

АДЪЮВАНТНАЯ  
ТЕРАПИЯ РАКА  
ЖЕЛУДКА

С. 5-6

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ  
ТЕРАПИЯ РАКА  
ЖЕЛУДКА

С. 6-8

НОВОЕ  
В МОЛЕКУЛЯРНОЙ  
ОНКОЛОГИИ

С. 9

NRAS  
В ПРОГРАММЕ  
МОЛЕКУЛЯРНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ

С. 10

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ  
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

С. 11



# R U S S C O

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОНКОЛОГОВ-ХИМИОТЕРАПЕВТОВ

Официальная газета общества | Выпуск 2 • 2014

## МЕМОРАНДУМ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ESMO) О НАСТОЯЩЕЙ И БУДУЩЕЙ РОЛИ ХИМИОТЕРАПЕВТА В ОКАЗАНИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

В Европе увеличивается количество онкологических больных, в то время как достижения в фундаментальной и практической онкологии ставят перед онкологами все более сложные задачи по обеспечению больных современным лечением. Онкологические пациенты имеют право получать лучшее лечение у хорошо обученных медицинских специалистов. Рак является системным, гетерогенным и сложным заболеванием. Следовательно, онкологическая помощь должна оказываться командой высококвалифицированных онкологов - хирургов, химиотерапевтов, радиологов, специалистов по диагностике, психологов, патоморфологов, молекулярных генетиков и других. Лекарственная терапия является одной из главных составляющих лечения, включая не только воздействие на саму опухоль, но и симптоматическую и поддерживающую терапию. Кроме того, лекарственная терапия - наиболее динамично развивающийся метод лечения, с большим количеством клинических и трансляционных исследований, что требует от химиотерапевтов быть не только практичными врачами, но и исследователями.

В статье, опубликованной в журнале «Анналы онкологии», описывается роль специалистов по лекарственному лечению (химиотерапевтов) в оказании квалифицированной онкологической помощи.

### Независимая медицинская специальность

Ранее химиотерапию относили к узкой специализации терапии внутренних болезней; такое подразделение было проведено в Северной Америке и Европе в 1960-х годах. В качестве самостоятельной специальности и профессиональной квалификации она была официально признана Европейским союзом (ЕС) только в марте 2011 года после многолетних интенсивных дискуссий между ESMO,



ключевыми национальными обществами и странами-участницами ЕС. Официальное признание ЕС являлось важным шагом для гармонизации профессиональной подготовки и облегчения свободного перемещения специалистов между странами, что делало оптимальную онкологическую помощь для всех пациентов более доступной.

В связи с различиями систем здравоохранения и статуса онкологической помощи в Европе и остальном мире, а также тем, что химиотерапия должна быть утверждена как самостоятельная специальность еще в нескольких Европейских странах, ESMO/ASCO представили глобальную образовательную программу по химиотерапии, содержащую свод рекомендаций для национальных образовательных структур и органов здравоохранения, исходя из возможностей страны и ее условий. ESMO активно способствует попыткам согласования национальных стандартов с европейскими.

### Специальность «химиотерапевт» должна позиционироваться как значимая и привлекательная

Химиотерапевт - это сложная, требовательная, но вместе с тем весьма значимая и стоящая профессия. Врачи этой специальности устанавливают продолжительные тесные духовные связи с онкологическими

пациентами и их родственниками, значимо влияя на их жизнь.

Молодые химиотерапевты, благодаря центральному положению специальности в онкологии, имеют широкий круг удивительных возможностей в различных областях - от науки до общественной деятельности.

Химиотерапевт, следя за многочисленными новостями, связанными с лекарственным лечением рака, продолжает обучение всю жизнь и является одним из самых прогрессивных специалистов.

В то же время, участвуя в исследованиях, химиотерапевты сами являются главным двигателем медицинских инноваций. Начало эпохи химиотерапии относится к 1940-м годам. За это время химиотерапия, вероятно, внесла наибольший вклад в развитие и использование новых противоопухолевых лечебных подходов.

### Стандарты образования специалистов, занимающихся лекарственным лечением

Согласно рекомендациям глобальной образовательной программы по химиотерапии ESMO/ASCO, продолжительность обучения по этой специальности должна составлять минимум 5 лет, первые 2 года из которых включают изучение внутренних болезней, далее 2 года - образовательная программа по химиотерапии с интенсивной клини-

ческой подготовкой по диагностике и лечению онкологических больных, а также клинический опыт терапии широкого спектра онкологических заболеваний. Настоятельно рекомендуется участие молодого специалиста в клинических исследованиях препаратов в онкологии на протяжении, по крайней мере, 1 года и международных образовательных программах. Профессиональные онкологи-химиотерапевты могут также получить дополнительную узкую специализацию в области их компетенции (например, по конкретной нозологии).

Как и в других специальностях, химиотерапевт после получения сертификата должен участвовать в программах непрерывного медицинского образования, которые призваны улучшить качество медицинской помощи, установить стандарты профессионального соответствия и способствовать получению образовательных грантов, что необходимо для профессионального совершенствования на протяжении всей жизни. Представление об онкологии как комплексной дисциплине и необходимости мультидисциплинарного подхода онкологической помощи должно формироваться в медицинском институте и на всех этапах профессиональной деятельности во время непрерывного медицинского образования. Химиотерапевты должны принимать участие в образовании студентов-медиков и обучении онкологии молодых врачей.

В образовательных программах ESMO принимают участие более 300 ведущих экспертов в различных областях онкологии. Сведения, полученные на мероприятиях ESMO, достаточны для прохождения ежегодного экзамена ESMO (<http://www.esmo.org/Science-Education>).

### Взаимодействие химиотерапевтов с другими специалистами и создание междисциплинарной команды (МК)

Для разработки оптимального плана лечения онкологических пациентов требуется создание МК.

### RUSSCO ПРИСОЕДИНИЛОСЬ К МЕМОРАНДУМУ ESMO

Члены Правления Общества онкологов-химиотерапевтов на Открытом заседании в рамках Российского онкологического конгресса 2013 единогласно проголосовали за поддержку Меморандума ESMO.

На этапе формирования Меморандума ESMO обратилось к национальным европейским обществам-партнерам с просьбой обсуждения данного документа. В России партнером ESMO является RUSSCO. Положения Меморандума уже неоднократно обсуждались в Обществе онкологов-химиотерапевтов, как актуальные в России. Следовательно, RUSSCO полностью разделяет и поддерживает позицию Европейского общества медицинской онкологии.

Химиотерапевты являются ключевым звеном МК, особенно в лечении больных с местно-распространенными и метастатическими формами рака. Они, представляя интересы пациента, сотрудничают с участковыми терапевтами, патологами, специалистами в лучевой диагностике, хирургами, радиологами, фармакологами, экспертами в паллиативной терапии, психологами, а также медицинскими сестрами и экспертами в других областях медицины. Химиотерапевты обладают специальной квалификацией по оказанию помощи при развитии побочных эффектов терапии и в случае обострения сопутствующих заболеваний. Состав МК зависит от наличия квалифицированных профессионалов в регионах и установленных нормативов медицинской практики, однако роль химиотерапевта важна для объединения всей информации в интересах пациента вне зависимости от условий. Также онкологические пациенты должны иметь доступ к психосоциальной, нутритивной и другим важным консультативным службам. Кроме того, необходимо способствовать обращению пациентов к МК для оценки их клинического случая перед проведением необходимой терапии. Химиотерапия является главным звеном для равномерного обеспечения

Продолжение на стр. 3

Начало на стр. 3

Европы онкологической помощью, как в городской, так и сельской местности. В областях, где проведение регулярных и очных заседаний МК затруднительно, альтернативой может послужить консультации на основе телемедицины.

**Обеспечение онкологических пациентов эффективными, безопасными и экономически выгодными препаратами на основе рекомендаций**

Задачей химиотерапевтов является выбор правильного с позиций доказательной медицины, эффективного, безопасного и экономически оправданного лечения для больного на основании всех сведений, полученных на этапе диагностики. Также химиотерапевт должен своевременно и правильно оценивать результат терапии, максимально использовать все имеющиеся на сегодняшний день возможности лечения. Важнейшим этапом в лечении пациента является обеспечение качества жизни, значит, химиотерапевт должен еще обладать знаниями поддерживающей терапии и паллиативной помощи. Сфера деятельности химиотерапевта не ограничивается одной группой пациентов и требует дополнительных знаний гериатрии, педиатрии, гинекологии в случае гинекологических опухолей или рака у беременных, урологии - в случае терапии опухолей мочевыводящей системы и т.п. Кроме того, в 21 веке химиотерапевт должен обладать знаниями молекулярной биологии с целью правильного выбора препарата таргетной терапии.

В помощь практическому врачу ESMO представляет более 50 регулярно обновляемых Клинических рекомендаций, основанных на доказательной медицине и консолидирующих все имеющиеся на сегодняшний день сведения о наилучшем лечении пациентов (<http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines>).

**Вклад в диагностику, профилактику и исследования в области рака**

Согласно широкому консенсусу профессиональные химиотерапевты могут и должны способствовать уменьшению распространенности рака в обществе путем уменьшения заболеваемости (первичная профилактика), выявления рака на ранних стадиях (посредством скрининга; вторичная профилактика) и пре-

дотвращения локорегионального рецидивирования и/или метастазирования после первичного хирургического или лучевого лечения (третичная профилактика).

Ключевым аспектом работы химиотерапевта является активное участие в клинических и трансляционных исследованиях, то есть в процессах изучения рака и его лечения. Глубокое понимание правил проведения и интерпретации трансляционных и клинических исследований является стандартным требованием эффективной подготовки по химиотерапии. Достижения в изучении рака будут зависеть от способности химиотерапевтов на различных уровнях организовывать инновационные клинические исследования при помощи региональных, национальных или международных сетей онкологических учреждений. Безусловно, для этого необходимы достаточное финансирование, правильная организация, наличие регуляторной и информационной инфраструктуры, а также широкая общественная поддержка.

**Внедрение инноваций в практику**

Глубокое понимание биологии опухоли, сигнальных путей помогло создать таргетную терапию. Появление этого нового метода лечения в свою очередь привело к более глубокому пониманию биологии опухоли. Если раньше опухоль рассматривалась как одна болезнь, требующая стандартного лечения, то сейчас внедрение инноваций позволяет выделять различные молекулярно-генетические подтипы в пределах одной опухоли. Все чаще, используя лекарственное лечение, химиотерапевт влияет не на болезнь в целом, а на конкретные молекулярные изменения в опухолевой клетке. Химиотерапевт находится в самом центре внедрения инноваций, принимает решение о практическом использовании научных знаний, должен способствовать дальнейшей связи биологии и терапии.

**Активное участие на политическом уровне**

Для развития персонализированной практической медицины предстоит еще многое сделать - не только в науке, но и в законодательной базе. Активно участвуя в политике здравоохранения на национальном и Европейском уровне, химиотерапевты и профессиональные сообщества, подобные ESMO, могут способствовать равному доступу пациентов к диа-

гностическим процедурам, противоопухолевым препаратам, центрам высококачественной паллиативной медицины. На основании оценки экспертов из профессионального сообщества государство должно своевременно одобрять новые препараты к применению, совершенствовать государственные стандарты помощи и систему возмещения/снабжения препаратами, определять наиболее важные жизненно важные препараты, гармонизировать систему применения препаратов вне зарегистрированных показаний, что в онкологии встречается довольно часто.

