ, имеющих

большое значение в контексте рационального использования финансовых средств. Задачей фармакоэкономических исследований является изучение соотношения между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни пациентов при различных схемах лечения или профилактики заболевания. Оценка проводится с учетом прямых медицинских (на лекарственные средства, лабораторные исследования, консультации врачей, лечебные манипуляции) и немедицинских затрат (стоимость койко-дня, повышение квалификации врача, медицинский материал, транспортировка пациента). Выступающая отметила, что сегодня существуют прогрессивные способы оценки качества жизни, в частности с использованием индекса QALY (отражает число сохраненных лет качественной жизни). М.В. Проценко рассказала о традиционных методах, применяющихся при фармакоэкономическом анализе, особенностях интерпретации полученных результатов и специфике фармакоэкономических исследований, проводимых в сфере онкологии, а также рассмотрела конфликт стоимость/эффективность, существующий в отношении применения оригинальных и генерических препаратов.

Немаловажно, что в связи со спецификой лекарственных средств, содержащих моноклональные антитела, не может идти речь о появлении их генериков – все воспроизведенные препараты этой группы относят к так называемым биосимилярам. По словам докладчика, новые лекарственные средства, в частности таргетные препараты, существенно увеличивают выживаемость больных, что делает применение указанных медикаментов оправданным, несмотря на высокую стоимость. В частности, проведенные на территории РФ исследования показали, что при HER2+ РГЖ терапия трастузумабом в течение 1 года в комбинации с ХТ с точки зрения анализа «затраты–эффективность»

Интерактивный диалог: таргетные препараты в неоадьювантных схемах лечения РГЖ

Диалог известных украинских специалистов, посвященный обсуждению актуальных вопросов НеоАТ в ведении больных РГЖ, был построен по принципу «за» и «против», что позволило всесторонне рассмотреть обсуждаемую проблему и инициировать активную дискуссию с аудиторией.



Аргументы в поддержку использования НеоАТ систематизировал **заведующий кафедрой онкологии Запорожской академии последилового образования МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев**. Как сообщил докладчик, оптимальная продолжительность НеоАТ не определена, в разных исследованиях она составляет от 8 до 36 нед. У одних больных клиническая эффективность достигается быстро, у других требуется длительная терапия. Неоадьювантные режимы с использованием таргетных препаратов у больных HER2+ РГЖ активно изучаются, сегодня можно найти 70 исследований с использованием трастузумаба. Так, в исследовании NeoALTTO сравнивались режимы лапатиниб + паклитаксел, трастузумаб + паклитаксел, а также лапатиниб + трастузумаб + паклитаксел. В исследовании NEOSPHERE комбинация трастузумаба и пертузумаба (двойная блокада) в сочетании с доцетакселом позволила достичь патологического полного ответа (pCR) у 45,8% больных. По мнению ведущих мировых экспертов, в указанных исследованиях первичные конечные точки были успешно достигнуты, а самым перспективным подходом в лечении HER2+ РГЖ является сочетание антрациклинов и таксанов с трастузумабом, пертузумабом. Двойная блокада HER2 показала высокую эффективность и вскоре может стать абсолютным стандартом лечения. В настоящее время также исследуется возможность применения препарата T-DM1 в НеоАТ. В то же время по крайней мере треть больных не достигают pCR даже при использовании двойной блокады в сочетании с ХТ. При отсутствии pCR отдаленный прогноз в целом хуже, однако при определенной генной сигнатуре (OncoType Dx) может быть благоприятен. У больных с резидуальной болезнью после НеоАТ на основе циклофосфан-антрациклин-таксанов дальнейшее лечение включает послеоперационную лучевую терапию на ложе опухоли ± пути лимфооттока и гормональную терапию в зависимости от рецепторного статуса. Профессор А.А. Ковалев отметил, что изменения в опухоли после НеоАТ способны с большой вероятностью предсказать долгосрочный прогноз. При недостаточном эффекте указанного лечения повышается риск локорегионарного рецидива.

Основным преимуществом НеоАТ считают увеличение частоты органосохраняющих операций, но они связаны не всем больным; поэтому в качестве основного преимущества данного подхода докладчик назвал возможность проводить коррекцию адьювантного лечения после радикальной операции. В отсутствие эффекта, в том числе при резидуальной опухоли, адьювантная ХТ не проводится. Самым важным прогностическим фактором является наличие микрометастазов в лимфатических узлах после НеоАТ. Добиться pCR легче при гормонорезистентных опухолях, чем при гормоночувствительных. По мнению международной группы экспертов, возможности НеоАТ сегодня исчерпаны не полностью и требуют дальнейшего изучения.

О недостатках НеоАТ рассказал **заведующий отделением химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, кандидат медицинских наук Ярослав Васильевич Шпарик (Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого)**. Начав выступление с французской поговорки «В медицине и любви нельзя говорить «да» или «нет» – все может быть», докладчик напомнил о том, что до сих пор не получено четких доказательств того, что НеоАТ дает явные преимущества перед адьювантной терапией в отношении отдаленных результатов лечения. При принятии решения о проведении НеоАТ, которая действительно позволяет увеличить частоту органосохраняющих операций, выявить чувствительность опухоли in vivo и в целом показана при опухолях T4 и N2, также необходимо помнить и о возможных ее недостатках. В частности, проведение НеоАТ приводит к отсрочке локорегионарного радикального лечения, может потенциально индуцировать резистентность опухоли, приводит к увеличению опухолевой массы, а также повышает риск операции и облучения, при этом подход к терапии основывается только на клиническом стадировании. Кроме того, пациентка, длительно ожидая операции, испытывает заметный психологический дискомфорт. Остаются невыясненными и точные критерии отбора пациенток, которым должна проводиться НеоАТ; необходимо учитывать не только стадию заболевания и показания к органосохраняющему лечению, но и молекулярные характеристики опухоли. Важен поиск предиктивных факторов (как до лечения, так и в ранней его фазе), которые позволили бы подобрать оптимальный вариант терапии (с этой целью проводится исследование I-SPY2). Сегодня известно, что разные подтипы РГЖ имеют разную чувствительность к неоадьювантной ХТ (самая низкая чувствительность, как правило, отмечается у люминального типа А). Немаловажно, что проведение НеоАТ предъявляет высокие требования к квалификации специалистов: так, возникает целый ряд сложностей при определении ответа, в частности на этапе взятия биопсии и адекватной оценки остаточной опухоли. Кроме того, назначение НеоАТ возможно только при знании молекулярных характеристик опухоли. Если подробную информацию о биологических особенностях опухоли получить без операции не получается, НеоАТ не проводится.



Завершая выступление, докладчик подчеркнул, что, по мнению некоторых зарубежных экспертов, назначение неоадьювантной ХТ изменяет не глобальные результаты лечения, а уровень знаний об опухоли.

и «затраты–полезность» обладает преимуществом по сравнению со стандартной ХТ. Результаты исследования повлияли на принятие решения о финансировании закупок трастузумаба из государственного бюджета РФ.



Роль регистров пациентов в определении адекватной потребности видов медицинской помощи подчеркнула медицинский директор некоммерческого партнерства «Равное право на жизнь», доктор медицинских наук Маргарита Владимировна Макарова. Она отметила, что актуальность разработки и реализации информационных систем мониторинга ресурсного обеспечения и доступности современной медицинской помощи при лечении РГЖ связана с необходимостью решения целого ряда проблем практического здравоохранения. Данный подход призван устранить препятствия в планировании и оценке реальных потребностей лечебно-диагностического процесса, мониторинге эффективности используемых технологий, а также обеспечить полноценный анализ потока пациентов с данной нозологией. Сегодня фактически отсутствует система планирования расходов, в которой были бы учтены диагностические, клинические и эпидемиологические

данные. Существующая система популяционного онкологического регистра не используется при проведении анализа текущей потребности и планировании расходов на будущие периоды. Созданный партнерством Российский регистр пациентов с диагнозом РГЖ был разработан в качестве действенного инструмента, призванного способствовать решению этих проблем. Программа удобна для заполнения, позволяет запрашивать отчеты по разным параметрам, производить анализ данных и обобщать информацию. Эти опции широко применяются при анализе медицинских аспектов и финансовом планировании, данные регистра используют медицинские эксперты и органы управления здравоохранением.

В рамках конференции были рассмотрены самые разные аспекты, касающиеся проблемы РГЖ. Анализ доступных ресурсов и новых сведений, обсуждение спорных вопросов и поиск перспектив развития подходов к лечению, авторитетные экспертные мнения – все эти составляющие мероприятия вызвали большой интерес аудитории и отразились в положительных отзывах, прозвучавших от участников форума.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора

UA.PA.HER.12.10.03