

**Интервью с руководителем отделения биотерапии  
опухолей НИИ клинической онкологии РОНЦ  
им. Н.Н. Блохина РАМН, сопредседателем GMTF  
по центральной и восточной Европе,  
проф. Л.В. Демидовым**

### Меланома кожи – что нового за 50 лет?

Не секрет, что серьезных успехов в лечении меланомы кожи не было, пожалуй, с момента первых описаний этой болезни. У большинства врачей имеется твердое убеждение, что эта смертельная болезнь может быть излечена только на очень ранних стадиях путем широкого иссечения с максимально возможным отступом. А большинство пациентов не знает о такой болезни и крайне редко обращаются на тех самых ранних стадиях. Мы задали несколько вопросов ведущему специалисту в области диагностики и лечения меланомы кожи в России, со-председателю Глобального комитета по меланоме профессору Л.В. Демидову

**Лев Вадимович, многие медицинские журналы сообщают о «прорыве» в лечении меланомы кожи, который состоялся в 2010 году? Вы можете разъяснить нашим читателям, что именно сейчас происходит в этой области?**

Прорыв пока только происходит. Мы узнаем о том, произошел этот прорыв или нет, не раньше конца 2011-2012 года. Речь идет о появлении препаратов нового класса для лечения диссеминированной (то есть запущенной) меланомы кожи. До сих пор ни один из лекарственных препаратов, которые мы вынуждены были применять, не продлевал жизнь больным с такой стадией болезни. Во всяком случае, у нас не было никаких статистических тому доказательств. Теперь они появились. В 2010 году были представлены результаты исследования MDX010-20, в котором ипилимумаб, препарат совершенного нового типа, действующий на регуляцию иммунного ответа, продемонстрировал увеличение общей продолжительности жизни. Механизм действия этого препарата – блестящий пример того, как глубоко нужно познать тонкие механизмы регуляции в организме человека, чтобы создать эффективное лекарство. Конечно, у специалистов результаты исследования вызывают волну скепсиса: исследование было организовано так, что мы можем сравнивать препарат только с вакциной (эффект которой также не ясен) или их комбинацией. Результаты исследования с применением стандартной химиотерапии (дакарбазин) должны пролить свет на реальную эффективность ипилимумаба, с нетерпением ждем их публикации.

Другими чрезвычайно интересными препаратами, первые результаты изучения которых впечатлили многих, являются ингибиторы V-raf. Малые молекулы блокируют мутированную тирозинкиназу и разрывают порочный круг прогрессирования опухоли. В ранних исследованиях эффект лечения наблюдали почти у 80% больных – недостижимые результаты для имеющейся сейчас в нашем арсенале «стандартной» химиотерапии. Наше отделение будет одним из международных центров, где будут изучать данные препараты, так что скоро у наших больных также появится возможность получить доступ к данному препарату.

**Лев Вадимович, вы рассказали о новых технологиях, однако они совсем не «биотерапевтические» Цитокины, вакцины, клеточная терапия – это все теперь история?**

Я бы так не сказал. Как раз напротив один из препаратов, который уже доказал свою эф-

фективность самый что ни на есть иммунологический. Ипилимумаб - моноклональное антитело, которое блокирует «тормозные» рецепторы на лимфоцитах, заставляя их вести себя «агрессивнее» по отношению ко всему в организме, в том числе к опухоли. Цитокины свое место нашли пока для адъювантного лечения меланомы кожи. Ни один из препаратов не показал своего преимущества в это режиме, а интерферон показал. И из года в год повторяющиеся мета-анализы это подтверждают. Величина этого эффекта не большая, если ее выразить в месяцах жизни, однако она есть! Вакцины тоже претерпевают серьезную эволюцию – от стандартизированной мешанины опухолевых клеток, белков с адьювантами и клетками пациента до вполне стандартизированных препаратов, вроде тех, которыми иммунизируют против кори или гриппа. В нашем отделении сейчас проходят исследования нескольких таких препаратов. Промежуточные результаты будут скоро представлены.

Создается впечатление, что как раз более тонкое познание иммунологических механизмов позволит создать препарат, который исцеляет или надежно защищает от опухоли. Это сложная задача на современном этапе все еще решается в условиях лаборатории. В то время как более простая (но не менее важная) задача продлить жизнь больным диссеминированной меланомой может быть решена более простым путем – найти генетическую поломку, и создать молекулу, которая подавляет функцию данного белка. Однако это изначально вариант паллиативного лечения. Сейчас он нам нужен, пока не придумано что-то принципиально иное.

**Мы говорим о лечении больных диссеминированной меланомой кожи. Но ведь если вдуматься, меланома КОЖИ это опухоль визуальной локализации. Она растет и развивается прямо на глазах будущего пациента, его родственников, его врачей. Почему у нас так много больных диссеминированной меланомой кожи?**

Это очень болезненный вопрос для нашей системы общественного здоровья. Если сравнить показатели смертности и заболеваемости в разных странах, то мы увидим довольно печальную картину: при заболеваемости ниже, чем в других странах, сталкивающихся с проблемой меланомы, в России смертность от этой болезни такая же или выше. Поздняя диагностика – ключ к разгадке. Для ранней диагностики меланомы не требуются нанотехнологии или многомиллиардное оборудование. Это чисто организационный вопрос и вопрос просветитель-



ской деятельности. По нашему внутреннему опросу пациентов 91% людей, получавших у нас лечение в 2010 году, не знали о такой болезни как меланома кожи до тех пор, пока не услышали диагноз. Активного выявления меланомы кожи массово не налажено, большинство пациентов обращаются с жалобами на кровянистые или слизистые выделения из опухоли, пачкающие одежду. Врачи первичного звена также иногда пропускают ранние стадии заболевания, не имея соответствующей настороженности. Отсюда и возникает проблема диссеминированных больных – позднее обращение, большая толщина опухоли, высокий риск прогрессирования после «радикального» лечения, отсутствие эффективных способов профилактики рецидива. А высокий риск потому и называют высоким – прогрессирование болезни, т.е. рецидив или отдаленные метастазы появляются часто.

**И что делать в нашей ситуации? Даже имея лекарство с 80% эффектом, как минимум 20% больных оно не поможет – а ведь ранняя диагностика могла бы их спасти.**

Осознавая всю тяжесть имеющегося положения, мы в своем Центре проводим так называемые «недели меланомы». Это несколько дней в году весной и осенью, сопровождающихся информационной компанией в СМИ, когда все желающие могут прийти в наш Центр, прийти ко мне на прием, и продемонстрировать беспокоящие их пигментные пятна. Это позволило нам выявить несколько случаев меланомы на очень ранних стадиях. Конечно, большая часть пришедших, ни имеет никаких оснований для беспокойства, тем не менее в эти дни мы не отказываем в осмотре никому. Также мы налаживаем плотное сотрудничество с дерматологами, которые присылают к нам неясные для них диагностические случаи. Это пример того, что мы можем делать на своем уровне, локально. Глобальное решение – это просветительская работа среди населения, например, социальная реклама по телевидению, плакаты в метро, буклеты в самолетах, отправляющихся в жаркие страны, стенды в соляриях. Активное выявление при профосмотрах для работающего населения. Второй аспект – это подготовленные специалисты, которые смогут принять всех желающих к ним обратиться. Организационно это пока не решено.

**А что касается ранних стадий, тут показано хирургическое лечение с максимальным отступом? Может быть это еще одной причиной, по которой потенциальный пациент не хочет идти к онкологу, а идет к косметологу испарять лазером «некрасивую» родинку? Ведь даже мужчинам не захочется иметь рубец на полтеле, что уж говорить о молодых девушках?**

Вообще-то не совсем так. В мире было проведено много крупных рандомизированных исследований, общий вывод которых суммирован в рекомендациях разных стран и организаций. И общий вывод этот гласит, что отступ от опухоли больше 2 см – штука бесполезная. Однако тут тоже есть нюансы. В большинстве исследований принимали участие больные с небольшой толщиной опухоли. Именно такие пациенты чаще всего и встречаются в этих странах. У нас все наоборот. Большинство пациентов имеют, судя по всему, намного более «толстые» опухоли, потому нам, скорее всего, потребуются новые доказательства касательно величины отступа, и мы планируем провести такое многоцентровое исследование в России. Тем не менее, отступы более 2 см я лично считаю нецелесообразными. При таких размерах отступа можно добиться хорошего косметического эффекта. При сложных локализациях (обычно голова и шея, дистальные части конечностей) отступы можно делать и того меньше. Однако девушкам, беспокоящимся за свою внешность, следовало бы знать, какой опасности они себя подвергают.

Проблема заключается еще и в том, что в России нет единого мнения, как следует лечить больных меланомой кожи на любой стадии, в том числе на ранней. Кто-то отступает много, кто-то мало, кто-то облучает в дополнение к операции, или назначает профилактическую химиотерапию. Мы в 2010 году запустили проект, который призван синхронизировать наше сознание, наши действия с мировыми представлениями, в тех вопросах, когда речь идет о лечении больных меланомой кожи. Речь идет о создании региональной сети Глобального комитета по меланоме кожи со-председателем которого я являюсь. Мы создали несколько рабочих групп, объединивших онкологов из разных городов, которые должны разработать наше единое российское видение существующих проблем и предложить решения на основе имеющегося международного опыта. Это должны быть профессиональные рекомендации по различным аспектам, которые, поскольку разрабатываются совместно, то и будут охотно и повсеместно исполняться. Я искренне надеюсь, что эта работа позволит переломить ситуацию с меланомой кожи в России.

**Спасибо большое, Лев Вадимович, что согласились ответить на наши вопросы. Желаем удачи Вам и вашим коллегам в ваших начинаниях.**

## РОССИЙСКИЙ ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ ПО МЕЛАНОМЕ МЕЖДУНАРОДНОГО КОМИТЕТА GMTF



Неблагоприятная ситуация, сложившаяся в области диагностики и лечения меланомы в России за последние годы, привела к необходимости создания профессиональной организации, способной оптимизировать систему оказания медицинской помощи больным меланомой. Такой организацией стал Российский экспертный совет по меланоме в рамках Международного комитета по меланоме (GMTF), созданный при поддержке Всемирной организации здравоохранения и при участии Евразийской онкологической программы.

Первое совещание Российского экспертного совета состоялось 15 декабря 2010 г в Москве. В работе Экспертного совета приняли участие эксперты и приглашенные специалисты ведущих медицинских учреждений онкологического профиля и региональных онкологических диспансеров России: Российской медицинской академии последипломного образования, Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, **Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Московской городской онкологической больницы №62, Московского городского онкологического диспансера №1, Московского областного онкологического диспансера, Медицинского радиологического научного центра, Санкт-Петербургского городского онкологического диспансера.** В работе совета также приняли участие представители Всемирной Организации Здравоохранения и Международного Комитета GMTF.

В ходе работы Экспертного совета были всесторонне обсуждены актуальные вопросы диагностики и лечения меланомы кожи в России: нормативно-правовые, организационные, методические, кадровые, образовательные. Участниками Экспертного совета были отмечены некоторые позитивные сдвиги в диагностике и лечении меланомы кожи в России, произошедшие с 2002 года по настоящее время: появление и развитие современных диагностических методов, в том числе эпилюминисцентной дерматоскопии, биопсии сторожевого лимфоузла, внедрение в ряде клиник новых лечебных подходов, таких как региональная перфузия конечности и др.

Участники Совета выразили озабоченность существующей ситуацией и недостаточной эффективностью оказания медицинской помощи больным меланомой кожи в Российской Федерации и декларировали насущную необходимость принятия следующих мер:

1. Необходимо привести уровень морфологической диагностики к единому стандарту на всей территории Российской Федерации в соответствии с требованиями существующей TNM-классификации.
2. С целью обеспечения возможности анализа эффективности ранней диагностики в России и в ее субъектах, необходимо ввести интегральный показатель толщины опухоли в формы учета погодовой заболеваемости. Регистрация новых случаев заболевания должна проводиться с указанием подстадий (Ia, Ib, IIa, IIb, IIc) и обязательным включением толщины первичной опухоли и информации о наличии или отсутствии ее изъязвления, а не только по стадиям, как это происходит в настоящее время.
3. Необходимо совершенствовать раннюю диагностику, широко используя существующие на сегодняшний день высокотехнологические методы, разработанные в России и за рубежом.
4. Одним из важных направлений следует считать разработку и проведение образовательных программ для населения и врачей неонкологического профиля, направленных на формирование адекватного уровня знаний о факторах риска и ранних клинических признаках меланомы.
5. Необходимо в медицинских учреждениях онкологического профиля повсеместно внедрять методику биопсии сторожевого лимфатического узла, без выполнения которой невоз-

можно современное стадирование заболевания.

6. Необходимо организовывать в медицинских учреждениях онкологического профиля группы специалистов, целенаправленно образованных в области меланомы кожи и ориентированных на решение насущных задач ее диагностики и лечения на базе конкретного медучреждения.
7. Необходимо планировать и проводить национальные клинические исследования, включая многоцентровые, с учетом особенностей популяции российских пациентов.

В результате работы были приняты программные решения по дальнейшей деятельности совета, создания специализированных рабочих групп по вопросам эпидемиологии, профилактики, диагностики и лечения меланомы кожи.

20 января 2010 г проведен Международный форум экспертов по лекарственной терапии меланомы кожи, который стал вторым мероприятием Российского экспертного совета. К участию в Форуме были приглашены специалисты Российского профессионального общества онкологов-химиотерапевтов и ведущие международные эксперты в области лекарственного лечения меланомы из таких учреждений как РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, РМАПО Минздравсоцразвития РФ, Онкологического центра Св. Луки, США, а также Научного центра г. Киль, Германия.

В ходе работы были обсуждены вопросы лекарственного лечения меланомы кожи, главным образом проблема рационального подхода к адъювантной терапии меланомы кожи. Острота обсуждаемого вопроса обусловлена большой долей поздних локальных и метастазированных стадий болезни в российской популяции пациентов, риск прогрессирования у которых несравненно выше, чем у больных с ранними стадиями болезни.

Был затронут вопрос отсутствия в России научно обоснованных клинических рекомендаций по лечению меланомы, которые соответствовали бы современным мировым представлениям о тактике ведения этого заболевания, отвечали бы интересам пациентов

и возможностям российского онкологического сообщества.

С целью снижения смертности и повышения качества жизни больных меланомой кожи участники Форума приняли ряд следующих мер:

1. Была определена роль адъювантной терапии в лечении меланомы кожи в России, показаны к ее применению и виды лекарственного лечения, рекомендуемых к применению в качестве адъювантной терапии с обсуждением научной базы для создания клинических рекомендации по лечению меланомы.
2. Была создана рабочая группа по разработке Российских рекомендаций по лекарственному лечению меланомы кожи, включая адъювантную терапию, на основе современных данных международных исследований, тенденций и достижений в данной области, адаптированных к особенностям популяции больных меланомой кожи в России и к существующим особенностям организации медицинской службы в России.
3. Был разработан план внедрения вновь созданных клинических рекомендаций на всей территории России.
4. Принимая во внимание позднюю диагностику меланомы кожи и преобладание связи с этим больных с неблагоприятным прогнозом на момент установления диагноза, особое внимание было уделено высокодозной адъювантной иммунотерапии препаратами интерферона альфа, как ведущего на сегодняшний день метода лекарственного лечения данной категории больных.

В плане продолжения работы Российского экспертного совета по меланоме Международного комитета GMTF планируется проведение следующих мероприятий:

- Евразийский конгресс по меланоме и опухолям кожи, июль 2011 г., Москва
- Повторное заседание Российского экспертного совета по меланоме, сентябрь-декабрь 2011 г. (точные даты будут установлены позднее)

Н.Н. Петенко

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Интерес, сохраняющийся в течение многих лет среди онкологов к изучению меланомы кожи (МК), в равной мере объясняется как ростом заболеваемости МК во многих странах мира, так и уникальными биологическими характеристиками опухоли, которые выделяют ее из ряда других злокачественных новообразований. К таким особенностям опухоли относят ее высокий злокачественный потенциал, рефрактерность к лучевой и химиотерапии, способность вызывать противоопухолевый иммунный ответ, клинически проявляемый в виде полной или частичной регрессии первичной опухоли, и др. Оставаясь не самым распространенным онкологическим заболеванием, МК имеет серьезное социальное значение. В отличие от других злокачественных опухолей она в значительной степени поражает лиц трудоспособного возраста и по величине потери для общества в результате преждевременной смерти занимает одно из лидирующих мест. Так, составляя структурно не более 10% от всех форм рака кожи, меланома ответственна за 80% смертей, приходящихся на группу злокачественных опухолей кожи.

На сегодняшний день стойкое излечение от МК может быть гарантировано лишь на самых ранних этапах ее развития. По мере роста опухоли значительно повышается ее способность к лимфогенному и гематогенному метастазированию, что меняет прогноз в неблагоприятную сторону. К сожалению, до последнего времени высокоэффективных методов лечения диссеминированной меланомы не существует.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МК В МИРЕ

Заболеваемость МК в мире в значительной мере варьирует, различаясь в 10 и более раз. Традиционно низкой она остается лишь среди коренных жителей стран Азии, Африки и Латинской Америки, составляя 0,5 - 1 на 100 000 населения. Наиболее высокому риску подвержены представители европеоидной расы со светлым типом кожи, проживающие в США, Австралии и Новой Зеландии, где заболеваемость МК достигает 15-40 случаев на 100 000 населения. В Европе лидерами являются страны Северной и Западной Европы с уровнем заболеваемости 10-20 случаев на 100 000 населения. В качестве одной из основных причин роста заболеваемости рассматривается наблюдаемый в течение последних десятилетий рост ультрафиолетовой (УФ) нагрузки на кожу, эволюционно к этому не адаптированную. В то же время в целом ряде случаев связь между МК и УФ излучением далеко не так очевидна или отсутствует, что заставляет искать и причины. К факторам риска относят также большое количество приобретенных невусов, наличие врожденных и атипичных (диспластических) невусов, перенесенные в детском и юношеском возрасте тяжелые солнечные ожоги. Семейное накопление опухоли наблюдаются в 5-10% случаев, в основе которого лежит полигенный механизм наследования.

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ МК В РОССИИ

В настоящее время уровень заболеваемости МК в Российской Федерации и странах Восточной Европы не выглядит слишком пессимистичным, хотя тенденции роста прослеживаются и здесь. Так, в нашей стране с 1990 по 2008 годы заболеваемость МК увеличилась на 59% для мужчин и на 64% для женщин. В 2008 году она составила 3-4 на 100 000 населения. С другой стороны, ряд фактов вызывают серьезные опасения.

При анализе распределения новых случаев МК по стадиям за этот же период обращает на себя внимание высокий процент «запущенности» - почти у трети больных заболевание выявлялось на этапе регионарных или отдаленных метастазов. Согласно данным официальной статистики локальная МК (I/II стадии) диагностировалась в 62-68% случаев, однако сегодня хорошо известно, что пациенты с локальной меланомой представляют собой прогностически крайне гетерогенную группу с диапазоном 10-летней выживаемости от 90 до 32%. К сожалению, система статистического учета МК в нашей стране не регистрирует подстадии локальной меланомы, что не позволяет выделить среди этих пациентов группы благоприятного и неблагоприятного прогноза.

Значительной проблемой является тот факт, что до настоящего времени во многих специализированных онкологических учреждениях страны в гистологических заключениях не указывается такие показатели как толщина первичной опухоли и наличие или отсутствие ее изъязвления. Необходимость обязательной регистрации этих показателей определяется двумя основными положениями:

Толщина первичной опухоли и ее изъязвление, определяемое морфологически, а не клинически, являются основными факторами стадирования заболевания и определения его прогноза как для локальной, так и для регионарной стадий;

Толщина первичной опухоли - это единственный на сегодняшний день показатель эффективности программ, направленных на улучшение ранней диагностики заболевания.

В связи с вышеизложенным, выступаем с предложением утвердить единый стандарт проведения гистологического исследования первичной опухоли и метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов; внедрить регистрацию толщины первичной опухоли в систему статистического учета больных МК с впервые установленным диагнозом.

В рамках программы по созданию в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН госпитального регистра больных меланомой кожи нами проанализированы 147 историй болезни пациентов, диагноз МК которым был установлен в 2009 году. В эту группу вошли 68 мужчин и 79 женщин со средним возрастом начала болезни 53 года. Средняя толщина первичной опухоли составила более 5 мм как у мужчин, так и у женщин, при этом максимальный показатель толщины опухоли оказался равным 32 мм!

Распределение пациентов по стадиям на момент установления диагноза выглядело следующим образом: стадия не определена - 7,5%, IA - 10,2%, IB - 6,1%, IIA - 11,6%, IIB - 17%, IIC - 29,3%, III - 13,6%, IV - 4,8%. Из представленных данных видно, что локальные стадии (I и II) в общей сложности действительно составили 64%, что соответствует данным статистике по стране. Очевидно однако, что среди этих локальных стадий более 70% приходится на стадии неблагоприятного прогноза (IIB и IIC).

Для получения репрезентативных данных, отражающих ситуацию с диагностикой МК в нашей стране, Российский экспертный совет по меланоме планирует проведение масштабного проспективного эпидемиологического исследования, включающего онкологические центры, занимающиеся диагностикой и лечением МК, из различных регионов России. Для участия в исследовании приглашаются все заинтересованные специалисты. За более подробной информацией можно обращаться к ...

Негативные тенденции в диагностике МК в России не могли не отразиться на результатах лечения. Согласно опубликованным статистическим данным в 2008 году в нашей стране МК заболели 7744 человека и умерли от этого заболевания 3 159 больных, то есть на 100 вновь заболевших приходился 44 случая смерти от МК. За 10 последних лет (1999 - 2008 г.г.) прирост смертности в нашей стране у мужчин составил 42%, у женщин - 18%. По сравнению с другими злокачественными опухолями по темпам прироста смертности МК вышла на 1 место у мужчин и на 2 место у женщин!

Для сравнения в США, где по приросту заболеваемости МК занимает 1 место у мужчин и 2 место у женщин, в 2008 году на 100 заболевших приходилось «лишь» 13 умерших. За период с 1975 г. по 2003 г. благодаря национальной программе, направленной на профилактику и раннюю диагностику заболевания, 5-летняя выживаемость при МК повысилась на 10% (с 82 до 92%)!. Эти данные наглядно иллюстрируют реальную возможность улучшения результатов лечения за счет ранней диагностики.

По прогнозам эпидемиологов рост заболеваемости МК в странах Восточной Европы, в том числе и в России, будет продолжаться, в первую очередь, благодаря заимствованию западных стандартов жизни, подразумевающих регулярные поездки в регионы с более высоким уровнем УФ излучения, чем в стране постоянного местожительства, что наиболее отчетливо коррелирует с риском развития МК. Для нашей страны, где национальная программа ранней диагностики и профилактики МК находится пока на этапе становления, дальнейшее увеличение заболеваемости при сохранении современного уровня диагностики может привести к значительно более ощутимым негативным социальным последствиям и существенному росту расходов на лечение.

*Г.Ю.Харкевич*

## На сегодняшний день медицинской наукой накоплен значительный багаж знаний о факторах риска возникновения меланомы кожи, симптомах ее развития, разработаны методики ранней диагностики этого опасного заболевания. Активное выявление здоровых людей, предрасположенных к развитию меланомы кожи, а также выявления уже развившегося заболевания на его ранних стадиях являются в существующих ныне условиях основными мерами, направленными на снижение смертности от этой болезни.

На базе Российского Онкологического Научного центра разработано несколько комплексных программ вторичной профилактики и ранней диагностики меланомы кожи.

Значимыми факторами риска в развитии меланомы кожи являются наличие 1-го и 2-го фототипа кожи у лиц, периодически или регулярно подвергающихся повышенной солнечной инсоляции в результате временного или постоянного проживания в регионах с жарким климатом.

Другими факторами риска являются три и более эпизода солнечных ожогов в течение жизни, присутствие на поверхности кожи веснушек и лентиго, наличие трех и более атипичных меланоцитарных невусов на поверхности кожи.

Весьма важным обстоятельством является то, что у части больных меланома развивается на месте существующего пигментного невуса. Вопреки распространенному мнению, меланоопасные невусы представляют собой, в основном, приобретенные меланоцитарные невусы, а не врожденные.

Все пигментные невусы на коже человека можно разделить на три клинико-гистологических типа: внутридермальные, пограничные и смешанные (сложные).

Внутридермальные невусы характеризуются своим глубоким залеганием в толще дермы. При этом они приподнимают эпидермис и клинически выглядят в виде горошины или узелка чаще всего светло-коричневых оттенков. Внутридермальные невусы могут

быть действительно врожденными или появляются на теле в раннем детском возрасте.

Когда в процессе формирования внутридермального невуса его клетки достигают базальной мембраны, которая отделяет собственно дерму от эпидермиса, возникает смешанный или сложный невус. Клинически он имеет сходство с внутридермальным невусом. Только иногда вокруг основания подобного узелкового образования может наблюдаться небольшая кайма пигментации, представляющая собой приграничный к дерме и эпидермису компонент. Смешанный невус как и внутридермальный может быть врожденным или сформироваться сразу после рождения.

По большому счету ни внутридермальный, ни смешанный типы невусов не являются меланоопасными, хотя часто привлекают к себе внимание из-за не совсем эстетической формы (иногда наблюдается рост редких волосков на их приподнятой поверхности). Но всегда эти «родинки» имеют один доминирующий оттенок цвета от светло- до темно-коричневого, что в последнем случае также ложно настораживает внимание. В действительности должна настораживать не интенсивность пигментации а наличие полихромии, т.е. разных оттенков.

Онкологическую настороженность следует проявлять в отношении пограничного невуса, который действительно является меланоопасным. Подобный тип невуса формируется вдоль границы дермы и эпидермиса. Клинически он представляет собой совершенно плоское пигментное образование. Пограничные невусы почти всегда бывают приобретенными. Чаще всего они начинают проявляться на разных участках тела в возрасте 15 – 25 лет. Долгое время их размеры не превышают 2-3 мм. Это создает иллюзию у их носителя, что они существуют с рождения, хотя это не так. Большинство пограничных невусов так и остаются без изменений годами, однако некоторые из них могут иметь тенденцию к росту. Обычно это длительный процесс. Так за год подобного рода образование может увеличиться всего лишь на 1 мм и таким образом достигнуть размеров до 1 см за несколько лет. Следует помнить, что если плоская приобретенная «родинка» увеличивается и достигает размера 5-6 мм ее следует обязательно показать специалисту. В случае роста пограничного невуса из него может сформироваться диспластический невус – реальный предшественник меланомы кожи. Диспластический невус характеризуется появлением легкой или выраженной асимметрии, точечных участков депигментации, размерами более 5 мм и склонностью к заметному росту за последние 1-2 года. Нередко эту заметную склонность к росту можно связать с интенсивным воздействием солнечного ультрафиолета (вплоть до ожогов кожи).

Данный процесс может иметь системный характер, в этом случае речь идет о так называемом синдроме множественных диспластических невусов, ассоциированном с меланомой - FAMMM (Familial atypical multiple mole melanoma syndrome). Этот синдром является наиболее значимым известным фактором риска развития меланомы кожи, основным его клиническим проявлением является наличие множества диспластических невусов на поверхности кожи.

Рис 1, 2. Кожа пациентов с FAMMM-синдромом.



Резюмируя вышесказанное, к меланоопасным образованиям кожи, требующим вторичных профилактических мероприятий можно отнести следующие состояния:

1. **Наличие спорадических диспластических невусов у пациента (взрослые/дети).**
2. **Наличие множественных диспластических невусов у пациента в составе синдрома множественных диспластических невусов, а также семейного синдрома множественных диспластических невусов, ассоциированного с меланомой (FAMM) (взрослые/дети.)**

Помимо описанных, встречаются редкие пигментные образования кожи, также являющиеся меланоопасными, к ним относятся :

1. **Наличие врожденного гигантского пигментного невуса у детей (дети/взрослые)**
2. **Наличие веретеноклеточного невуса (синонимы: эпителиодный невус, Спиц-невус, ювенильная меланома) (дети/взрослые)**
3. **Наличие невуса Ота (глазокожный меланоз) (взрослые/дети)**
4. **Наличие голубого невуса (взрослые/дети)**
5. **Наличие гало-невуса (взрослые/дети).**

Данные образования кожи не являются онкологическими заболеваниями, они лишь могут являться фоном для их возникновения. В связи с этим, целесообразно наблюдение пациентов с такими состояниями у онколога на договорной основе, обусловленной желанием пациента предупредить развитие заболевания.

Обследования пациентов с перечисленными факторами риска включает в себя на первом этапе общий осмотр, проводимый с целью оценки наличия пигментных образований, а на втором – выполнение эпидермисцентной дерматоскопии, позволяющей с высокой степенью вероятности выявить меланому кожи на ранней стадии.

Диагностика меланомы кожи первоначально основывается на визуальных признаках проявлений этой опухоли. Диагностический алгоритм первичной оценки пигментного образования включает в себя оценку размера, симметрии, краев, цвета и эволюционных изменений образования, традиционно данный алгоритм описывается правилом ABCDE:

**A – asymmetry:** оценивается симметричность образования, для меланомы кожи характерна асимметрия, выражающаяся в геометрическом несоответствии одной половины образования другой.

**B – boundary:** край меланомы кожи обычно неровный, изъеденный, контуры неровные.

**C – color:** для меланомы кожи характерна неоднородность окраски, вариабельность цветовой гаммы от черного до белого и голубого.

**D – dimension:** для меланомы кожи характерен диаметр более 6 мм, однако, данная характеристика не является обязательной.

**E – evolution или elevation:** какие-либо изменения пигментного образования в течение последних 6 месяцев – года, или образование, возвышающееся над поверхностью кожи (характеризует узловой компонент).



Рисунок 2. Меланома кожи. Асимметричное пигментное образование с неровными границами.

**ми, неоднородного цвета, диаметром более 1 см, эволюционировавшее в течение последних 2-х лет.**

Несмотря на кажущуюся простоту представленного диагностического алгоритма, первоначальная оценка пигментного образования может быть затруднительной. Это связано с широким распространением среди белого населения других образований кожи, внешние характеристики которых могут напоминать меланому: различных меланоцитарных, сложных и пограничных невусов, возрастного лентигио и других. Также следует заметить, что сложности в визуальной оценке образования возникают именно на ранних стадиях меланомы, в фазе горизонтального роста, когда узлового компонента еще нет. Особую сложность в диагностике представляют пациенты с синдромом множественных диспластических невусов, у которых формально могут быть подозрительными на меланому кожи все невусы, количество которых иногда превышает сотню. В этих условиях проведение эксцизионной биопсии практически не представляется возможным и, в связи с этим, требуется более точная предварительная диагностика с учетом того факта, что данный синдром является наиболее значимым фактором риска развития меланомы кожи.

Наиболее значимым и распространенным дополнительным методом диагностики пигментных образований кожи является эпидермисцентная дерматоскопия, позволяющая оценить как «классические» ABCD-симптомы при 10-60-кратном увеличении, так и оценить наличие в пигментном образовании специфических дерматоскопических симптомов, характерных для тех или иных образований кожи. В свете этого в дерматоскопической диагностике меланомы кожи принято два основных алгоритма, учитывающих эти симптомы: это алгоритм Штольца, оценивающий образование по ABCD-системе, и алгоритм Аргезиано, суммирующий баллы, полученные при оценке дерматоскопических характеристик.

В алгоритме Штольца асимметрия образования оценивается в 1 или два балла, в зависимости от того, асимметричны ли лишь две половины образования или его четверти. Для этого через образование проводится воображаемая линия: если правая половина образования не соответствует левой, то асимметрия оценивается в 1 балл. После этого проводится вторая воображаемая линия, перпендикулярная первой, если и эти две половины не симметричны друг другу, то асимметрия оценивается в 2 балла.

Край образования оценивается по 8-балльной шкале. Для этого через образование проводится четыре воображаемых линии, разделяющих образование на 8 равных частей. Неровность края, образованного резкими обрывами пигментной сети, оценивается в каждом сегменте, в соответствии с тем, в скольких сегментах обнаружено это явление, выставляются баллы от 1 до 8.

Цвет оценивается по 6-ти балльной шкале, каждый из возможных цветов дает 1 балл в оценке: черный, серо-голубой, светло-коричневый, темно-коричневый, красный, белый.

**D** в алгоритме Штольца – дерматоскопические структуры, наличие каждой из которых соответствует 1 баллу: точки, глобулы, пигментная сеть, полосы, бесструктурные зоны, т.о., возможно количество баллов по данной характеристике – от 0 до 5.

После подсчета баллов, производится расчет по формуле Штольца:

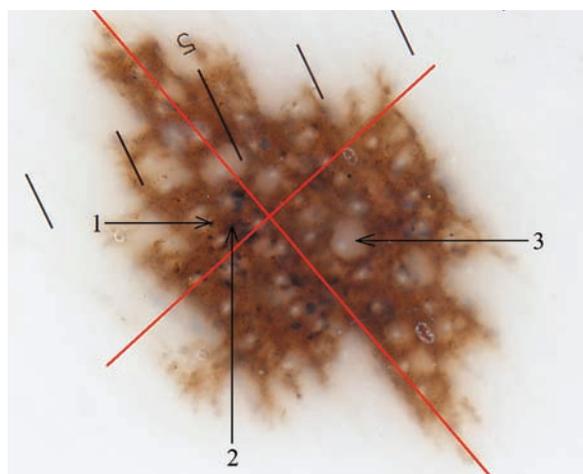
$$(A \times 1,3) + (B \times 0,1) + (C \times 0,5) + (D \times 0,5) = X$$

При  $X$  равном менее 4,76 вероятность того, что исследуемое образование является меланомой, считается низкой.

При  $X = 4,76 - 5,45$  образование считается подозрительным на меланому кожи.

При  $X$  более 5,45 образование считается меланомой кожи до подтверждения или опровержения по результатам морфологического исследования.

**Рисунок 5. Пример анализа пигментного образования по алгоритму Штольца.**



A – асимметрия 2 балла  
 B – край неровен в 8 сегментах. 8 баллов  
 C – светло-коричневый, темно-коричневый 2 балла  
 D:  
 - точки (1) 1 балл  
 - глобулы (2) 1 балл  
 - бесструктурные зоны (3) 1 балл.  
 ИШ:  $2 \times 1,3 + 8 \times 0,1 + 2 \times 0,5 + 3 \times 0,5 = 5,6$ .

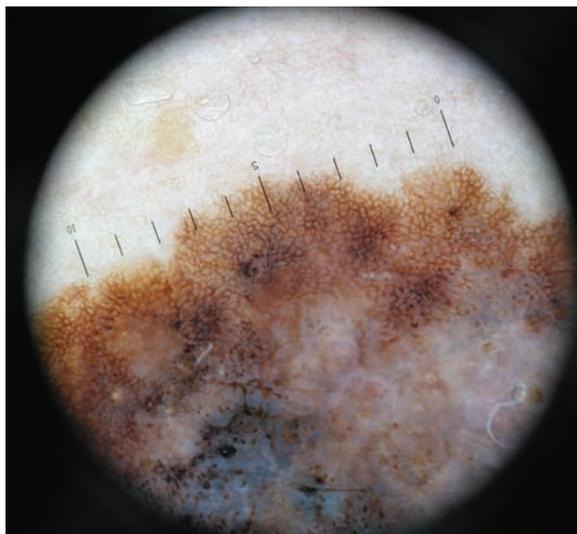
В алгоритме Аргезиано оценивается наличие дерматоскопических структур, характерных для меланомы кожи. При этом, часть структур, наиболее часто встречающихся именно в меланоме оцениваются в 2 балла (major criteria), а другая часть, часто встречающаяся в других пигментных образованиях – в 1 балл (minor criteria).

К главным структурам относятся: атипичная пигментная сеть, бело-голубая вуаль и атипичные сосудистые структуры: точечные или линейные сосуды, видимые при исследовании.

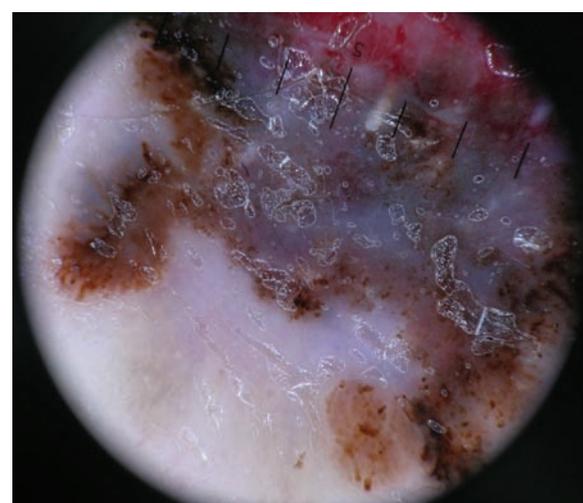
К второстепенным критериям относятся нерегулярная окраска образования, наличие в образовании точек и глобул, регрессивных структур.

При оценке образования по Аргезиано суммируются баллы, и в том случае, если сумма более или равно 3, образование считается подозрительным на меланому кожи.

**Рисунок. Наличие участков бело-голубой вуали в меланоме кожи.**



**Рисунок. Наличие участков атипичной пигментной сети и бело-голубой вуали в меланоме кожи.**



Таким образом, при использовании эпилюминесцентной дерматоскопии в большинстве случаев удастся дифференцировать меланому кожи от доброкачественных образований, выделить образования, требующие эксцизионной биопсии, и образования, требующие динамического наблюдения. В случаях с пациентами с FAMMM-синдромом, динамический контроль с помощью данного метода исследования является адекватным способом вовремя оценить изменения в диспластическом невусе и профилактически иссечь его, либо диагностировать развивающуюся на фоне диспластического невуса меланому на ранней стадии.

И.Е. Синельников

## «День меланомы» - совместная акция онкологов и дерматологов

**«Борьба с болезнями не должна быть назойливой, желание сделать что-то, должно быть подкреплено надежными доказательствами того, что результат будет положительным».**

*А.Дж.Гибсон «Искусство врача».*

Несмотря на активный поиск новых подходов в лечении меланомы кожи, ранняя диагностика имеет приоритетное значение. Отмечается быстрый прирост заболеваемости меланомой кожи среди всех злокачественных новообразований и увеличение показателя заболеваемости среди лиц работоспособного населения. Данные, полученные в ходе многочисленных исследований, а также анализ выше перечисленного позволяет сделать вывод, что своевременное удаление первичной меланомы кожи может привести к излечению пациента. Тем самым подчеркивает, необходимость поиска эффективных программ и методов для ранней диагностики. Концепция скрининга в здравоохранении, то есть активного выявления болезни или преболезненного состояния у лиц, считающихся или считающих себя здоровыми, быстро распространилось и в настоящее время широко принята в большинстве развитых стран. В 2007 году проф. А. Katsambas - президент Европейской организации «Euro Melanoma» официально одобрил участие России в известной во многих странах мира скрининговой программе «День меланомы». Ответственность за проведение данного мероприятия была передана специалистам - дерматологам. Но является ли «День меланомы» в России скрининговой программой? По нашему мнению – это «суррогатная» диагностика, не способная к поиску целевой группы населения, в которой нужно проводить профилактику или можно выявить заболевание. С 2008 года РОНЦ РАМН

им. Н.Н. Блохина оказывает поддержку в проведении «Дня меланомы». Специалисты – онкологи осуществляют первичный прием граждан, которые предварительно регистрируются по телефонам горячей линии или с помощью специальной электронной формы, предложенной для заполнения, на сайте РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН. Параллельно с проведением акций активно изучались рекомендации национального комитета по скринингу в странах Европы для создания программы массового осмотра населения в России. В Европе «День меланомы» проводят дерматологи, в России проблемой ранней диагностики меланомы кожи занимаются, как дерматологи, так и онкологи. Данные факты послужили началом для создания новой программы - «Неделя меланомы», которая объединила специалистов обеих специальностей. Был сформирован вариант двухуровневого скрининга: на первом этапе дерматологи, как специалисты первичного звена, среди десятков тысяч обратившихся людей отбирают тех, которых следует дополнительно обследовать у онколога. На втором этапе специалист-онколог осуществляет повторный осмотр и при необходимости использует дополнительные методы диагностики (эпилюминесцентная микроскопия - дерматоскопия и морфологическая диагностика). За 6 дней в рамках «Недели меланомы» было принято несколько сотен человек, выявлены случаи ранней меланомы кожи, сформированы группы риска (группы наблюдений пациентов с диспласти-

ческим невусом и диспластическим невусным синдромом). Благодаря проведению данной акции было привлечено внимание общественности к необходимости ранней диагностики меланомы кожи. Двухэтапный подход позволил избежать большого количества обращений к небольшому числу квалифицированных онкологов, следовательно, было больше времени для диагностики сложных случаев и принятии решений о необходимости лечения. Также важно отметить, что, несмотря на целенаправленный поток от специалистов-дерматологов, специалисты-онкологи столкнулись с небольшим количеством необоснованных обращений и с недооценкой клинической ситуации, в результате чего были сделаны выводы о том, что требуется создание дополнительных обучающих программ для специалистов, которые осуществляют скрининг пигментных образований.

Следующим этапом в скрининге меланомы кожи стала разработка непрерывной системы ранней диагностики. Создание сайта - melanoma.SU позволило расширить возможности акции «Неделя меланомы». Любой желающий, имеющий пигментное образование на коже, может заполнить специальную анкету, отправить фотографию и получить консультацию специалиста и при необходимости пройти дополнительный осмотр специалистом-онкологом в РОНЦ РАМН им.Н.Н. Блохин. Таким образом, с помощью сайта - melanoma.SU в ходе интерактивного общения проводится массовый скрининг населения, уделяется важная роль вопросам профилактики заболевания (на сайте представлена обучающая программа самоосмотра, анкеты для самоконтроля за пигментными образованиями) и имеется возможность постоянной оценки данной скрининговой программы. Учитывая,

что информация является одним из центральных элементов современного скрининга - информационный блок сайта со временем будет расширяться, также планируется создание сотрудничества между учеными, врачами, пациентами и их родственниками, направленное на борьбу против меланомы. В заключении важно отметить, что при правильном использовании скрининг может быть действенным инструментом в профилактике таких серьезных заболеваний, как меланомы кожи.

В.В. Назарова

### АНОНС БЛИЖАЙШИХ МЕРОПРИЯТИЙ ОБЩЕСТВА

**15–17 апреля 2011 г. – Москва**

Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарные подходы в онкологии»

**22 апреля 2011 г. – Хабаровск**

Конференция «Лечение опухолей желудочно-кишечного тракта»

**28 апреля 2011 г. – Москва**

Семинар «Как лечить нейроэндокринные опухоли?»

**12 мая 2011 г. – Челябинск**

Всероссийская научно-практическая конференция «Стратегия развития онкологической службы в РФ»

Подробная информация и регистрация – на сайте [www.rosoncweb.ru](http://www.rosoncweb.ru)

# Адьювантная терапия меланомы кожи неблагоприятного прогноза

Выживаемость больных меланомой кожи (МК) после удаления первичной опухоли и/или метастазов в регионарные лимфоузлы напрямую связана со стадией болезни и степенью вовлеченности лимфатических коллекторов. Современные подходы к прогнозированию течения заболевания представлены в новой шестой редакции объединенной TNM/UICC/AJCC системы стадирования МК 2002 года. Согласно этой классификации, группа низкого риска метастазирования (менее 25%) включает пациентов IA (толщина первичной опухоли не более 1,0 мм без изъязвления, отсутствие поражения регионарных лимфоузлов) и IB (толщина первичной опухоли не более 1,0 мм с изъязвлением или 1,01-2,0 мм без изъязвления) стадий; промежуточный риск (25-50%) имеют пациенты IIA стадии (толщина первичной опухоли 1,01-2,0 мм с изъязвлением или 2,01-4,0 мм без изъязвления, отсутствие поражения регионарных лимфоузлов); к одной группе высокого риска (более 50%) отнесены IIB (толщина первичной опухоли 2,01-4,0 мм с изъязвлением или более 4 мм без изъязвления, отсутствие поражения регионарных лимфоузлов) и III (любая толщина первичной опухоли при поражении регионарных лимфоузлов) стадии; в отдельную группу очень высокого риска включены пациенты IV стадии после хирургического удаления единичных отдаленных метастазов.

Проблема лекарственной профилактики метастазов МК после хирургического лечения продолжает оставаться

важной и актуальной поскольку из-за поздней диагностики в российской популяции пациентов с локально-регионарной стадией заболевания преобладают больные, имеющие высокий риск прогрессирования. В связи с тем, что участие в международных исследованиях большинству таких пациентов в настоящее время недоступно, первоочередной задачей является выработка единого взгляда на дополнительную терапию МК и разработка стандартов профилактического лечения групп неблагоприятного прогноза, которые существуют в большинстве стран.

В отделении биотерапии опухолей РОНЦ имени Н.Н.Блохина РАМН разработаны собственные научные программы адьювантной иммунотерапии больных МК с высоким риском метастазирования..

Профилактическая программа на основе средних доз рекомбинантных интерферонов альфа проведена 60 больным МК с гистологически подтвержденной IIB-III стадиями по одному из нижеуказанных режимов:

1. Вводная фаза – ИФН 10 млн МЕ п/к 5 раз в неделю в течение 4 недель, далее поддерживающая фаза - ИФН 5 млн МЕ п/к 3 раза в неделю в течение 48 недель (до общей суммарной дозы 820 млн МЕ)
2. Вводная фаза – ИФН 10 млн МЕ п/к 5 раз в неделю в течение 4 недель, далее поддерживающая фаза - ИФН 10 млн МЕ п/к 3 раза в неделю в течение

24 недель (до общей суммарной дозы 820 млн МЕ)

3. Ровный однофазовый режим ИФН 10 млн МЕ п/к 5 раз в неделю в течение 16 недель (до общей суммарной дозы 820 млн МЕ).

При оценке предварительных результатов создается впечатление, что результаты профилактической иммунотерапии средними дозами ИФН в первую очередь зависят от длительности их применения. Медиана времени до прогрессирования составила 15 месяцев, 10 месяцев и 8,5 месяцев для I, II и III лечебных режимов соответственно.

У части больных МК, имеющих высокий риск прогрессирования заболевания после иссечения у них инвазивной меланомы кожи и/или метастазов в периферические лимфоузлы, сдерживающий потенциал средних доз рекомбинантного ИФН является явно недостаточным. Это послужило основанием к разработке и апробированию в клинике программы, включающей использование высоких доз (15-20 млн МЕ/м<sup>2</sup> в/в капельно 5 раз в неделю в течение 4 недель) ИФН, которые, по мнению ряда авторов, обладают выраженным антипролиферативным эффектом. На сегодняшний день адьювантное лечение высокими дозами интрона проведено 12 пациентам МК с IIB-III стадиями заболевания. В связи с малочисленностью группы делать какие-либо выводы делать еще рано. Однако создается впечатление, что более длительный период применения

интерферонов (например, в течение 12 месяцев в дозе 5-10 млн МЕ п/к 3 раза в неделю) может способствовать улучшению результатов времени до прогрессирования.

Сегодня, когда становится понятно, что ИФН «работает» у определенной части пациентов, перспективным направлением современных исследований следует считать поиск предсказательных маркеров чувствительности к интерферонам. Такие маркеры позволят выделить из общей популяции тех пациентов, которым профилактическое назначение ИФН может принести реальную пользу. В качестве некоторых таких маркеров могут рассматриваться изъязвление первичной опухоли, развитие клинических или лабораторных признаков аутоиммунитета на фоне применения адьювантной терапии ИФН, исходный уровень витамина D и ЛДГ в сыворотке крови перед началом лечения, динамика S100 в процессе иммунотерапии. Возможно, что определение и правильная интерпретация этих молекулярно-биологических показателей уже в ближайшем будущем станет мощным инструментом, позволяющим не только глубже понять природу заболевания, но и лечь в основу стратификации как на начальном этапе адьювантной терапии, так и в период поддерживающего лечения для больных МК с высоким риском развития рецидива с учетом агрессивности опухолевого процесса.

И.Г. Маркина

## Солярий увеличивает риск развития меланомы кожи

**По данным нового исследования проведенного по принципу случай-контроль искусственный загар увеличивает риск возникновения меланомы кожи, поэтому его использование не рекомендовано.**

Более 90% участников исследования были белые и более 3/4 из них обладали светлым фототипом кожи. Большинство (62,9%) из 1167 пациентов, у которых возникла меланома кожи, и половина (51,1%) из 1101 субъектов

контрольной группы, у которых меланома не возникла, пользовались солярием когда-либо в своей жизни. При этом степень риска зависела от способа получения искусственного загара и его интенсивности. Особенно высокий риск был отмечен в группе пациентов, пользовавшихся соляриями, которые усиливают ультрафиолетовое излучение UV-A, - четырехкратное увеличение риска 4,44 (95%ДИ, 2,45-8,02); для устройств подающих UV-B излучение отмечено двукратное увеличение риска 2,86

(95%ДИ, 2,03-4,03). Таким образом, безопасных соляриев не существует.

В целом риск увеличивался с интенсивностью использования солярия (измеренной в часах, сессиях или годах). Например, если человек в течение жизни провел от 1 до 9 часов в солярии, риск возникновения меланомы повышается на 46% (1,46; 95% CI, 1,15 - 1,85), но если это 50 и более часов, риск повышается в 3 раза (3,18; 95% CI, 2,28 - 4,43).

Это исследование является самым крупным и значимым по меланоме коже и искусственному загари, впервые продемонстрирована зависимость дозы ультрафиолета и риска меланомы, доказано, что определенные виды соляриев более вредны, чем другие, при этом не существует безопасных устройств.

*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Published online May 26, 2010.*

## Солнцезащитные кремы

Регулярное использование солнцезащитных кремов снижает риск плоскоклеточного рака кожи, однако влияние на риск возникновения меланомы кожи до недавнего времени оставалось неподтвержденным.

В связи с этим было проведено проспективное исследование по оценке влияния длительного применения солнцезащитного крема на риск возникновения меланомы кожи. В 1992 году 1621 жителей австралийского города Nambour в возрасте от 25 до 75 лет

**Ежедневное применение солнцезащитного крема снижает риск возникновения меланомы кожи у взрослых.**

были рандомизированы в две группы, одна из которых использовала солнцезащитный крем ежедневно или по своему усмотрению с нанесением на лицо и руки в комбинации с 30 мг бета-каротина или плацебо до 1996 года. За всеми участниками наблюдали до 2006

года с использованием опросников и/или канцер регистра для оценки частоты возникновения первичной меланомы кожи.

Через 10 лет после окончания исследования в группе участников, использовавших солнцезащитный крем ежедневно, зарегистрировано 11 новых случаев первичной меланомы кожи и 22 случая в группе участников, которая применяла крем по своему усмотрению. Таким образом, при ежедневном применении крема отмечено снижение

относительного риска возникновения меланомы кожи (HR)=0,50; 95% ДИ, 0,24-1,02; p=0,051). Также в первой группе отмечено снижение частоты возникновения инвазивной меланомы кожи, 3 случая по сравнению с 11 случаями во второй группе, относительный риск (HR)=0,27; 95%ДИ, 0,08-0,97 по сравнению с преинвазивной меланомой, относительный риск (HR)=0,73; 95% ДИ, 0,29-1,81.

*JCO January 20, 2011 vol. 29 no. 3 249-250*

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОТИВОРВОТНОЙ ТЕРАПИИ

Тошнота и рвота являются одними из наиболее часто встречаемых побочных эффектов лекарственного лечения злокачественных опухолей. 23 марта 2011 года Общество онкологов-химиотерапевтов провело заседание по разработке рекомендаций по противорвотной терапии с предложением включения передовых лекарственных препаратов.

## ПАРТНЕРСТВО «ЗДОРОВОЕ БУДУЩЕЕ»

29 марта 2011 года в гостинице Ренессанс состоялось совместное мероприятие членов некоммерческого партнерства «Здоровое будущее» - Общества онкологов-химиотерапевтов (председатель – профессор Тюляндин С.А.) и Национального гематологического общества (председатель – профессор Савченко В.Г.). На заседании была озвучена программа взаимодействия по реализации социальных проектов в сфере медицины и здравоохранения.

# ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ШКОЛА ОНКОЛОГОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

25 марта в Санкт-Петербурге прошла 45ая школа онкологов, посвященная важнейшим событиям в клинической и экспериментальной онкологии 2010 г. Организатор школы - Отечественная школа онкологов (ОШО). В работе школы приняли участие 100 человек из Санкт-Петербурга и Ленинградской облсати, Москвы, пскова, Ростова-на Дону, Архангельска, Рязани, республики Адыгея, а также из Украины и Латвии.

Открыл школу Евгений Наумович Имянитов. В своем выступлении осветил основные направления развития экспериментальных исследований в онкологии. Наиболее важным из них представляется появление возможности полногеномного секвенирования ДНК у отдельного пациента. Это, со одной стороны, представляет собой новый инструмент в индивидуализации лечебных подходов. С другой стороны, развитие технологии секвенирования ДНК позволяет находить новые мишени для таргетной терапии. Примерами таких мишеней могут быть мутации в генах KRAS, EGFR, BRAF, RET, которые существенно изменили подходы к лекарственной терапии колоректального рака, мелкоклеточного рака легкого, меланомы кожи и медуллярного рака щитовидной железы. Выявление мутаций в этих генах позволило у отдельных групп больных достигнуть впечатляющих результатов, при которых улучшение состояния наблюдается практически у всех больных. Важным представляется появление эффективных препаратов направленного действия при меланоме кожи (вемурафениб) и медуллярном раке щитовидной железы (вандетаниб) – опухолях, для которых до этого не существовало эффективных средств лекарственной терапии. Интересно отметить, что молекулярная генетика позволяет не только находить новые мишени в опухолевой клетке, но и контролировать тягостные симптомы заболевания, такие как кахексия. Экспериментальные исследования свидетельствуют об эффективности ингибиторов активна 2 типа в лечении и профилактике данного состояния. Клинические испытания препарата в настоящее время начинаются.

Изучение регуляции внутриклеточной регуляции сигналов позволило выявить еще 2 группы потенциальных мишеней терапии – микроРНК и псевдогены. Е.Н. Имянитов осветил их роль в функционировании клетки и злокачественном росте и потенциальные способы использования полученных знаний для разработки новых методов лечения.

Марина Борисовна Стенина в своей лекции осветила основные направления изучения рака молочной железы (РМЖ). Была подчеркнута важность молекулярной классификации, по которой выделяют люминальный типа А и В, базальный и HER-2/neu положительный типы. Были представлены результаты анализа использования трастузумаба у больных РМЖ, который показал возможность изменения естественной истории течения заболевания на фоне лекарственной терапии. В исследовании S. Dawood с соавторами было впервые продемонстрировано увеличение выживаемости больных с HER2/neu позитивным РМЖ, получавшим терапию трастузумабом, по сравнению с пациентами с HER2/neu негативными опухолями. Также были представлены современные тенденции к снижению объема хирургических вмешательств при обнаружении микрометастазов в лимфатических узлах при биопсии сигнальных лимфатических узлов. Ведутся работы, изучающие отказ от лимфаденэктомии при наличии макрометастазов в сигнальных лимфатических узлах. При медиане наблюдения за больными 6,3 года в исследовании ACSOG

Z0011, проводимом для решения данного вопроса, различий между группами с или без аксиллярной лимфаденэктомии выявлено не было. Отдельно было освещено появление нового препарата для лечения метастатического поражения костей - деносумаба.



Владимир Михайлович Моисеенко представил основные события, касающиеся проблемы колоректального рака (КРР). Большое внимание было

уделено профилактике заболевания с помощью препаратов (аспирина) и изменения образа жизни. Представлено современное состояние проблемы скрининга колоректального рака. Отмечена важность однократной сигмоидоскопии как метода первичной профилактики заболевания. При рассмотрении проблем лекарственного Владимир Михайлович обратил особое внимание вопросам применения бевацизумаба в адъювантной терапии КРР и использованию маркеров чувствительности к терапии, прежде всего, с использованием моноклональных антител. По результатам большого рандомизированного исследования NSABP C-08 бевацизумаб оказался неэффективен в при добавлении его к стандартной адъювантной терапии КРР. Эффект лечения отмечался только во время введения препарата и потом полностью нивелировался, что связывают с развитием более агрессивного течения заболевания после его отмены. К сожалению, для данного препарата не существует маркеров чувствительности к терапии. Эффективность лечения другим моноклональным антителом, цетуксимабом, напротив, зависит от состояния генов KRAS и BRAF, при мутации в которых препарат практически не эффективен. Из роль в лечении КРР продолжает изучаться, однако, определение мутации KRAS уже вошло в стандарты терапии с использованием ингибиторов EGFR.

Михаил Дмитриевич Тер-Ованесов в своей лекции подробно осветил изменения в классификации опухолей желудка и пищевода. Отмечены достижения в развитии методов хирургического лечения рака пищевода и желудка и возможности неоадъювантной терапии данного заболевания. Предпочтение на сегодняшний день отдается проведению химиолучевой терапии с последующим выполнением хирургического этапа лечения. В лекции отмечены очевидные успехи в применении трастузумаба у больных HER2 позитивным раком желудка. Этот препарат при комбинации с химиотерапией позволил увеличить медиану выживаемости больных с 11,8 до 16 мес. (исследование ToGA).

Елена Владимировна Артамонова представила обзор достижений в проблеме мелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), произошедших за 2010 г. Отмечена существенная роль использования низкодозной спиральной компьютерной томографии в скрининге заболевания, которое на 20% позволяет снизить смертность от рака легкого и на 6% смертность от любых причин. При хирургическом лечении НМРЛ отмечены тенденции к снижению объемов оперативного вмешательства при ранних стадиях заболевания (Ia) и преимуществу видеоассистированных лобэктомий. Обоснована необходимость использования эндосонографии для предоперационной оценки состояния лимфатических узлов. При оценке роли неоадъювантной химиотерапии было показано, что применение

данного подхода позволяет существенно продлить жизнь больных. При этом частота осложнений хирургического лечения не увеличивается. Кроме того, применение ингибиторов EGFR в адъювантной терапии улучшало результаты лечения всех больных вне зависимости от состояния EGFR и KRAS. При рассмотрении таргетной терапии НМРЛ было отмечено появление 2 новых препаратов. Это ингибитор ALK кризотиниб, который у 90% больных с ALK позитивным раком позволяет добиться контроля над ростом опухоли и увеличить одногодичную выживаемость таких больных с 66% до 82%. Поиск других маркеров чувствительности к таргетной терапии и новых мишеней для неё при НМРЛ активно ведется в настоящее время. При рассмотрении использования цитостатиков при НМРЛ Артамонова отметила необходимость использования поддерживающей терапии после окончания нескольких курсов стандартной терапии, хс целью чего могут использоваться как цитостатики, не входившие в проведенную схему лечения, так и таргетные препараты. Так, эрлотиниб был в 2010 г. зарегистрирован как средство поддерживающей терапии НМРЛ. Кроме того, симптоматическая терапия, начатая одновременно с химиотерапией, способна существенно улучшить результаты лечения.

Алексей Викторович Новик представил новые подходы в лечении меланом. Они прежде всего связаны с обнаружением активирующих мутаций при меланоме в генах C-KIT и BRAF, блокирование которых позволяет добиться клинического эффекта у подавляющего большинства больных. Благодаря такой удивительной эффективности создан целый класс новых препаратов, начало которому положил вемурафениб – специфический ингибитор мутации касаются использования ингибиторов BRAF V600L. Этот препарат смело можно назвать революцией в лечении меланомы, эффективность терапии которой в предыдущие десятилетия не превышала 10-30%. Использование ингибиторов BRAF и следующего белка в каскаде, MEK, выявило новый и неожиданный побочный эффект - возникновение плоскоклеточного рака кожи на фоне лечения у 23% пациентов. Другой препарат, впервые показавший возможность увеличить общую выживаемость больных меланомой – моноклональное антитело к CTL A4 ипилимумаб – также был рассмотрен в данной лекции. Кроме того, были представлены перспективные направления изучения меланомы, касающиеся теории стволовых клеток, роли микро-РНК и ретровирусов человека.

Алла Евгеньевна Чернобровкина представила важнейшие события и направления развития онкогинекологии. От-

мечены тенденция к расширенному применению малоинвазивных лапароскопических техник при опухолях матки, вопросы профилактики и скрининга рака шейки матки и рака яичников, применение таргетной терапии (бевацизумаба) при раке яичников.

Андрей Владимирович Воробьев в заключительной лекции представил панораму новостей онкоурологии 2010 г. В профилактике почечноклеточного рака подчеркивается важность борьбы с курением и ожирением. В диагностике отмечен метод использования контрастирования при УЗИ. В лечении локализованного рака почки показана возможность уменьшить объем хирургического вмешательства на начальных стадиях заболевания до резекции почки и ограничиться лимфаденэктомией, необходимой для стадирования процесса. В 2010 г. была подтверждена нецелесообразность адреналэктомии при отсутствии признаков поражения надпочечника. В лечении диссеминированных форм рака почки представлен алгоритм применения современных методов терапии. При лечении рака мочевого пузыря отмечено 2 существенных события, касающихся внутрипузырной лекарственной терапии: появление нового препарата – цис-уракроновой кислоты и использования электрофореза митомицина С непосредственно перед операцией ТУР, которое позволяло увеличить длительность безрецидивного периода. При рассмотрении лечения рака предстательной железы (РПЖ) Андрей Владимирович осветил изменения, касающиеся новой классификации TNM данного заболевания. При обсуждении вопросов хирургического лечения РПЖ был подробно рассмотрен вопрос о проведении лимфаденэктомии и использования в комплексном лечении методик гормонотерапии и лучевой терапии. В гормонотерапии РПЖ: отмечено изучение антагонистов релизинг-гормонов, разработка минимальной андрогенной блокады и возвращение интереса к эстрогенам. Последнее направление особенно подробно было рассмотрено в ходе дискуссии после выступления, в которой Андрей Владимирович рассказал более чем 30-летнюю историю развития лечения с помощью эстрогенов. В лечении гормонорезистентного РПЖ отмечено активное изучение различных комбинаций цитостатиков на основе таксанов, изучение кабазитаксела (зарегистрирован в качестве II линии химиотерапии), эпотилонов, ингибиторов неоангиогенеза и иммунотерапии.

Подробно материалы лекций и выступлений на школе доступны на сайте

[www.practical-oncology.ru](http://www.practical-oncology.ru)

## СОВМЕСТНЫЙ КОНКУРС Профессионального Общества Онкологов-Химиотерапевтов и компании «Сотекс»

### ПРИМЕНЕНИЕ ЭРАЛЬФОНА ПРИ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Профессиональное Общество Онкологов-Химиотерапевтов совместно с компанией «Сотекс» приглашает членов общества принять участие в конкурсе по лечению анемии у онкологических пациентов препаратом Эральфон®. Задачей конкурса является получение результатов практического применения препарата в различных режимах в «реальной» жизни вне рамок клинических исследований.

Для участия в конкурсе необходимо заполнить форму на сайте [www.rosoncweb.ru](http://www.rosoncweb.ru) до 1 августа 2011 года. Полученные заявки будут оцениваться членами правления общества, а также экспертами рабочей группы по сопроводительной терапии.

Специалисты, представившие наиболее интересные случаи, будут номинированы грантами на поездку на Европейский Мультидисциплинарный конгресс ESMO-ECCO, который состоится в Стокгольме 23-27 сентября 2011 года.

Подробная информация на сайте [www.rosoncweb.ru](http://www.rosoncweb.ru)