В таком контексте очень важным является официальное признание химиотерапии отдельной медицинской специальностью в странах, где этого еще не произошло для гармонизации профессиональной квалификации в Европе. Кроме того, потенциальная нехватка рабочих кадров в будущем является важным пунктом политических программ некоторых европейских стран. Другие политические моменты включают необходимость дальнейшего улучшения исследований и доведения их результатов до клинического применения, а также быструю и совместную оценку новых препаратов посредством инновационных (более гибких) клинических исследований. ESMO активно участвует во многих политических инициативах на европейском уровне и прилагает все усилия для обобщения национального опыта и профессиональных вопросов для формирования общих рекомендаций.

**Вклад в общество и готовность к будущему**

В связи с увеличением ожидаемой продолжительности жизни, больше людей будет сталкиваться с раком. Наблюдая увеличивающееся количество онкологических больных, химиотерапевты в сотрудничестве со специалистами других дисциплин активно работают над постоянным обеспечением доказательной и качественной онкологической помощи пациентам, параллельно прилагая усилия над ускорением медицинского прогресса во благо каждого конкретного больного. В случаях, когда излечение невозможно, задачей химиотерапевта является превращение рака в хроническое заболевание с минимальными проявлениями болезни, что позволяет многим пациентам вести полную и активную жизнь.

В ближайшие годы онкология драматическим образом изменится, появятся новые технологии, которые расширят возможность подбора противоопухолевой терапии по специфическому молекулярному профилю пациента, обеспечивая персонализированный лечебный подход. Для борьбы с увеличивающейся распространенностью онкологических заболеваний в Европе необходима разработка новых стратегий, финансовые инвестиции в профилактику рака, исследования в области скрининга, разработки технологий здравоохранения и мультидисциплинарной онкологической помощи, а также распространение информации среди специалистов и пациентов. В сотрудничестве с другими онкологами, химиотерапевты, поддерживаемые ESMO и многими национальными сообществами, в состоянии предоставить онкологическим пациентам наилучшие методы лечения. Это при-

несет пользу пациентам и обществу в целом.

**Участники**

**• Комитет национальных представителей ESMO**

- Gabriela Kornek, Medical University Vienna, General Hospital of Vienna, Вена, Австрия
- Zhasmina Mihaylova, Military Medical Academy, София, Болгария
- Ulrik Lassen, Rigshospitalet, Копенгаген, Дания
- Pia Österlund, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland
- Michel Ducreux, Institut Gustave Roussy, Вильжюиф, Франция
- Ulrich Keilholz, Charité Comprehensive Cancer Center, Берлин, Германия
- Dimitrios Mavroudis, University Hospital of Heraklion, Гераклион, Греция
- Marina Garassino, Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori, Милан, Италия
- Giovanni Rosti, Ospedale Regionale Treviso, Тревизо, Италия
- Machteld Wymenga, Medical Spectrum Twente, Энсхеде, Нидерланды
- Renata Zaucha, Medical University of Gdansk, Гданьск, Польша
- Alexandru Eniu, Cancer Institute Ion Chiricuta, Клуж-Напока, Румыния
- Vladimir Moiseyenko, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Санкт-Петербург, Россия
- Snezana Susnjak, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Белград, Сербия
- Ramon Colomer, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain
- Ahmet Demirkazik, Ankara University, Анкара, Турция
- Margaret Hutka, Royal Marsden Hospital, Саттон, Великобритания

**• Комитет молодых онкологов ESMO**

- Karin Jordan, Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Галле, Германия
- Jesús Corral, University Hospital Virgen del Rocío, Севилья, Испания

**• Общественная рабочая группа ESMO**

- Stephan Schmitz, Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Кельн, Германия
- Michalis Karamouzis, University of Athens Medical School, Athens, Greece

**• Общество гематологии и медицинской онкологии Германии (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO), Германия**

- Mathias Freund, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Берлин
- Diana Lüftner, Med. Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie Charité Campus Benjamin Franklin, Берлин
- Martin Wilhelm, Medizinische Klinik 5 - Klinikum Nürnberg, Нюрнберг

**• Австрийское общество гематологии и медицинской онкологии (Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, OeGHO), Австрия**

- Günther Gastl, University Hospital, Инсбрук
- Richard Greil, Private Medical University Hospital, Зальцбург

**• Итальянская ассоциация медицинской онкологии (Associazione Italiana di Oncologia Medica, AIOM), Италия**

- Massimo Di Maio, Istituto Tumori Pascale, Неаполь

**• Испанское общество медицинской онкологии (Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM), Испания**

- Pilar Garrido López, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Мадрид
- Jesús García Mata, Hospital Santa María Nai, Оренсе

**Национальные общества, поддерживающие меморандум**

**• Этот меморандум разработан в сотрудничестве с:**

- Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, OeGHO (Austrian Society for Haematology and Medical Oncology), Австрия
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO (German Society for Haematology and Medical Oncology), Германия
- Associazione Italiana di Oncologia Medica, AIOM (Italian Association of Medical Oncology), Италия
- Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM (Spanish Society of Medical Oncology), Испания

**• Этот меморандум поддержан:**

- Албания: Shoqata Mjekesore Onkologjike Shqiptare (Medical-Oncologic Association of Albania)
- Австрия: Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, OeGHO (Austrian Society for Haematology and Medical Oncology)
- Беларусь: БЕЛАРУСКАЕ ТАВАРЫСТВА АНКОЛАГАЎ, БТА (Belarusian Society of Oncologists)
- Бельгия: Belgische Vereniging voor Medische Oncologie / Société Belge d'Oncologie Médicale (Belgian Society of Medical Oncology, BSMO)
- Босния и Герцеговина: Udruzenja Onkologa BiH (Oncology Association of Bosnia and Herzegovina)
- Болгария: Българско Онкологично Дружество (Bulgarian Cancer Society), Българска Асоциация по Медицинска Онкология (Bulgarian Association for Medical Oncology), Клуб "Млад Онколог" България (Club "Young Oncologists" Bulgaria), Bulgaria
- Хорватия: Hrvatsko Društvo za internističku onkologiju (Croatian Society of Medical Oncology)
- Кипр: Ουκολογική Εταιρεία Κύπρου, Ο.Ε.Κ. (Cyprus Oncology Society)
- Чехия: Česká onkologická společnost, ČOS (Czech Oncological Society)
- Дания: Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, DSKO (Danish Society for Clinical Oncology)
- Эстония: Eesti Onkoteraapia Ühing (Estonian Society for Medical Oncology)
- Франция: Société Française du Cancer, SFC (French Society of Cancer)
- Грузия: (Association of Oncologists of Georgia, AOG)
- Германия: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO (German Society for Haematology and Medical Oncology)
- Греция: Εταιρεία Ουκολόγων Παθολόγων Ελλάδας, ΕΟΠΕ (Hellenic Society of Medical Oncology, HeSMO)
- Венгрия: Magyar Onkológusok Társasága, MOT (Hungarian Oncological Association), Magyar Klinikai Onkológiai Társaság, MKOT (Hungarian Society of Medical

**Докладчики и лекторы мероприятий RUSSCO должны раскрывать информацию о финансовых интересах**

Решением Правления RUSSCO от 23.01.2014, на основании новых изменений в законодательстве, все докладчики и лекторы, принимающие участие в любых мероприятиях RUSSCO, должны сообщать о коммерческих интересах, связанных с темой представляемого ими доклада/лекции.  
 Данная информация должна быть раскрыта на втором слайде (следующем за титульным слайдом) презентации и будет содержать сведения о коммерческой выгоде докладчика, связанной с темой доклада.  
 Например, получает ли докладчик вознаграждение за доклад от фармацевтической или другой компании; является ли он консультантом в этой компании; получал ли докладчик грант на исследования препарата, речь о котором идет в презентации?  
 Подобная практика широко распространена в западных странах.

Oncology), Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága, MAGYOT (Hungarian Association for Medical Oncology)  
 • Исландия: Félag Islenskra Krabbameinslækna (Icelandic Society of Medical Oncologists)  
 • Ирландия: Irish Society of Medical Oncology (ISMO)  
 • Израиль: (Israeli Society of Clinical Oncology & Radiation Therapy, ISCORT)  
 • Италия: Associazione Italiana di Oncologia Medica, AIOM (Italian Association of Medical Oncology)

• Латвия: Latvijas Onkologu ķīmijterapiu asociācija (Latvian Society of Medical Oncologists)  
 • Литва: Lietuvos onkologų draugija, LOD (Lithuanian Society for Medical Oncology)  
 • Люксембург: Société Luxembourgeoise d'Oncologie, SLO (Luxembourg Society of Oncology)  
 • Нидерланды: Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, NVMO (Dutch Society for Medical Oncology)  
 • Норвегия: Norsk Onkologisk Forening, NOF (Norwegian Society of Oncology)

• Польша: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (Polish Society of Clinical Oncology), Polskie Towarzystwo Onkologiczne, PTO (Polish Society of Oncology)  
 • Португалия: Sociedade Portuguesa de Oncologia, SPO (Portuguese Oncology Society)  
 • Румыния: Societatea Română de Radioterapie și Oncologie Medicală, SRROM (Romanian Society for Radiotherapy and Medical Oncology, RSRMO)  
 • Россия: Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов

(Russian Society of Clinical Oncology, RUSSCO)  
 • Сербия: Udruženje medicinskih onkologa Srbije, UMOS (Serbian Society for Medical Oncology)  
 • Словакия: Slovenská Onkologická Spoločnosť, S.O.S. (Slovak Oncology Society)  
 • Словения: Sekcija za internistično onkologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu (Slovenian Society for Medical Oncology)  
 • Испания: Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM (Spanish Society of Medical Oncology)

• Швейцария: Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie, SGMÖ / Société Suisse d'Oncologie Médicale, SSOM (Swiss Society of Medical Oncology, SSMO)  
 • Турция: Türk Tıbbi Onkoloji Derneği (Turkish Medical Oncology Society)  
 • Украина: Українське науково-медичне товариство онкологів (Ukrainian Scientific-Medical Society of Oncologists)  
 • Великобритания: Association of Cancer Physicians (ACP)

## РЕАЛИЗАЦИЯ ПОЛОЖЕНИЙ МЕМОРАНДУМА ESMO В РОССИИ: ВОЗМОЖНО ЛИ ЭТО?

Как уже было отмечено, Общество онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) разделяет позицию ESMO и присоединяется к Меморандуму. Безусловно, в документе представлено идеальное видение будущего лекарственного лечения и роли химиотерапевта в онкологии. Редакция газеты RUSSCO решила поразмышлять, какие положения Меморандума осуществимы в нашей стране, а какие - реализовать трудно.

### Химиотерапевт — независимая и привлекательная медицинская специальность

В России до сих пор не существует разделения по специализации внутри онкологии. Лекарственным лечением может заниматься любой врач, имея диплом онколога. Правильно ли это? Очевидно, нет. Химиотерапия является достаточно молодым направлением в лечении опухолей. Совсем недавно все зарегистрированные препараты можно было разместить на одном листе. В то время смысла выделять отдельное направление в специальности не было. Сейчас все изменилось. Сегодня только минимальные рекомендации RUSSCO по лекарственному лечению злокачественных опухолей, без особой детализации, занимают 382 страницы книги. Проведение лекарственного лечения имеет множество нюансов и требует от врача специальных знаний не только в Европе, но и в России. С этой позиции выделить отдельную специальность в России необходимо.

Еще один важный вопрос - нагрузка, которая лежит на наших онкологах, занимающихся лекарственным лечением. Кому извест-

но, сколько химиотерапевтов в составе всех онкологов в России? Это численно небольшая группа, перед которой стоит задача - подобрать правильную терапию более 70% онкологических больных. Выделение специальности позволит увеличить число специалистов, что, несомненно, скажется на качестве оказываемой помощи.

Реально ли в наших условиях создать новую специальность? Ведь сразу на уже перегруженного химиотерапевта обрушится поток новых пациентов. Большая часть этих больных будут с опухолями, плохо известными для многих химиотерапевтов, например, урологических опухолями, опухолями головы и шеи, глиомами и другими. Однако при правильной организации процесса этот вопрос может быть легко решен. Например, в Европейском союзе, соответствующем России по количеству больных, но превосходящем по объему помощи и регуляторных требований, произошло безболезненное выделение специальности «химиотерапевт» (medical oncologist). Для этого на этапе подготовки Министерство здравоохранения должно ввести ординатуру по специальности «лекарственное лечение», дополнительные курсы для онкологов, которые в будущем перейдут на ставки химиотерапевта, планировать открытие новых отделений химиотерапии и увеличение штата в уже существующих отделениях. В конечном итоге такое перераспределение с финансовой точки зрения может оказаться выгодным государству - увеличится оборот пациентов, снизится число койко-дней и нагрузка на определенные отделения, т.д.

Профессию химиотерапевта также можно сделать привлекательной

в России. В Меморандуме хорошо перечисляются преимущества этой профессии; они актуальны в любой стране. В дополнение к перечисленному, нам необходимо уделять внимание вопросам безопасности персонала, работающего с химиотерапией. К сожалению, в России система защиты персонала страдает (газета RUSSCO неоднократно писала об этом).

Вывод: специальность «химиотерапевт» должна и может быть выделена

### Стандарты образования врача-химиотерапевта

Студент, окончивший медицинский Вуз и планирующий стать химиотерапевтом, должен пройти специальную подготовку в рамках ординатуры. Сложно представить, что в наших условиях общий срок обучения может быть 5 и более лет. По крайней мере, он не должен быть меньше стандартного обучения в ординатуре - 2 года.

Что касается последилового образования, то оно уже существует в России. Важным моментом должно стать выделение в рамках программы последилового образования кафедры химиотерапии, на которой будут повышать квалификацию врачи. Кроме того, стоит ввести систему обязательного посещения образовательных мероприятий как в Европе и США. Например, в год врач должен посетить не менее 1 зарубежной и 2 российских конференций, начисляющих квалификационные баллы. Оплачивать все расходы, связанные с участием, должно государство в рамках командировок.

Вывод: для обеспечения высоких стандартов образования химиотера-

певта требуется небольшая реорганизация системы образования

### Взаимодействие химиотерапевтов с другими специалистами и создание междисциплинарной команды

В большинстве российских учреждений отмечается тесное сотрудничество специалистов всех профилей, проведение внутриведомственных конференций по определению тактики лечения конкретных пациентов, проведение консилиумов.

Вывод: взаимодействие специалистов внутри онкологической специальности существует

### Обеспечение онкологических пациентов эффективными, безопасными и экономически выгодными препаратами

Для нашей страны это одно из самых трудно выполнимых положений. Ведь большинство специалистов знает, какой препарат является лучшим вариантом лечения пациента, но по финансовым причинам не может его назначить. RUSSCO нашло выход из ситуации, разработав Практические рекомендации, основанные на предложении наилучшего лечения и возможного - в случае отсутствия наилучшего. Рекомендации RUSSCO соответствуют настоящему положению Меморандума: их задача - помочь врачу выбрать эффективный, безопасный и экономически доступный вариант лечения. Более того, в 2014 году в рекомендации включен важный раздел по поддерживающей терапии, о которой так много говорится в Меморандуме ESMO.

Вывод: в условиях недостаточного лекарственного обеспечения RUSSCO нашло временный выход в создании адаптированных практических рекомендаций

### Вклад в диагностику, профилактику и исследования в области рака

Россия входит в «десятку» стран по количеству включенных в исследования пациентов. Практически во всех онкологических учреждениях в определенном объеме идут клинические исследования. Большинство из них - международные. Задачей профессиональной организации онкологов-химиотерапевтов является стимулирование врачей проводить качественные российские клинические исследования, результаты которых будут представлены на крупнейших российских и международных конгрессах. RUSSCO работает в этом направлении. В прошлом году был

организован курс по клиническим исследованиям ICTW-Россия, мастер-класс по биостатистике, выделены поощрительные премии для победителей конкурса молодых ученых в рамках Российского онкологического конгресса, проведены сессии, на которых были представлены результаты лучших исследований по присланным тезисам.

О профилактике и, особенно, о ранней диагностике в онкологии очень много говорится в нашей стране. Все ставки сделаны на эти направления (что не совсем верно). Но по факту у нас нет полноценных программ ни профилактики, ни скрининга. Увы, в такой ситуации химиотерапевт, как любой врач, может доносить информацию лишь до людей своего окружения. Глобально изменить ситуацию может только Министерство здравоохранения и соответствующие комитеты Госдумы.

Вывод: российские химиотерапевты принимают участие в международных клинических исследованиях, чем, безусловно, вносят свой вклад в развитие науки; российские исследования должны соответствовать международным

### Внедрение инноваций в практику

Несмотря на недостаточное лекарственное обеспечение, в России зарегистрированы (= одобрены к применению) практически все современные лекарственные препараты. Благодаря Программе молекулярно-генетической диагностики RUSSCO, любой онколог может оценить наличие молекулярных изменений в опухоли, которые являются мишенью целенаправленной терапии. Тем самым, возможности внедрения инноваций в практику у нас есть. Осталось улучшить обеспечение.

Вывод: российские химиотерапевты используют последние достижения науки в практике при наличии финансирования

### Активное участие на политическом уровне

Без комментариев.

### Вклад в общество и готовность к будущему

Следует признать, что мы не готовы к будущему. В Меморандуме сказано, что необходимо сделать, чтобы не столкнуться с катастрофической ситуацией. Нам нужно поспешить, времени осталось не так много.

## FOLFIRI ± Панитумумаб в качестве второй линии терапии метастатического колоректального рака: результаты рандомизированного исследования 3 фазы

В исследовании N20050181 1186 больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) с диким типом KRAS, прогрессирующих на первой линии терапии, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу FOLFIRI+Панитумумаб (6 мг/кг) или в группу FOLFIRI. Ранее были опубликованы результаты выживаемости без прогрессирования. В настоящей статье авторы представляют окончательные данные.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,7 мес. в группе FOLFIRI+Панитумумаб и 4,9 мес. в группе FOLFIRI. Отличия были достоверны (HR=0,82; 95% ДИ 0,69-0,97; P=0,023). Частота ответов также была лучше в группе с панитумумабом - 36% против 10% (P<0,0001). В исследовании отмечены недостоверные преимущества панитумумаба в общей выживаемости - 14,5 против 12,5 мес. (P=0,37; HR=0,92; 95% ДИ 0,78-1,1). Частота побочных эффектов сообщалась ранее.

Авторы заключают, что комбинация панитумумаба и FOLFIRI является эффективной во второй линии терапии больных мКРР с диким типом KRAS.

Источник: M. Peeters et al. Ann Oncol (2014) 25 (1): 107-116.

# АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ЖЕЛУДКА. ВРЕМЯ МЕНЯТЬ ВЗГЛЯДЫ



**С.А. Тюляндин**  
Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Рак желудка – системное заболевание. Системность подтверждается неудовлетворительными результатами хирургического лечения больных I-III стадиями. Более 50% больных имеют прогрессирование заболевания в основном за счет развития отдаленных метастазов. Одновременно у 30% больных раком желудка I-II стадий определяются циркулирующие опухолевые клетки в периферической крови или костном мозге, что увеличивает шанс развития отдаленных метастазов после операции. Все это делает обоснованным желание использовать системную терапию, в частности химиотерапию, на предоперационном или послеоперационном этапе у больных операбельным раком желудка для улучшения отдаленных результатов. В мире проведено несколько рандомизированных исследований для оценки эффективности адьювантной терапии рака желудка. Немногочисленность больных, включенных в подобные исследования, и противоречивые результаты не позволили сделать однозначное заключение о клинической целесообразности

подобного подхода. Вместе с тем, проведенный мета-анализ свидетельствует, что проведение адьювантной терапии с включением фторпиримидинов увеличивает 5-летнюю выживаемость на 4,8% (с 49,5% в группе хирургического лечения только до 55,3% в группе операция+адьювантная химиотерапия (HR=0,82, p.<0,001) [1].

Однако адьювантная терапия до сегодняшнего дня не является стандартным подходом в лечении больных раком желудка. И для этого есть несколько причин. Основной причиной является отсутствие эффективных препаратов и комбинаций для лечения рака желудка. Сегодня ни одна из используемых комбинаций для лечения метастатического рака желудка не позволяет достигнуть медианы продолжительности жизни 12 месяцев и более по данным крупных рандомизированных исследований. А без этого сложно рассчитывать на эффективность режима в адьювантной терапии. Следствием этого является отсутствие единого мнения о стандарте проведения первой линии химиотерапии. В некоторых странах это комбинация цисплатина и капецитабина или инфузий 5-фторурацила, другие используют режим ECF (эпидоксорубин, цисплатин, капецитабин) или ECF (эпидоксорубин, цисплатин, капецитабин). Остается популярным назначение комбинации TCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил). Все большую популярность завоевывает режим CAPOX (капецитабин+оксалиплатин).

Другая важная причина непопулярности адьювантной терапии является плохое общее состояние больных после перенесенной гастрэктомии, часто или всегда сопровождаемой лимфодиссекцией в разных объемах. На момент начала терапии большинство подобных больных имеют серьезный дефицит веса, который продолжает снижаться после операции в связи с нарушениями всасывания и развитием у части больных демпинг-синдрома. Проведение химиотерапии на этом фоне сопровождается частым развитием тяжелых ослож-

нений, требующих снижения доз препаратов, увеличения интервалов или отказом от дальнейшего лечения. Все это приводит к потере потенциальной пользы от проведения адьювантной терапии больных раком желудка.

Однако результаты последних исследований заставляют по новому оценить возможность адьювантной химиотерапии рака желудка. В исследовании японских авторов больным раком желудка II-III стадий выполняли гастрэктомию с лимфодиссекцией D2 только или добавляли в послеоперационном периоде препарат S-1 (комбинированный препарат, состоящий из фторафура и ингибиторов фермента дигидропиримидиндегидрогеназы, разрушающего фторпиримидины) в течение года [2]. В исследование было включено 1059 больных и на сегодняшний день известны результаты 5-летнего наблюдения. Общая 5-летняя выживаемость в группе хирургического лечения составила 61,1%, в группе адьювантной терапии 71,7% (HR=0,67 или снижение относительного риска смерти на 33%), 5-летняя безрецидивная выживаемость 53,1% и 65,4% соответственно (HR=0,65 или снижением относительного риска прогрессирования заболевания на 35%). Лечение S-1 было хорошо переносимым, основным проявлением токсичности было снижение аппетита. Частота нежелательных явлений 3-4 степени выраженности наблюдалась лишь у 5% больных. Закончили 12-месячный прием препарата 66% больных, из них у половины потребовалось снижение дозы. Подгрупповой анализ показал, что улучшение результатов лечения при назначении адьювантной терапии не зависит от стадии заболевания, морфологии опухоли, возраста и пола больных. Авторы делают вывод, что годичная адьювантная терапия пероральным фторпиримидином S-1 улучшает результаты гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 у больных раком желудка.

Другое исследование (CLASSIC)

было также выполнено в странах Азии (Китай, Корея, Тайвань) у больных раком желудка после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 [3]. В этом исследовании, в которое было включено 1035 больных, в качестве адьювантной терапии использовали комбинацию CAPOX (оксалиплатин в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> 1 день и капецитабин в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> внутрь 2 раза в день 1-14 дни, каждые 3 недели 8 курсов лечения). При среднем сроке наблюдения 34 месяца 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 59% в группе оперативного лечения только и 74% в группе адьювантной терапии (HR=0,56 или снижение относительного риска прогрессирования на 44%, p.<0,0001). Назначение химиотерапии сопровождалось развитием серьезных нежелательных явлений 3-4 степени у 56% больных, среди которых наиболее часто наблюдали нейтропению (22%), тромбоцитопению (8%), тошноту (8%) и рвоту (8%), слабость. Частота развития сенсорной neuropathии 1-2 степени была 10% и лишь у 3 больных достигла 3 степени. Все 8 курсов терапии получили 67% больных, однако почти все они потребовали снижения дозы. Токсичность была основной причиной прекращения терапии у 10% больных. Подгрупповой анализ показал, что польза от проведения адьювантной терапии отмечена у больных N1-2, мужчин и не зависела от стадии заболевания и возраста. Авторы делают вывод, что проведение адьювантной терапии после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 уменьшает риск прогрессирования заболевания у больных раком желудка.

желудка T3-4 и N+ после гастрэктомии и лимфодиссекции D0-1 [4]. Данная методика стала стандартной в США, где гастрэктомия не сопровождается расширенной лимфодиссекцией. Большинство комментаторов пришло к заключению, что проведение лучевой терапии в данном случае компенсирует недостаточный объем оперативного вмешательства. В другом корейском исследовании (ARTIST) предпринята попытка оценить целесообразность добавления лучевой терапии к адьювантной химиотерапии CAPOX у больных раком желудка после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 [5]. Проведение химиолучевой адьювантной терапии не улучшило результаты адьювантной химиотерапии только, хотя в группе больных с метастазами в регионарные лимфоузлы отмечена тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости. Была предпринята попытка улучшения результатов химиолучевой терапии за счет замены 5-фторурацила и лейковорина на режим ECF [8]. Предварительный анализ показал отсутствие преимуществ при использовании более интенсивной химиотерапии.

В России проведение химиолучевой терапии вообще и адьювантной химиолучевой терапии при раке желудка не пользуется популярностью. Во всяком случае в моей практике не было ни одного больного, кто получил бы данное лечение в нашей стране. Методика облучения верхнего этажа брюшной полости требует современных ускорителей и тщательного дозиметрического планирования. Поэтому я не берусь обсуждать перспективы данного лечебно-

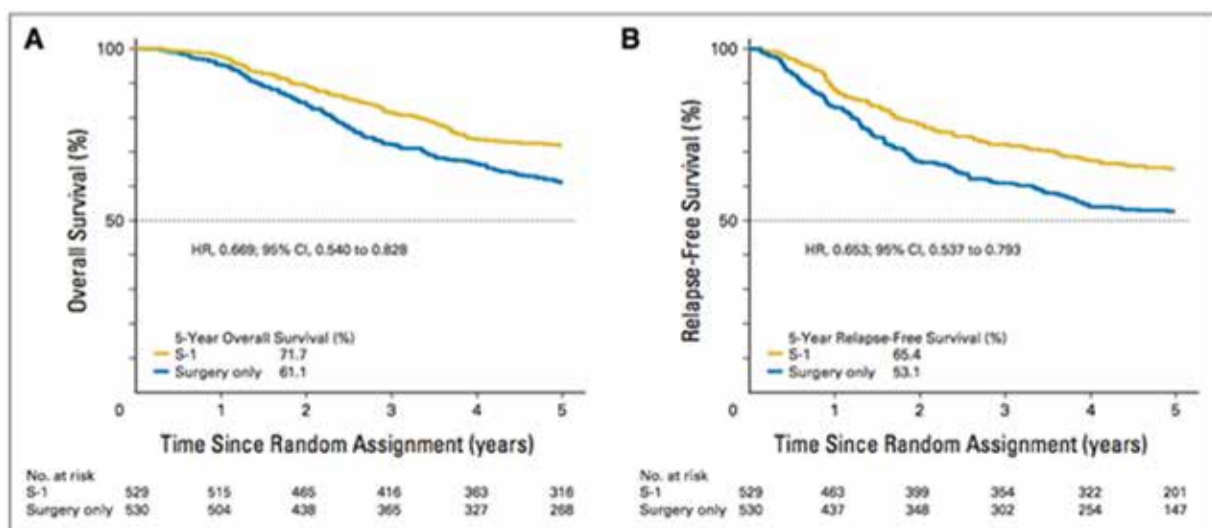


Рис. 1. Кривые общей (А) и безрецидивной (В) выживаемости больных раком желудка после оперативного лечения только и после адьювантной терапии S-1 [1].

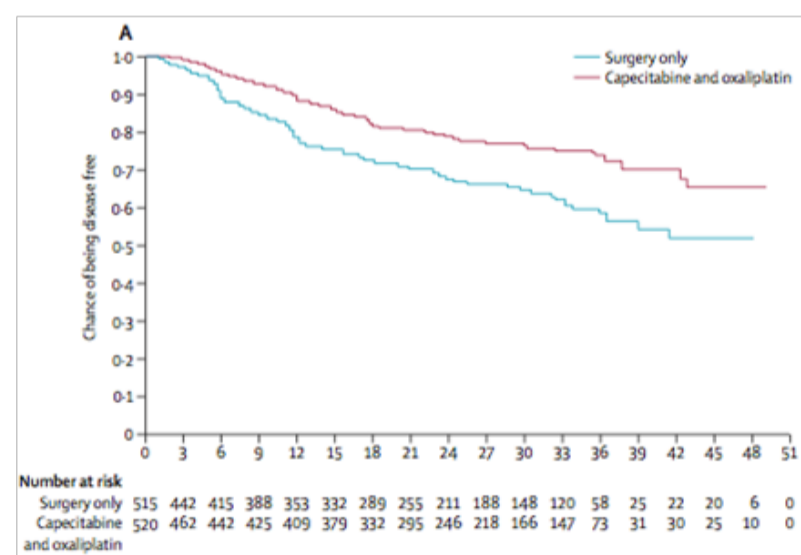


Рис. 2. Кривые безрецидивной выживаемости больных раком желудка после оперативного лечения только и проведения адьювантной терапии комбинацией CAPOX [2].

Картина адьювантных методов лечения будет неполной без упоминания химиолучевой терапии. Американские коллеги в исследовании SWOG-0116 показали, что введение 5-фторурацила и лейковорина до, в процессе и после лучевой терапии на верхний этаж брюшной полости СОД 45 Гр улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости больных раком

го подход в нашей повседневной практике. Тем более, что отмечается тенденция увеличения числа больных, у которых гастрэктомия сопровождается лимфодиссекцией D2, после которой проведение химиолучевой терапии не доказало своего преимущества.

Еще один подход был использован для лечения больных операбельным раком желудка.

Cunnigham et al. назначали 3 курса комбинации ECF предоперационно и 3 курса адъювантно после выполнения операции [7]. Потенциальными преимуществами предоперационной системной терапии в данном случае являлись увеличение частоты R0 резекции вследствие уменьшения размеров опухоли, элиминация микрометастазов, уменьшение выраженности симптомов, обусловленных опухолевым процессом, и оценка чувствительности опухоли к проводимой химиотерапии. Комбинация ECF предполагает введение каждые 3 недели эпидоксорубицина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> и цисплатина 60 мг/м<sup>2</sup> и постоянную инфузию 5-фторурацила в суточной дозе 200 мг/м<sup>2</sup> в течение 21 дня. В исследовании было включено 503 больных с резектабельной аденокарциномой нижних отделов пищевода и желудка. Больные получившие предоперационную химиотерапию продемонстрировали хорошую переносимость, меньшую опухолевую распространенность и одина-

ковую частоту послеоперационных осложнений. Из 250 больных, рандомизированных в группу химиотерапии, 215 (86%) получили 3 курса предоперационно и 104 (42%) закончили 6 курсов химиотерапии. По сравнению с больными, которым была выполнена только операция, проведение системной терапии уменьшило относительный риск прогрессирования на 34% (HR=0,66, p.<0,001) и риск смерти на 25% (HR=0,75, p.=0,009), что позволило увеличить 5-летнюю выживаемость с 23% до 36%.

Выражу свое субъективное мнение, что предоперационная терапия рака желудка в ближайшее время не будет востребована в России. Это потребует изменения психологии хирургов, к которым в первую очередь попадают больные операбельным раком желудка, и, которые рассматривают это заболевание как чисто хирургическую проблему. Системность рака желудка, как и всех других злокачественных опухолей, требует мультидисциплинарного подхода,

обсуждения тактики лечения больного, в том числе и целесообразность выполнения операции или проведения системной терапии на первом этапе, онкологами различных специальностей сразу после постановки диагноза. Пока это не станет повседневной практикой в работе любого онкологического учреждения предоперационная системная терапия у операбельных больных не будет популярной. Однако, уже сегодня онкологи-химиотерапевты могли бы более активно использовать в своей практике назначение адъювантной системной терапии. За последние годы получены убедительные свидетельства, что проведение адъювантной химиотерапии достоверно улучшает отдаленные результаты оперативного лечения рака желудка. Комбинация CAPOX широко используется в нашей стране для лечения колоректального рака и большинство практикующих химиотерапевтов имеют личный опыт ее применения. С учетом 15% разницы в 3-летней безрецидивной выжива-

емости у нас нет оснований отказываться в проведении адъювантной химиотерапии CAPOX больным раком желудка, имеющие общее удовлетворительное состояние после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 с наличием метастазов в удаленных лимфоузлах.

**Литература**

1. GASTRIC Group, Paoletti X., Oba K., Burzykowsky T. et al. Benefit of Adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA 2010; 303: 1729-37.
2. Sasako M., Sakuromoto S., Katai H. et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. J. Clin. Oncol. 2011; 29:4387-93.
3. Bang Y.-J., Kim Y.-W., Yang H.-K. et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. Lancet 2012; 379: 315-21.
4. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. (2012) Updated analysis

of SWOG-directed Intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol 30:2327-2333.

5. Lee J, Lim do H, Kim S, et al. (2012) Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. J Clin Oncol 30:268-273.
6. Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, et al. (2011) Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. J Clin Oncol 29(suppl):256s, abstr 4003.
7. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 355:11-20.

# НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ.

**В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов, Л.Н. Титова, Е.Ф. Лушников**  
ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ, Обнинск

Рак желудка сохраняет ведущие позиции в структуре онкологической патологии населения в Российской Федерации и в мире. В России ежегодно регистрируется около 40000 заболевших, большинство из которых имеют местно-распространенный или распространенный рак желудка, что и определяет высокий показатель одногодичной летальности – более 50% [1]. Основным методом лечения рака желудка является хирургический, и большинство достижений последних лет были связаны именно с его совершенствованием. На сегодняшний день установлен «золотой стандарт» хирургии рака желудка – гастрэктомия/субтотальная резекция с лимфодиссекцией D2. В то же время, после потенциально радикальных операций большинство больных умирает от прогрессирования опухоли. В целом, прогноз при лечении местно-распространенного рака желудка остается неутешительным; 5-летняя выживаемость уже при 2 стадии едва превышает 50%, драматически снижаясь при дальнейшем распространении опухоли [2]. Наиболее важным фактором в хирургическом лечении рака желудка является выполнение радикальной (R0) резекции. В тех случаях, когда оперативное вмешательство в радикальном объеме произвести не удается, продолжительность жизни больных, как правило, ограничена несколькими месяцами.

В этой связи очевидна актуальность разработки эффективных дополнительных методов воздействия и, прежде всего, тех, которые способствовали бы повышению радикальности последующей операции, а также воздействовали на субклиниче-

ские метастазы. В последние годы все большее число приверженцев находит относительно новый вид лечения - предоперационная лекарственная и лучевая терапия.

**Цели, преимущества и недостатки предоперационной химиолучевой терапии**

Основные цели предоперационной химиолучевой терапии заключаются в достижении регрессии первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов (“downstaging”, “downsizing”); увеличении числа радикальных операций; уничтожении микрометастазов и циркулирующих раковых комплексов; снижении биологического потенциала опухолевых клеток, уменьшении их способности к формированию метастазов при интраоперационной диссеминации. Преимущества заключаются в следующем: лечению подвергается опухоль с сохраненной васкуляризацией и оксигенацией; планирование лучевой терапии может быть осуществлено более точно в связи с возможностью визуализации первичной опухоли и лимфатических коллекторов; имеется возможность контролировать эффективность лечения; при прогрессировании опухоли в течение курса предоперационной терапии больному не выполняется необоснованная гастрэктомия; системная терапия начинается в максимально ранние сроки; при невозможности выполнения радикальной операции, химиолучевая терапия может иметь выраженное паллиативное действие. Основными

недостатками предоперационной терапии являются отсрочка оперативного вмешательства и отсутствие достоверных данных о стадии опухолевого процесса.

**Методики химиолучевой терапии и объем оперативного вмешательства**

Абсолютное большинство зарубежных исследователей применяли пролонгированный курс лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы – 45 Гр за 25 фракций [3,4,5]. Несколько меньшую суммарную очаговую дозу (30 Гр за 3 недели) применили Stahl M. и соавт. [6]. Авторы объяснили такое решение стремлением избежать лучевых реакций и гарантировать безопасное выполнение последующего оперативного вмешательства. Поля облучения обычно включали весь желудок (при необходимости - нижнюю треть пищевода или луковицу двенадцатиперстной кишки), и лимфатические узлы 1 и 2 коллекторов. Все авторы применяли облучение фотонами высоких энергий (5-20 МВ).

Основными химиопрепаратами, применяемыми одновременно с лучевой терапией, были 5-фторурацил ± лейковорин ± цисплатин. Safran H. и соавт. [7] впервые применили один из таргетных препаратов - цетуксимаб в сочетании с химиотерапией (паклитаксел и карбоплатин) и лучевой терапией (50,4 Гр за 6 недель) в неоадъювантном режиме у больных местно распространенным раком пищевода и проксимального отдела желудка.

Интервал между окончанием химиолучевой терапии и операцией варьировал в достаточно широких пределах - от 2 до 8 недель, наиболее часто он составлял 4-6 недель. Объем операции в зависимости от локализации,

распространенности и других характеристик опухоли варьировал весьма широко, от субтотальной резекции желудка до эзофагогастрэктомии. Объем лимфодиссекции в большинстве исследований соответствовал D2.

**Завершенность лечения, токсичность**

Предоперационную химиолучевую терапию удавалось завершить у 90-100% больных. В целом, она переносилась удовлетворительно. Ряд авторов указывали на необходимость редукации дозы химиотерапевтического компонента [4,5]. Следует отметить, что по этому показателю предоперационная терапия имеет несомненные преимущества перед послеоперационной, которую удастся завершить в полном объеме лишь у 40-65% больных. Несмотря на схожесть применяемых методик химиолучевой терапии, данные различных авторов, относительно осложнений лечения существенно различаются. Wydmański J. и соавт. [5] не наблюдали проявлений токсичности 4 степени в течение курса, а токсичность 3 степени имела место лишь в 2 случаях (5%). В то же время авторы отметили развитие весьма серьезных осложнений после завершения химиолучевой терапии, преимущественно со стороны сердечно-сосудистой системы. Имело место два летальных исхода вследствие инфаркта миокарда и острой сердечной недостаточности. Rivera F. и соавт. [8] зарегистрировали следующие проявления токсичности 3-4 степени: нейтропения (52%, в том числе фебрильная – 5%), анемия (19%), анемия (9%), диарея (5%), кардиотоксичность (5%); летальных исходов вследствие токсичности не было. Ряд авторов сообщили о преобладании гематологической токсичности 3-4 степени (в том числе лейкопении)

и эпителиитов. В то же время Stahl M. и соавт. [6] наблюдали 3-4 степень гематологической токсичности только у 12% больных. При включении в состав предоперационной химиолучевой терапии цетуксимаба, наблюдали кожные реакции 3 степени (23%), а также эзофагит 3-4 степени (15%). У 3 из 60 больных в связи с развившимися реакциями препарат был отменен [7]. Поздние осложнения, связанные с облучением, имели место только у двух больных (менее 5%) и проявлялись эзофагитом и кожными реакциями [3].

**Резектабельность, послеоперационные осложнения и летальность**

Показатель резектабельности в большинстве исследований был весьма высок и составил 80-90%, в том числе радикальные (R0) операции были выполнены у 90-94% больных. В исследовании Klautke G. и соавт. [9] показатель резектабельности был существенно ниже (57%), что может быть связано с принципами отбора больных (в исследование включались только те больные, которые были расценены как операбельные). Авторы не отметили каких-либо особенностей в выполнении оперативного вмешательства после химиолучевой терапии. Послеоперационные осложнения, как правило, по структуре и частоте развития не отличались от таковых при хирургическом лечении рака желудка. Наиболее грозное осложнение - недостаточность швов анастомозов и/или культи двенадцатиперстной кишки - наблюдали у 2-5% больных, показатели послеоперационной летальности в большинстве исследований составили 0-5%.

Начало на стр. 5

Samel S. и соавт. [10] отметили весь-ма высокий уровень послеоперационных осложнений (71%), среди которых преобладали легочные и недостаточность швов анастомоза, и летальность (21%, 3 из 14 больных), которые оказались существенно выше, чем после хирургического лечения в тот же период времени. По мнению авторов, к увеличению количества осложнений привело неоправданное расширение полей облучения, включавших весь пищевод, а также недостаточный интервал времени от завершения химиолучевой терапии до операции, который в этом исследовании был наименьшим (2-4 недели).

## Регрессия опухоли

Клиническую оценку регрессии опухоли производили после перерыва в лечении с использованием тех же методов диагностики, что и при первичном обследовании, однако, в абсолютном большинстве публикаций эти данные не приводятся. По-видимому, это связано с техническими и методологическими трудностями и отсутствием общепринятых критериев оценки ответа первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов на проводимую терапию. Samel S. и соавт. [10] предлагают считать уменьшение размеров первичной опухоли более чем на 50% (по данным СКТ или эндосонографии) частичной регрессией, не учитывая, однако, изменения со стороны регионарных лимфатических узлов. Safran H. и соавт. [7] сообщили, что 70% больных (40 из 57) имели полную клиническую регрессию опухоли. Морфологическую оценку регрессии опухоли производили после гистологического исследования удаленного препарата. К полной морфологической регрессии (pCR – pathologic complete response) относили те случаи, когда отсутствовали жизнеспособные раковые клетки в препарате, включая первичную опухоль, лимфатические узлы, сальники, другие органы. К частичной морфологической регрессии (pPR – pathologic partial response), как правило, относили те случаи, когда в препарате было менее 10% жизнеспособных раковых клеток. Стабилизация опухоли соответствовала отсутствию изменений, либо изменения были менее выраженные, чем при частичной морфологической регрессии. К прогрессированию относили увеличение размеров опухоли, а также появление отдаленных метастазов. Очевидно, что последний критерий является клиническим, однако, в большинстве работ он приводится и в ряду морфологических оценок.

По данным Lowy A.M. и соавт. [4] из 19 больных, у 2 (11%) была полная морфологическая регрессия, а у 12 (63%) – частичная. Авторы также показали, что предоперационное воздействие способствует статистически достоверному уменьшению количества лимфатических узлов в препарате: после химиолучевой терапии их среднее число составило 12, а после хирургического лечения той же бригадой хирургов – 23 ( $p < 0,003$ ). Stahl M. и соавт. [6] в рандомизированном исследовании показали, что применение химиолучевой терапии после двух курсов предоперационной химиотерапии способствовало: (1) уменьшению среднего количества лимфатических узлов в препарате (16 и 22); (2) достоверному уменьшению

количества метастатически пораженных лимфатических узлов (36 и 64%,  $p = 0,01$ ); (3) достоверному увеличению частоты полной морфологической регрессии (16 и 2%,  $p = 0,03$ ). Частота прогрессирования опухоли в процессе проведения лекарственной и лучевой терапии и перерыва до операции варьировала в широких пределах: от 1% до 7-17% больных. Приведенные цифры следует воспринимать с осторожностью хотя бы уже потому, что даже самый современный на сегодняшний день диагностический алгоритм отнюдь не обеспечивает абсолютной достоверности. Следует также отметить, что по данным Lowy A.M. и соавт. [4] быстрое прогрессирование после хирургического лечения местно-распространенного рака желудка имело место у 10-15% больных. В то же время, ряд авторов не зафиксировали ни одного случая прогрессирования опухоли в процессе лечения.

## Рецидивы и метастазы, выживаемость

По данным большинства авторов преобладали отдаленные метастазы, изолированный локо-регионарный рецидив был отмечен у единичных больных. Gasa J.G. и соавт. [11] сообщили об отсутствии локо-регионарных рецидивов после химиолучевой терапии. Ajani J.A. и соавт. [3] отметили развитие рецидива в области ложа опухоли у 8 (19%) больных; однако среди причин смерти преобладали отдаленные метастазы (30% больных). Klautke G. и соавт. [9] сообщили о высоком показателе локо-регионарного контроля после химиолучевой терапии и радикальной (R0) операции – 89%. Stahl и соавт. [6] отметили снижение количества локо-регионарных рецидивов в случае присоединения лучевой терапии к предоперационной химиотерапии у больных кардиоэзофагеальным раком с 41 до 3%,  $p = 0,06$ . Сравнение отдаленных результатов в различных исследованиях затруднено, так как авторы приводят совершенно различные показатели (1-, 2-, 3-, 5-летнюю общую, безрецидивную выживаемость, медиану выживаемости, т.д.), рассчитанные как по отношению ко всем включенным в исследование больным, так и только к радикально оперированным. Так, по данным Wydmański J. и соавт. [5] общая 2-летняя выживаемость всех больных составила 63%, а безрецидивная выживаемость радикально оперированных больных – 83%. Общая двухлетняя выживаемость больных кардиоэзофагеальным раком по данным различных авторов варьировала в достаточно широких пределах – от 35 до 46%. Roth A.D. и соавт. [12] сообщили, что общая 3-летняя выживаемость составила 59%, безрецидивная – 50%. Авторы отметили, что 7 из 9 больных, у которых был отмечен выраженный эффект неoadьювантной химиолучевой терапии, живы без признаков рецидива в течение 37-81 мес. В то же время, при отсутствии существенного эффекта предоперационной терапии были живы только 2 больных из 10. Ajani J.A. и соавт. [3] отметили, что 1-летняя выживаемость составила 82% среди больных, у которых имела место полная морфологическая регрессия и 69% - у остальных больных. Gasa J.G. и соавт. [11] сообщили, что медиана безрецидивной выживаемости в целом по группе составила 16 мес. и была статистически

достоверно выше (50 мес.) у больных, у которых была зарегистрирована полная морфологическая регрессия ( $p = 0,02$ ). В то же время, авторы отметили неудовлетворительные отдаленные результаты лечения у 7 больных, имевших полную регрессию первичной опухоли и метастазы в регионарных лимфатических узлах (pTON1): медиана безрецидивной выживаемости не превышала 8 мес. Об отдаленных результатах рандомизированного исследования, в котором сравнивалась эффективность предоперационной химиотерапии PLF в течение 15 недель с последующей операцией (группа А) и предоперационной химиотерапии PLF в течение 12 недель, далее – химиолучевой терапии в течение 3 недель с последующей операцией (группа В), сообщили Stahl и соавт. [6]. К сожалению, исследование было прекращено в связи с недостаточным набором больных. Введение в схему лечения химиолучевой терапии привело к значительному увеличению частоты полной морфологической регрессии (16 и 2%), показателей 3-летней выживаемости (47 и 28%) и медианы выживаемости (33 и 24 мес.). Все 8 больных с полной морфологической регрессией опухоли живы без признаков рецидива при медиане наблюдения более 4 лет.

## Факторы прогноза регрессии опухоли, развития рецидивов и выживаемости

Chirieac L.R. и соавт. [13] показали достоверно большую степень регрессии и лучшие отдаленные результаты при химиолучевой терапии у больных перстневидно-клеточным и слизистым раком желудка. Эти данные подтвердили результаты наших более ранних исследований эффективности комбинированного лечения этой категории больных [14]. Основными факторами благоприятного прогноза, как при монофакторном, так и при многофакторном анализе, были полная морфологическая регрессия, включая отсутствие пораженных метастазами лимфатических узлов в препарате (pTON0), и радикальность операции (R0). Причем по данным Stahl и соавт. [6] выживаемость больных с полной морфологической регрессией опухоли достигла 100%. По данным Gasa J.G. и соавт. [11], единственным фактором независимого прогноза безрецидивной выживаемости оказалось состояние лимфатических узлов (pN0 против pN+,  $p = 0,03$ ). Sirak I. и соавт. [15] показали, что экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) оказывает статистически значимое влияние на ответ опухоли на предоперационную химиолучевую терапию ( $p = 0,015$ ). Регрессия имела место у 60% (16/28) больных при отсутствии экспрессии EGFR и у 13% (1/8) больных при ее наличии,  $p = 0,044$ . Ни у одного из восьми больных с экспрессией EGFR не была достигнута полная морфологическая регрессия, в то же время она имела место у 29% (8/28) больных при отсутствии экспрессии EGFR. Авторы заключили, что экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста может быть значимым фактором, определяющим ответ опухоли на предоперационную химиолучевую терапию.

Таким образом, опубликованные в последние годы результаты предоперационной химиолучевой терапии у больных раком желудка оставляют в

целом позитивное впечатление. Теоретически метод обоснован, поскольку сочетает локо-регионарное воздействие на первичную опухоль и регионарные лимфоколлекторы с максимально ранним началом системной терапии. От сочетания лучевой терапии с химиотерапией исследователями ожидается: во-первых, увеличение количества радикальных (R0) резекций; во-вторых, достижение выраженной и полной морфологической регрессии. Оба эти фактора, как было показано многими авторами, являются определяющими в улучшении показателей выживаемости. Несмотря на относительно небольшое количество больных, включенных в исследования, метод показал себя воспроизводимым, достаточно безопасным, способствовал достижению выраженной и полной морфологической регрессии у значительного числа больных, что еще недавно казалось недостижимым при раке желудка. Исключительно важны данные Ajani J.A. и соавт. [3] о весьма низкой (менее 5%) частоте поздних осложнений столь комплексного многокомпонентного лечения. Одним из основных выводов проведенных исследований стало признание того, что морфологическая регрессия опухоли является важнейшим фактором прогноза.

## Собственные данные

Цель данного этапа исследования в рамках 2 фазы состояла, во-первых, в изучении профиля безопасности (токсичности) всех компонентов комбинированного лечения и, во-вторых, в изучении противоопухолевой активности неoadьювантной химиолучевой терапии. Критерии включения больных в исследование: (1) первичный, морфологически подтвержденный местно-распространенный рак желудка (cT2-3N1-3, cT4N0-3; M0); (2) возраст больных от 18 до 75 лет; (3) статус активности по шкале ВОЗ – 0-2; (4) адекватные показатели кровотока, функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек и печени. Критерии исключения больных из исследования: (1) гиперчувствительность к препаратам платины, кселоду; (2) неконтролируемая токсичность, связанная с проведением химиолучевой терапии; (3) нежелание больного продолжать участие в исследовании. Критерии оценки результатов: (1) степень токсичности при проведении химиолучевой терапии: частота возникновения и тип нежелательных явлений (шкала токсичности NCI CTC, версия 2.0.), частота и структура послеоперационных осложнений; (2) ответ опухоли (регрессия) по данным клинического и морфологического исследований. Основные методы диагностики, стадирования и оценки эффекта: фиброгастроскопия с биопсией, рентгенологическое исследование желудка и легких, спиральная компьютерная томография брюшной и грудной полостей, лапароскопия с цитологическим исследованием мазков-отпечатков и смывов с брюшины. Исследования проводили до начала химиолучевой терапии и после перерыва в лечении перед оперативным вмешательством.

Методика лечения. Лучевая терапия проводилась в СОД 45 Гр по методике дневного дробления дозы: 1 Гр + 1,5 Гр с интервалом 4-5 часов (соответствует 84 ед. ВДФ, изоэффективно 50-52 Гр классического фракционирования). Размеры каждого из полей облучения варьировали в зависимости от локализации опухоли и ее размеров от 12x14 см до 14x16 см. Применяли трехполь-

ное облучение с углами наклона к центрации оси справа – 300-600, слева – 100-400 и слева сзади – 900-1600. Облучение осуществлялось высокоэнергетическими фотонами на аппарате “Philips SL 20”. Продолжительность курса облучения составляла 18 дней (с учетом выходных – 24 дня). Химиотерапия проводилась следующими препаратами: кселода в дозе 1850 мг/м<sup>2</sup> per os за два приема с интервалом 12 часов в течение всего курса лучевой терапии, первый прием препарата – за 1 час до первого сеанса облучения; элоксатин в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> вводился внутривенно капельно один раз в три недели. Объем оперативного вмешательства и выбор доступа осуществляли в зависимости от локализации и размеров опухоли; объем лимфодиссекции соответствовал D2.

В работе применяли классификацию TNM (7 издание, 2009 г.) и Японскую классификацию (третье английское издание, 2011 г.). Протокол клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом МРНЦ, все больные подписали информированное согласие.

В 2009 - 2012 гг. разработанная оригинальная методика комбинированного лечения [16] была применена у 26 больных местно-распространенным раком желудка, у которых в последующем были выполнены радикальные оперативные вмешательства. Было 15 мужчин и 11 женщин, возраст больных варьировал от 40 до 74 лет, медиана составила 65 лет. У большинства больных имело место субтотальное либо тотальное поражение желудка, в 5 случаях было отмечено вовлечение абдоминального сегмента пищевода, в 2 случаях – луковицы двенадцатиперстной кишки. По данным клинического обследования опухоль в пределах мышечного/субсерозного слоев была диагностирована у 8 больных, прорастание серозной оболочки либо вовлечение окружающих структур – у 18 больных; регионарная лимфаденопатия – в 18 случаях. Дифференцированная аденокарцинома имела место в 9 случаях; низкодифференцированный, недифференцированный и перстневидно-клеточный рак – в 17 случаях.

В полном объеме весь курс химиолучевой терапии был реализован 22 больным. Лучевая терапия в запланированной дозе 45 Гр проведена 25 больным и только в одном случае была прервана на дозе 37,5 Гр. Введение элоксатина было выполнено у всех больных. Кселода была отменена у 3 больных в течение последней недели курса. В целом преобладала желудочно-кишечная токсичность, в том числе 1-2 ст. у 10 больных, 3ст. – у 2 больных. Гематологическая токсичность 2-3 ст. имела место у 3 больных. В то же время, у 6 больных в процессе проведения неoadьювантной химиолучевой терапии наблюдали различные положительные эффекты – купирование дисфагии (Рисунок 1) и болевого синдрома, улучшение аппетита, прибавку в весе.

Комплексная клиническая оценка регрессии опухоли после завершения неoadьювантной химиолучевой терапии и перерыва

в лечении оказалась следующей: выраженная регрессия (> 50%) имела место в 8 случаях; частичная регрессия (< 50%) – в 12 случаях; стабилизация – в 6 случаях. У двух больных не определялось ранее миевшее место вовлечение пищевода. Следует отметить, что при оценке регрессии мы учитывали как динамику со стороны первичной опухоли, так и регионарных лимфатических узлов.

Обращает на себя внимание, выявленное при морфологическом исследовании удаленного препарата небольшое количество больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (pN+ у 7 из 26; 27%) при достаточно распространенной категории «Т» (pT3-4 у 17 из 26; 65%). Для сравнения мы проанализировали аналогичные данные 34 больных с аналогичной распространенностью первичной опухоли, у которых оперативное лечение с лимфодиссекцией D2 той же бригадой хирургов было проведено в предыдущие годы. Оказалось, что в последнем случае число удаленных лимфатических узлов (7-43, медиана – 17,5), число лимфатических узлов с метастазами (1-24, медиана – 3) и частота лимфогенного метастазирования (25 из 34; 73,5%) были с высокой степенью статистической значимости больше (p<0,005-0,001). Важно отметить, что частота лимфогенного метастазирования при хирургическом лечении (pN+ = 73,5%) практически полностью совпала с ее клинической оценкой в текущем исследовании (сN+ = 77%). Таким образом, можно говорить об истинном уменьшении частоты поражения регионарных лимфатических узлов после проведения неoadъювантной химиолучевой терапии.

Оперативное вмешательство у 25 больных было выполнено

находящая консистенция и белесоватый цвет левой доли печени (попадавшей в поле лучевой терапии) по сравнению с правой долей. Продолжительность оперативных вмешательств варьировала от 2 часов 10 минут до 4 часов. В раннем послеоперационном периоде осложнения имели место у двух больных: спаечная тонкокишечная непроходимость, потребовавшая выполнения релапаротомии и пневмония. Случаев послеоперационной летальности не было.

Терапевтический патоморфоз опухоли был изучен у 24 больных. Оценку патоморфоза первичной опухоли и метастазов осуществляли с помощью стандартных методов морфологического исследования после фиксации материала в 10% забуференном формалине и заливки материала в парафин. Выборочно использовали гистохимические и иммуноморфологические методы (ШИК-реакция, альциановый и толудиновый синий, цитokerатины). Степень патоморфоза опухоли определяли по методике Г.А.Лавниковой.

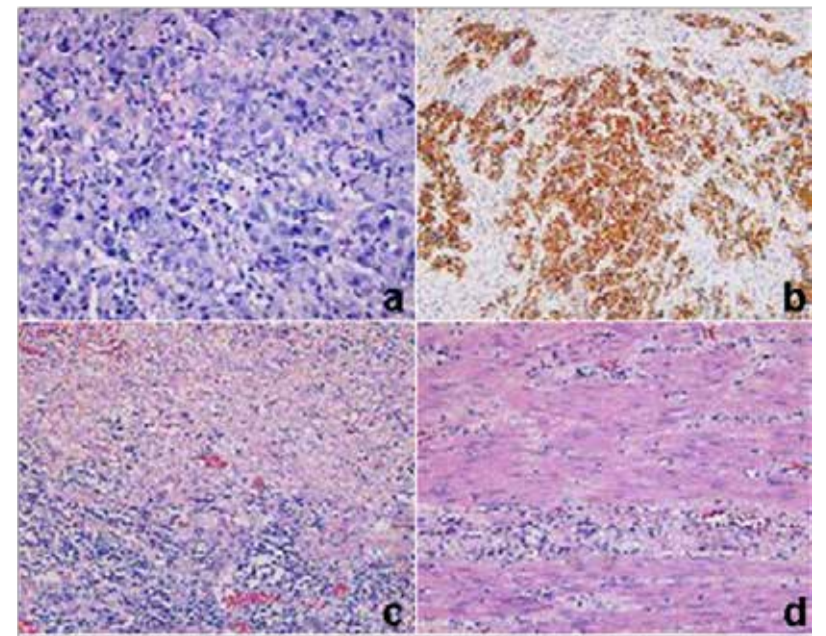
Было отмечено значительное разнообразие размеров, формы, пролиферативной и функциональной активности раковых клеток. Основной формой гибели клеток был некроз, реже апоптоз, патология митоза и терминальная дифференцировка со скоплением слизи в виде «озер» разной величины. В нашем исследовании первая степень патоморфоза имела место у двух больных, вторая степень – у 6 больных, третья степень – у 12 больных и четвертая степень – у четырех больных. Таким образом, в большинстве случаев было отмечено выраженное терапевтическое повреждение первичной опухоли и регионарных метастазов, а в 4 случаях при исследовании удаленного препарата раковых клеток обнаружено не было (Рисунок 2). Последнее при-

Л., 60 лет, был выявлен перстневидно-клеточный рак желудка с поражением верхней и средней третьей органа. По данным комплексного обследования была установлена клиническая стадия T2-3N+M0G3. После проведения неoadъювантной химиолучевой терапии клинически отмечена стабилизация опухоли. Больному выполнена радикальная операция – гастрэктомия D2. При ревизии была выявлена опухоль проксимального отдела и тела желудка без прорастания серозной оболочки. При морфологическом исследовании удаленного препарата отмечался некроз слизистого слоя, склероз подслизистого и мышечного слоев (Рисунок 1а, 1б), определялись множественные погибшие раковые комплексы (Рисунок 1с) и единичные жизнеспособные клетки перстневидно-клеточного рака на уровне слизистого и подслизистого слоев (Рисунок 1д); лимфатические узлы были интактны. Таким образом, имел место терапевтический патоморфоз 3 степени. Больной наблюдается в течение 2 лет без признаков рецидива.

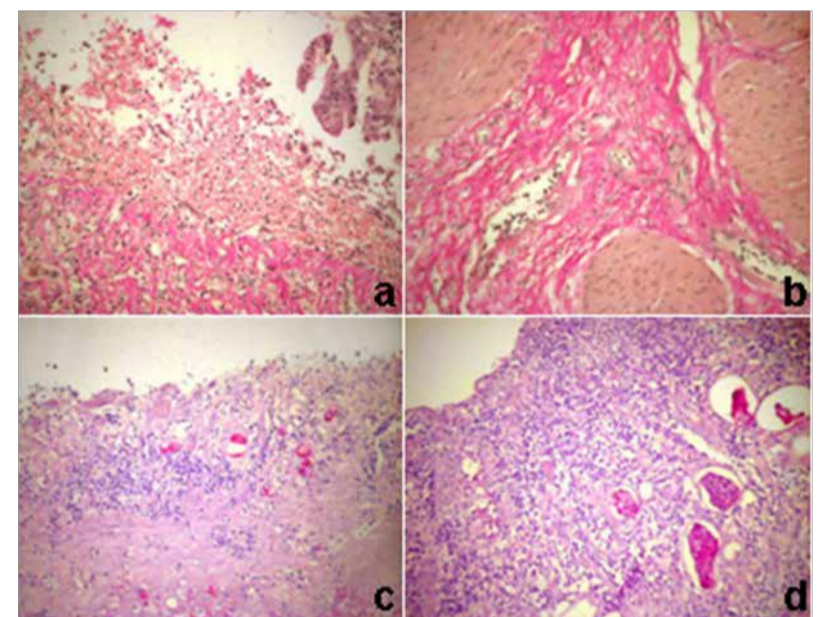
В заключение, полученные в настоящем исследовании результаты, как и данные литературы, позволяют считать неoadъювантную пролонгированную химиолучевую терапию в сочетании с гастрэктомией D2 у больных раком желудка обоснованным и перспективным методом лечения. Разработанный метод предоперационного воздействия удовлетворительно переносится больными, позволяет получить выраженный терапевтический эффект со стороны первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов и не оказывает негативного влияния на непосредственные результаты последующего оперативного вмешательства. Необходимо дальнейшее накопление материала и увеличение сроков наблюдения за больными для оценки эффективности лечения рака желудка предложенным способом.

**Литература**

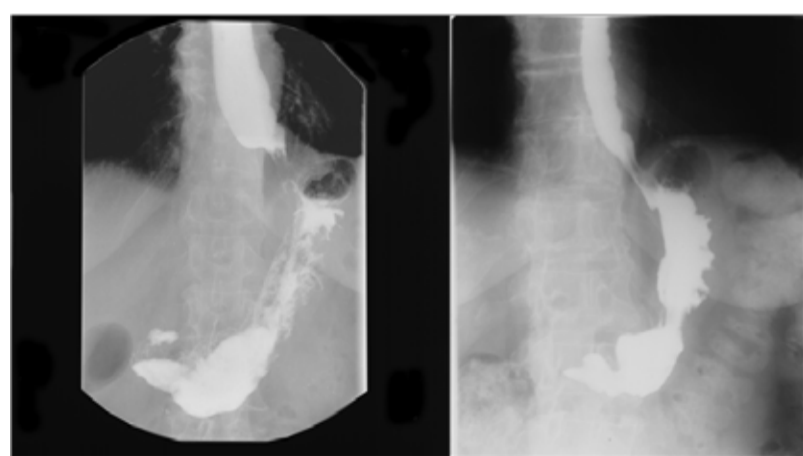
1 Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г. Под. ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва, 2013.  
 2 Онкология. Национальное руководство. Под. ред. В.И. Чиссова и М.И. Давыдова, М., 2008.  
 3 Ajani J.A., Winter K., Okawara G.S. et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response // J Clin Oncol.- 2006.- Vol.24.- P.3953-3958.  
 4 Lowy A.M., Feig B.W., Janjan N et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for respectable gastric cancer // Ann Surg Oncol.- 2001.- Vol.8.- P.519-524.  
 5 Wydmański J., Suwinski R., Poltorak S. et al. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study // Radiother Oncol.- 2007.- Vol.82.- P.132-136.  
 6 Stahl M., Walz M.K., Stuschke M. et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction // J Clin Oncol.- 2009.- Vol.27.- P.851-856.



**Рисунок 2.** До проведения химиолучевой терапии (биопсия): (а) низкодифференцированная аденокарцинома диффузного типа по Лаурену, гематоксилин-эозин, X 400; (б) экспрессия мультицитокератина AE1/AE3, X 200. Операционный материал: (с) дно язвы, гематоксилин-эозин X 100; (д) мышечная стенка желудка с фиброзированием и диффузной лимфоидной инфильтрацией, гематоксилин-эозин, X 200.



**Рисунок 3.** (а) Некроз слизистого слоя, склероз подслизистого слоя, окраска ван Гизон, об. 20х, ок. 10х; (б) Склероз мышечного слоя, окраска ван Гизон, об. 20х, ок. 10х; (с) Погибшие раковые комплексы на уровне слизистого слоя, окраска ШИК-реакция, об. 20х, ок. 10х; (д) Единичные жизнеспособные клетки перстневидно-клеточного рака в слизистом и подслизистом слоях, окраска ШИК-реакция, об. 20х, ок. 10х.



**Рисунок 1.** Больная Р., 72 лет. Кардиозофагеальный рак, поражение абдоминального сегмента пищевода с нарушением проходимости и супрастенотическим расширением (слева). После химиолучевой терапии рентгенологически отмечается регрессия опухоли с восстановлением проходимости пищевода и нормализацией его просвета (справа).

в объеме гастрэктомии с резекцией абдоминального сегмента пищевода и у одного больного - в объеме проксимальной субтотальной резекции желудка. Все операции были выполнены через трансабдоминальный доступ с сагиттальной диафрагмотомией. Пищеводно-кишечный анастомоз формировали по методу Ру в ручную либо с помощью аппарата Autosuture EEA 21. Каких-либо особенностей, связанных с предшествовавшей химиолучевой терапией, в процессе выполнения операций не было, за исключением повышенной кровоточивости у больного с тромбоцитопенией. В трех случаях при ревизии была отмечена более плот-

водило не только к достижению эффекта “downstaging” – уменьшению стадии, но и “downsizing” – уменьшению всех размеров опухоли, в том числе снижению частоты ее распространения на соседние анатомические структуры, что в свою очередь принципиально важно для достижения радикальной (R0) операции. Так, распространение опухоли на пищевод по подслизистому слою в виде одиночных клеток при морфологическом исследовании после курса химиолучевой терапии было выявлено только в двух случаях, тогда как имело место у пяти больных до начала лечения.

Клинический пример: у больного

7 Safran H., Suntharalingam M., Dipetrillo T. et al. Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity // Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2008.- Vol.70.- P.391-395.  
 8 Rivera F., Galán M., Tabernero J. et al. Phase II Trial of Preoperative Irinotecan-Cisplatin Followed by Radiotherapy for Resectable Locally Advanced Gastric and Esophagogastric Junction Adenocarcinoma // Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2009.- Vol.75.- P.1430-1436.  
 9 Klautke G., Foitzik T., Ludwig K. et al. Neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced gastric carcinoma // Strahlenther Onkol.- 2004.- Vol.180.- P.695-700.  
 10 Samel S., Hofheinz R., Hundt A. et al. Neoadjuvant radiochemotherapy of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction // Onkologie.- 2001.- P.278-282.  
 11 Gaca J.G., Petersen R.P., Peterson B.L. et al. Pathologic nodal status predicts disease-free survival after neoadjuvant chemoradiation for gastroesophageal junction carcinoma // Ann Surg Oncol.- 2006.- Vol.13.- P.340-346.  
 12 Roth A.D., Allal A.S., Brundler M.-A. et al. Neoadjuvant radiochemotherapy

for locally advanced gastric cancer: a phase 1-2 study // Ann Oncol.- 2003.- Vol.14.- P.110-115.  
 13 Chirieac L.R., Swisher S.G., Correa A.M. et al. Signet-ring cell or mucinous histology after preoperative chemoradiation and survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma // Clin Cancer Res.- 2005.- Vol.11.- P.2229-2236.  
 14 Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Локтионова О.В. и др. Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения перстневидно-клеточного рака желудка // Хирургия.- 2008.- N 1.- С.13-17.  
 15 Sirak I., Petera J., Hatlova J. et al. Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor response to preoperative chemoradiation in locally advanced gastric carcinoma // Strahlenther Onkol.- 2008.- Vol.184.- P.592-597.  
 16 Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Тутова Л.Н., Евдокимов Л.В. Способ комбинированного лечения местнораспространенного рака желудка. Патент на изобретение № 2478407 от 10.04.2013. Бюллетень № 10 от 10.04.2013 (по заявке 2011136818/14 от 05.09.2011).

# ГЛАВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ В МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ: ЯНВАРЬ 2014



**Е.Н. Имянитов**  
Научно-исследовательский  
институт онкологии  
им. Н.Н. Петрова МЗ РФ,  
Санкт-Петербург

В бытовом сознании прочно укрепились представления о безусловной полезности т.н. антиоксидантов – группы веществ, которые нейтрализуют активные формы кислорода и свободные радикалы. Считается аксиомой, что увеличенное употребление антиоксидантов, в частности диеты с избытком определённых продуктов растительного происхождения или биологических добавок, снижает частоту мутаций, и, следовательно, риск рака. Действительно, некоторые опыты на животных демонстрируют химиопрофилактический эффект антиоксидантов. К сожалению, подобные представления не подтверждаются результатами клинических исследований на людях. В частности, испытания

бета-каротена и витамина Е на курильщиках с целью предупреждения рака лёгкого закончились явным провалом – эксперименты были прекращены, т.к. оказалось, что применение подобных препаратов не уменьшает, а, напротив, увеличивает риск данного заболевания [The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994; Kaiser et al., 2014]. Более того, в опухолях зачастую наблюдаются мутации, которые активируют антиоксидантные системы клетки [Cancer Genome Atlas Research Network, 2012]. Sayin et al., 2014 провели серию экспериментов на геномодифицированных линиях мышей, характеризующихся предрасположенностью к раку лёгкого. Оказалось, что добавление в пищу «классических» антиоксидантов – N-ацетилцистеина или витамина Е – значительно усиливает опухолевый рост. Предполагается, что подобный негативный эффект антиоксидантов связан с понижением активности белка-супрессора p53.

Фосфорилирование белков является наиболее изученным механизмом регуляции их биологической активности. Присоединение фосфатных групп может осуществляться к трём аминокислотам – тирозину, треонину и серину. Появление сведений о причастности фосфорилирования регуляторных сайтов белков к процессам злокачественной трансформации относится к истокам современной биохимии. Ещё в середине 1980-х гг. была установлена ключевая роль активации протеинкиназ в

формировании опухолевого фенотипа – именно тогда были открыты онкогенные функции белков EGFR, HER2, SRC и т.д. [Ullrich and Schlessinger, 1990]. В роли молекул, балансирующих эффект протеинкиназ, выступают протеинфосфатазы – эти ферменты обладают способностью дефосфорилировать регуляторные тирозины, треонины и серины. Предположения о причастности инактивации фосфатаз к инициации и прогрессии опухолевого роста были сформулированы ещё два десятилетия назад, однако они длительное время оставались без убедительных экспериментальных подтверждений. Lui et al., 2014 применили технологию полногеномного секвенирования для анализа соматических мутаций в карциномах головы и шеи. Они обнаружили, что около 30% опухолей данной разновидности содержат инактивирующие мутации в генах семейства протеинфосфатаз PTPR. Эти мутации ассоциированы с увеличением фосфорилирования по тирозину сигнальной молекулы STAT3. Таким образом, применение ингибиторов STAT3-каскада может иметь терапевтические перспективы.

Ещё одна работа по полногеномному секвенированию выявила частую встречаемость активирующих мутаций онкогена BRAF в папиллярных краниофарингиомах [Brastianos et al., 2014]. Это наблюдение имеет колоссальную практическую значимость, т.к. позволяет планировать клинические испытания специфических инги-

биторов мутированного BRAF – препаратов вемурафениб и дабрафениб.

Из обзорных статей следует обратить внимание на 2 работы, посвящённых анализу различных аспектов генетической предрасположенности к раку [Rahman et al., 2014; Stadler et al., 2014]. Упомянутые труды написаны мировыми лидерами в данной области и опубликованы в наиболее престижных журналах – не вызывает сомнений, что в течение ближайших нескольких лет они будут использоваться в качестве основополагающей литературы по проблемам наследственного онкологического риска.

## Литература

Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, Lawrence MS, Rodriguez FJ, Bernardo LA, Schubert L, Sunkavalli A, Shillingford N, Calicchio ML, Lidov HG, Taha H, Martinez-Lage M, Santi M, Storm PB, Lee JY, Palmer JN, Adappa ND, Scott RM, Dunn IF, Laws ER Jr, Stewart C, Ligon KL, Hoang MP, Van Hummelen P, Hahn WC, Louis DN, Resnick AC, Kieran MW, Getz G, Santagata S. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet.* 2014 Feb;46(2):161-5.

Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature.* 2012 Sep 27;489(7417):519-25.

Kaiser J. Biomedical research. Antioxidants could spur tumors by acting on cancer gene. *Science.* 2014 Jan 31;343(6170):477.

Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, Nilsson JA, Lindahl P, Bergo MO. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Sci Transl Med.* 2014 Jan 29;6(221):221ra15.

Lui VW, Peyser ND, Ng PK, Hritz J, Zeng Y, Lu Y, Li H, Wang L, Gilbert BR, General IJ, Bahar I, Ju Z, Wang Z, Pendleton KP, Xiao X, Du Y, Vries JK, Hammerman PS, Garraway LA, Mills GB, Johnson DE, Grandis JR. Frequent mutation of receptor protein tyrosine phosphatases provides a mechanism for STAT3 hyperactivation in head and neck cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Jan 21;111(3):1114-9.

Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature.* 2014 Jan 16;505(7483):302-8.

Stadler ZK, Schrader KA, Vijai J, Robson ME, Offit K. Cancer Genomics and Inherited Risk. *J Clin Oncol.* 2014 (in press).

The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994 Apr 14;330(15):1029-35.

Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell.* 1990 Apr 20;61(2):203-12.

## ДОЦЕТАКСЕЛ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА, РЕФРАКТЕРНЫХ К ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ (COUGAR-02)

Вторая линия терапии больных распространенным раком пищевода или желудка, рефрактерных к производным платины и фторпиримидинам, не показала особых преимуществ во влиянии на продолжительность и качество жизни. Целью исследования 3 фазы COUGAR-02 была оценка эффективности доцетаксела в этой группе больных.

168 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 недели до 6 циклов плюс симптоматическая терапия или в группу только симптоматической терапии (контроль). Главным критерием эффективности была общая выживаемость.

При медиане наблюдения 12 месяцев число смертей составило 96% всей популяции больных (80 - в группе доцетаксела и 81 - в группе контроля). Медиана общей выживаемости была 5,2 мес. (95% ДИ 4,1-5,9) и 3,6 мес. (95% ДИ 3,3-4,4) в группе доцетаксела и группе контроля соответственно. Отличия оказались достоверными в пользу доцетаксела (HR=0,67, P=0,01). Качество жизни, обусловленное заболеванием, было также лучше в группе доцетаксела, хотя частота побочных эффектов 3-4 степени была выше.

Доцетаксел может использоваться в качестве второй линии терапии распространенного рака пищевода/желудка, рефрактерного к производным платины и фторпиримидинам, - считают авторы.

Источник: Hugo E R Ford et al. *The Lancet Oncology*, Volume 15, Issue 1, Pages 78 - 86, January 2014

## Первая конференция «Поддерживающая терапия» успешно состоялась в Казани



14 февраля 2014 в Казани прошла первая конференция из цикла «Поддерживающая терапия». В ее работе приняли участие более 80 онкологов из различных городов, 10 лекторов и членов научного комитета. Двое молодых онкологов получили грант RUSSCO. Программа состояла из лекций, разборов клинических случаев, дискуссии с аудиторией, а также тестирования. Все участники получили сертификаты. Следующая конференция состоится 25 марта в Екатеринбурге и пройдет в формате школы.



# ПРОГРАММА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАСШИРЯЕТСЯ ЗА СЧЕТ ТЕСТИРОВАНИЯ ГЕНА NRAS

## Патогенетический путь Ras-Raf-MAP

Одним из хорошо изученных сигнальных путей EGFR является нисходящий многокомпонентный каскад RAS/MAPK (Ras-Raf-MAP киназный путь), который тесно связан с пролиферацией опухолевых клеток. Сигналы, передаваемые при активации рецептора EGFR по сигнальному пути RAS/MAPK, определяют пролиферативную активность опухолевой клетки, способность к дифференцировке, метастазированию, уход от апоптоза, индукцию ангиогенеза и т. д.

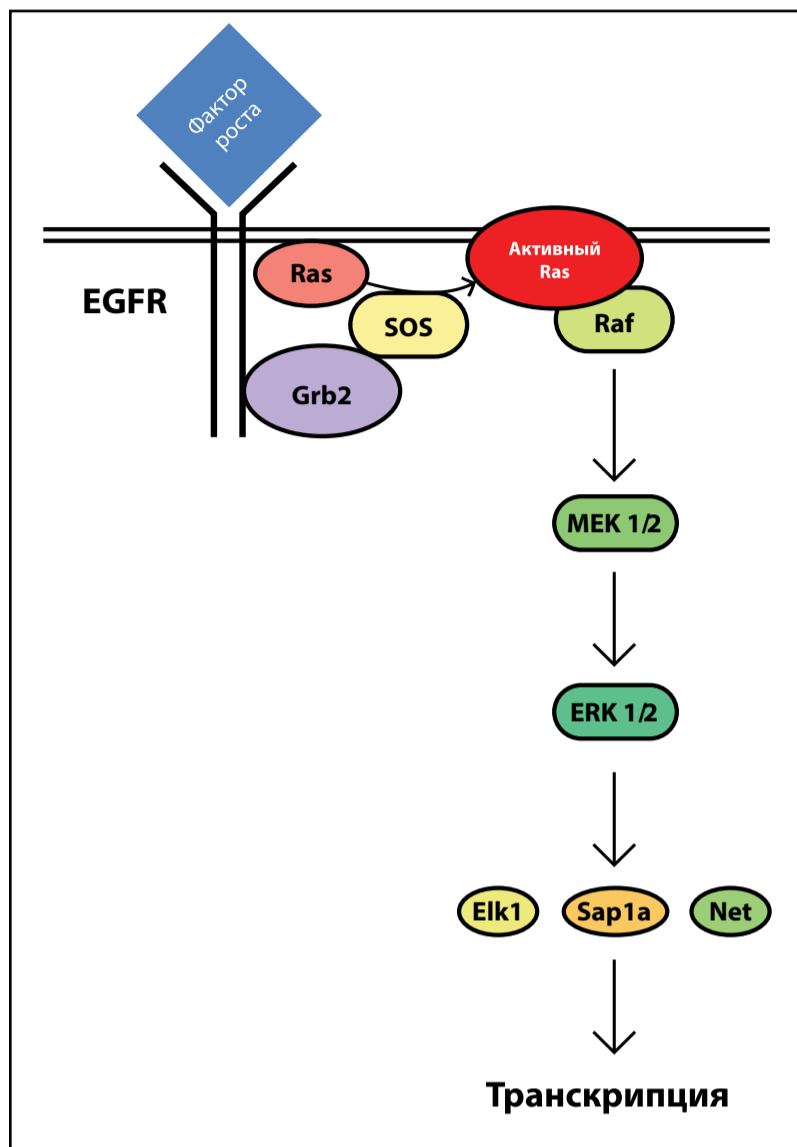
Прикрепленные к внутренней стороне клеточной мембраны белки RAS являются первыми членами каскада, которые приводят к активации сигнальных путей тирозинкиназы и далее - к транскрипции генов.

## Суперсемейство Ras и колоректальный рак

Суперсемейство Ras включает большое число молекул, вовлекающихся в клеточную пролиферацию, дифференциацию, реорганизацию цитоскелета, апоптоз, транспортирование белков и везикул в ядро.

В состав семейства Ras входят HRAS, KRAS, NRAS и другие гомологичные Ras-родственные белки.

Каскадная последовательность реакций сигнального пути Ras действует как выключатель, определяющий регуляцию генной экспрессии, требующуюся для



решения клетки - делиться или дифференцироваться.

При метастатическом колоректальном раке (мКРР) несмотря на ингибирование EGFR моноклональными антителами, в опухолевых клетках может происходить активация нисходящего RAS/MAPK сигнального пути, в

частности, при мутациях в генах семейства RAS и BRAF. