

29-30 августа в г. Херсоне состоялось значимое для региона событие – Первая таврийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний». Мероприятие проходило на базе Херсонского областного онкологического диспансера, новое современное здание которого было открыто в 2009 г. В рамках форума отечественные специалисты обсудили последние достижения отрасли и современные подходы к лечению ряда онкологических заболеваний.

Работу конференции открыл заместитель начальника управления здравоохранения Херсонской областной государственной администрации Андрей Владимирович Пасека, который приветствовал участников форума и подчеркнул, что конференция является первым и знаковым для региона событием в сфере онкологии. По его словам, помещение диспансера является оптимально оснащенным в структуре здравоохранения области. Сегодня в распоряжении херсонских онкологов – современное оборудование, в закупке которого активное участие принимало областное управление здравоохранения. И работа форума, который призван стать ежегодным событием, нацелена в первую очередь на повышение качества оказания специализированной онкологической помощи в регионе.



Главный врач Херсонского областного онкологического диспансера Ирина Владимировна Сокур представила анализ диагностики злокачественных новообразований в Херсонской области за 2012 г. на разных уровнях медико-санитарной помощи.

Основные показатели онкологической помощи населению зависят от качества совместной работы всех лечебно-профилактических учреждений в регионе. Выявление рака на ранних стадиях – основная стратегия противораковой борьбы во всем мире. Именно ранняя диагностика новообразований является одной из наиболее важных задач, поставленных перед учреждениями первичного звена. Однако в 2000-2009 гг. только 20% случаев рака были выявлены в учреждениях общего профиля.

По данным Национального канцер-регистра, уровень онкологической заболеваемости в Херсонской области в последние годы превышает средний показатель по Украине, что обусловлено сочетанием социально-экономических и экологических факторов. Пики заболеваемости приходятся на возраст 60-64 и 70-74 года. В течение 2012 г. в регионе было впервые диагностировано 4433 случая новообразований, в том числе более 1600 визуальных форм, из них активно выявлено только 22% случаев рака, и только 52% визуальных форм были обнаружены на I-II стадиях, что ниже средних показателей для нашей страны. При этом около 1/3 всех случаев рака впервые диагностированы на базе Херсонского областного диспансера. Лишь около 33% случаев рака было обнаружено на уровне учреждений первичного звена; среди выявленных локализаций доминировали опухоли женской репродуктивной системы, грудной железы, пищеварительного тракта. Проведенный анализ свидетельствует о том, что учреждения первичного звена не эффективны в выявлении опухолей других локализаций, в том числе визуальных форм рака. Так, на уровне первичного звена рак кожи обнаруживается только в 17% случаев, рак нижней губы, полости рта и глотки – в 18%, рак легкого – в 12%, а опухоли щитовидной железы и гемобласты не регистрируются вообще. Количество запущенных случаев рака в регионе – более 36% – свидетельствует о недостаточном уровне информирования населения и низких онкологической настороженности и профессионализме врачей первичного звена.

Актуальные вопросы диагностики и лечения



С целью улучшения ситуации в регионе актуально проведение постоянной профессиональной подготовки медицинских работников, повышение онкологической грамотности и настороженности. Улучшение существующей статистики возможно в первую очередь за счет активизации ранней диагностики визуальных форм рака, выявление которых не требует дорогостоящего оборудования. Кроме того, как и многие другие организаторы здравоохранения, И.В. Сокур обратила внимание на актуальность повышения ответственности медицинских работников при выявлении визуальных форм рака на запущенных стадиях.



Современные подходы к адъювантной терапии сарком матки обсудил **заведующий кафедрой онкологии и детской онкологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Александр Сергеевич Дудничко.**

По его словам, в структуре опухолей тела матки саркомы составляют лишь 3-5%, их распространенность не превышает 1,9 случая на 100 тыс. женского населения. Прогностические факторы различны для разных видов сарком. Так, для лейомиосарком определяющим фактором является митотический индекс – при его значениях от 10 до 20 опухоль относят к среднему уровню риска, а от 20 – к высокому, когда риск рецидива составляет 79% и выше. Для карциносарком определяющими являются: распространение опухолевого процесса на придатки и в регионарные лимфатические узлы, гистологический подтип (гомогенный или гетерогенный), а также стадия заболевания. Обсуждая основные причины неудач в лечении лейомиосарком и карциносарком матки, докладчик отметил, что в первом случае большинство неудач связано с появлением отдаленных метастазов (49%), а во втором – с появлением тазовых рецидивов (56%). При лейомиосаркомке оказывается неэффективным облучение тазовой области, а при карциносаркомках только хирургическое лечение не может обеспечить контроль заболевания. До настоящего времени наиболее распространенным лечением при сарcomaх матки является тотальная гистерэктомия в сочетании с билатеральной сальпингофорэктомией (однако в ряде случаев у менструирующих женщин возможно сохранение яичников) и, при необходимости, с тазовой и/или парааортальной лимфаденэктомией. В адъювантном режиме применяется лучевая терапия (ЛТ) на область таза, однако до настоящего времени нет рандомизированных исследований, посвященных изучению ее эффективности.

Адъювантная химиотерапия (ХТ) и гормональная назначаются в зависимости от гистологического типа опухоли. Согласно современным рекомендациям, гормональная терапия показана только в случае низкодифференцированной саркомы. В отношении ХТ

доказано увеличение 5-летней выживаемости только при карциносаркомках (преимущественно гетерогенного гистологического типа). Для лечения лейомиосарком и низкодифференцированных сарком высокой степени злокачественности европейские рекомендации указывают подходы, применяющиеся при лечении сарком мягких тканей. Для лечения эндометриальных стромальных сарком низкой степени злокачественности с наличием положительных рецепторов гормонов обсуждается возможность применения гормональной терапии (при II-III стадиях). В связи с редкими случаями заболевания и относительно частыми случаями неэффективности терапии при лечении сарком матки важны комплексный подход и тесное сотрудничество хирурга-онкогинеколога, радиолога, патогистолога, химиотерапевта для определения оптимальной тактики лечения.



О возможностях ЛТ в сочетании с ХТ таксанами при лечении рецидива рака яичника (РЯ) рассказала **главный научный сотрудник отделения лучевой терапии Института медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины (г. Харьков) Елена Николаевна Сухина.**

По ее словам, эффективность таксанов в монорежиме как препаратов второй линии доказана при прогрессировании РЯ на фоне применения препаратов платины. Более длительная экспозиция за счет еженедельного введения таксанов обеспечивает усиление антиангиогенного воздействия и способствует усилению апоптоза опухолевых клеток. В 2003 г. на 14-м Международном конгрессе онкологов в г. Париже паклитаксел в режиме еженедельных введений был признан наиболее активным в ХТ второй линии у платино-резистентных больных; этот факт подтвержден и в дальнейших исследованиях.

Известно, что рецидив, определяемый как вторичный рост опухоли, имеет принципиальные отличия от первичного очага, поскольку ранее проведенное лечение способствует выживанию наиболее злокачественных и устойчивых клонов. Основной задачей ЛТ при рецидивах РЯ является уменьшение объема опухоли с целью стабилизации опухолевого процесса либо перевода опухоли в операбельное состояние. Однако увеличение размера опухоли более 1 см уже создает сложности для радикальности ЛТ. Величина опухоли фактически ограничивает возможность ЛТ как самостоятельного метода лечения рецидива РЯ, хотя эффективность во многом зависит еще и от дозы, которая может быть назначена. Обнадеживающие результаты получены при комбинации ЛТ с радиосенсибилизатором (в качестве которого рассматривается паклитаксел). Показано, что лечение паклитакселом за 48 ч до облучения оказывает более выраженный радиосенсибилизирующий эффект, чем его введение за 24 ч. Также показано, что повышение чувствительности опухоли к ЛТ может быть

достигнуто за счет дробления разовой очаговой дозы. Согласно подходу, предложенному Г.С. Календо, неспецифическая активация обменных процессов в опухолевых клетках достигается за счет облучения низкими дозами (около 10 Гр) за несколько минут до назначения основной дозы радиации. Биологически эффективная доза облучения должна быть не меньше 44 Гр. Таким образом, современные научные данные подтверждают обоснованность назначения больным ЛТ в сочетании с ХТ паклитакселом.



О диагностике и лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) рассказал **заведующий торакальным отделением № 1 Донецкого областного противоракового центра, профессор кафедры онкологии Донецкого национального медицинского университета, доктор медицинских наук Александр Юльевич Попович.**

В частности, докладчик отметил целесообразность комбинированного лечения НМРЛ. Это связано с тем, что не более 25% случаев НМРЛ выявляют на I-II стадиях, при которых возможно только хирургическое лечение. Даже при I стадии у 30% больных в течение 5 лет развивается рецидив заболевания. Преобладают пациенты с IIIA стадией, у 40-60% из них после операции развивается локальный рецидив, а 45% умирают вследствие генерализации процесса. Основной причиной неэффективности лечения является наличие микрометастазов на момент выполнения оперативного вмешательства.

Комбинированное лечение, по результатам рандомизированных исследований, дает возможность увеличить 5-летнюю выживаемость больных НМРЛ на 4-5%. ХТ необходимо начинать в течение 2 мес после операции. На основании трех рандомизированных исследований показано, что наиболее эффективной при НМРЛ является схема винорельбин/цисплатин, хотя по причине высокой токсичности полностью проходят курс лечения около 75% больных. Дуплеты препаратов платины с таксанами, гемцитабином и пеметрекседом также показали эффективность в исследованиях II фазы. Так, в исследовании TREAT выявлена более низкая токсичность сочетания пеметрекседа с цисплатином, позволившая 95% больных полностью получить лечение. Согласно базе данных SEER, включающей более 4 тыс. больных, сочетание ХТ и ЛТ в адъювантном режиме при операбельном НМРЛ II-IIIА стадий также эффективно и в группе N2 увеличивает 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость с 16 до 22% и с 25 до 30% соответственно. В то же время ХТ пока не может обеспечить выживаемость больных продолжительностью более 8-10 мес, поэтому поиск альтернативных методов очень актуален.

По словам профессора А.Ю. Поповича, большие перспективы связывают с использованием таргетных препаратов. Сегодня при НМРЛ по показаниям назначаются

Диагностика и лечения онкологических заболеваний

эрлотиниб, бевацизумаб, цетуксимаб. Говоря о молекулярных особенностях НМРЛ, докладчик отметил, что в патогенезе аденокарциномы легких выявлены два основных пути: активация KRAS, связанная с курением, и активация рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у некурящих. Аденокарциномы легких, возникающие у некурящих, характеризуются большей частотой молекулярных нарушений, в том числе EGFR и HER2-тирозинкиназы. Гиперэкспрессия EGFR выявляется более чем в 60% случаев НМРЛ (чаще у женщин и представителей монголоидной расы), их наличие является показанием для назначения ингибитора тирозинкиназы (эрлотиниба). В то же время таргетные препараты пока не применяются в адьювантном режиме; активные исследования в этом направлении продолжаются.



Новые стандарты лечения РЯ обсудила с коллегами доцент кафедры онкологии и детской онкологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Динара Эсенбековна Рыспаева.

Согласно результатам, представленным на ASCO в 2012 г., при рецидивах платинопорезистентного РЯ ХТ в сочетании с бевацизумабом демонстрирует более высокую эффективность, чем только ХТ, и существенно задерживает прогрессирование заболевания. Этот результат стал первым важным шагом в оптимизации медикаментозной терапии РЯ за последние 10-15 лет. Так, в известном исследовании III фазы AURELIA при комбинации ХТ (паклитаксел еженедельно, топотекан или пегилированный липосомальный доксорубин) и бевацизумаба медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,7 мес по сравнению с 3,4 мес у пациенток, получавших только ХТ. Из исследования исключались больные с риском кишечных кровотечений. Кроме того, при применении бевацизумаба в комбинации с ХТ отмечалось более выраженное уменьшение объема опухоли по сравнению с применением только ХТ (30,9 и 12,6% соответственно).

Эффективность бевацизумаба в первой линии терапии РЯ подтверждена результатами крупных исследований ICON7 и GOG0218 с участием 2300 пациенток. Доказано увеличение выживаемости без прогрессирования при применении бевацизумаба в комбинации с ХТ с последующим переходом на режим поддерживающей терапии бевацизумабом.

Каким пациенткам может быть предложена терапия бевацизумабом? По словам Д.Э. Рыспаевой, все пациентки с РЯ III-IV стадий, которые могут перенести системную терапию, при наличии показаний могут также получать схемы с бевацизумабом в качестве первой линии терапии. Пациентки с резидуальным заболеванием могут получить наибольшее преимущество при добавлении к схеме лечения указанного таргетного препарата. В настоящее время бевацизумаб зарегистрирован к применению в Украине в комбинации с карбоплатином и паклитакселом для первой линии терапии распространенного (FIGO IIB, IIC, IV) эпителиального РЯ, рака фаллопиевых труб, первичного перитонеального рака.

Как заключила выступающая, оптимальная циторедукция является очень важным условием проведения первой линии ХТ эпителиального РЯ. Больным с оптимальным объемом циторедукции в качестве первой линии оправдано проведение внутривенной ХТ. С учетом высокой эффективности еженедельного введения паклитаксела целесообразно использовать этот режим введения препарата при проведении первой линии ХТ. Бевацизумаб в комбинации с ХТ может рассматриваться в качестве нового стандартного режима в терапии платинопорезистентного РЯ. Ожидания относительно повышения эффективности первой линии ХТ

связывают сегодня с появлением новых противоопухолевых препаратов с принципиально иными механизмами действия.



Доклад «Настоящее и будущее таргетной терапии рака грудной железы» представил заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования Министерства здравоохранения Украины, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев.

По его словам, существенный прогресс в онкологии в последние годы во многом связан с появлением таргетных препаратов, и это направление и дальше активно развивается (выявлено большое количество молекулярных мишеней, исследуются новые возможности терапевтического воздействия на них).

В настоящее время наиболее востребованным таргетным препаратом является трастузумаб, который широко используется в клинической практике и признан стандартом в терапии HER2-положительного рака грудной железы (РГЖ). При этом возможности трастузумаба все еще не исчерпаны. Так, 2012 год ознаменовался обнародованием результатов трех крупных исследований:



CLEOPATRA, показавшего, что добавление пертузумаба к режиму терапии позволяет снизить резистентность к трастузумабу; EMILIA, выявившего терапевтические возможности препарата T-DM1, и HALO-104-103, продемонстрировавшего преимущество новой лекарственной формы трастузумаба, предназначенной для подкожного введения. Профессор А.А. Ковалев отметил, что создание и подтверждение эффективности препарата T-DM1, представляющего собой конъюгат трастузумаба и высокотоксичного цитостатика эмтанзина, стало значительным достижением не только в лечении РГЖ, но и в развитии таргетной терапии в целом. Немаловажно, что моноклональные антитела в составе конъюгата полностью сохраняют свои эффекты, одновременно обеспечивая целевую доставку химиопрепарата в клетки опухоли. Цитостатик высвобождается и приобретает активность только после поглощения молекулы конъюгата опухолевой клеткой, что дает возможность минимизировать системный токсический эффект препарата. В настоящее время подтверждена эффективность T-DM1 в снижении резистентности к трастузумабу, актуально изучение возможностей применения данного средства в первой линии терапии. Большой интерес для клинической практики представляет и подкожная форма трастузумаба, которая при сопоставимой эффективности обеспечивает возможность введения препарата в амбулаторных условиях, а также позволяет избежать неудобств и рисков, связанных с использованием катетеров.

Большие перспективы связывают и с возможностью двойной блокады рецепторов HER2 с использованием таргетных препаратов, воздействующих на внеклеточный и внутриклеточный домены указанного рецептора. В ближайшие годы двойная блокада

может стать абсолютным стандартом в лечении HER2-положительного РГЖ. В частности, получены данные относительно эффективности применения в адьювантном режиме двойной блокады трастузумабом и пертузумабом в сочетании с ХТ. Сегодня остаются актуальными вопросы относительно оптимального сочетания анти-HER2-агентов, а также оптимального подбора цитостатиков; возможностей избежать назначения ХТ при двойной блокаде; роли двойной блокады и ее сочетания с гормонотерапией при люминальном В-типе РГЖ; поиска биомаркеров, позволяющих спрогнозировать эффективность двойной блокады.

В целом в ближайшем будущем прогресс в лечении HER2-положительного РГЖ связывают с расширением показаний к применению препарата T-DM1 и внедрением двойной блокады (трастузумаб + пертузумаб), что позволит достичь успеха в тех случаях, когда терапия трастузумабом не обеспечила ожидаемый результат.

Продолжая тему прогресса таргетной терапии, в другом выступлении профессор А.А. Ковалев коснулся современных принципов лечения меланомы кожи. Как известно, 2012 г. ознаменовался появлением нового препарата вемурафениба — ингибитора мутантной BRAF-киназы. BRAF-киназа является частью каскада митоген-активированной

в локальных протоколах лечения вемурафениба и ипилимумаб не оговорены, проводится цитотоксическая терапия дакарбазином и темозоломидом.



Старший научный сотрудник Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (г. Киев), кандидат медицинских наук Ольга Владимировна Пономарева

коснулась особенностей гормонотерапии у пациенток с РГЖ, находящихся в репродуктивном возрасте.

По ее словам, роль гормональной супрессии в терапии гормоночувствительного оперебельного РГЖ стали активно обсуждать после появления научных данных, свидетельствующих о том, что проведение овариэктомии у таких больных сопоставимо по эффективности с некоторыми режимами ХТ. Супрессия овариальной функции может быть достигнута применением аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) (консенсус NIH, 2001). Согласно рекомендациям ESMO 2011 г., все гормоночувствительные пациентки (ER >1%) в обязательном порядке должны получать гормональную терапию. Для пациенток в пременопаузальном периоде рекомендовано назначение тамоксифена или тамоксифена в сочетании с супрессией овариальной функции. Аналоги ГнРГ приводят к обратной овариальной супрессии. Их назначают минимум на 2 года, но оптимальная продолжительность лечения препаратами этой группы до настоящего времени не определена. При метастатическом РГЖ в пременопаузальном периоде, в случаях, когда тамоксифен ранее не назначался или был отменен более 12 мес назад, рекомендована терапия тамоксифеном или сочетание тамоксифена с овариальной абляцией (аналоги ГнРГ или овариэктомия). В консенсусе St. Gallen 2011 г. говорится о том, что супрессия овариальной функции в сочетании с тамоксифеном является рациональным вариантом терапии у женщин в пременопаузальном периоде, а отдельно овариальная супрессия или овариэктомия могут применяться только в исключительных случаях. В рекомендациях 2013 г. отмечено, что всем гормоночувствительным женщинам в пременопаузальном периоде следует назначать тамоксифен на период 5 лет (уровень рекомендаций 1) или тамоксифен и овариальную супрессию или абляцию (уровень рекомендаций 2B).

В рамках двухдневной конференции также обсуждались многие другие вопросы, касающиеся хирургических и нехирургических подходов к лечению опухолей разных локализаций, метастатического поражения разных органов и систем и других актуальных проблем онкологии. Большое внимание уделялось развитию хирургических методов лечения. В частности, отделение онкогинекологии Национального института рака (г. Киев) представил доктор медицинских наук Валентин Станиславович Свищицкий, обсудивший с аудиторией аспекты современной хирургии злокачественных новообразований яичников. Активные дискуссии вызвал анализ научных работ, проведенных под руководством директора Харьковского областного клинического онкологического центра, доктора медицинских наук, профессора Юрия Алексеевича Винника и посвященных вопросам хирургического удаления метастазов колоректального рака в легкие, а также влиянию медиастинальной лимфодиссекции на результаты лечения больных раком легкого.

Насыщенная научная программа конференции включала знакомство специалистов с возможностями, которыми сегодня располагает Херсонский областной онкологический диспансер, а также гармонично дополнялась экскурсионными мероприятиями.

Подготовила Катерина Котенко
Фото автора

UA.ONCO.13.003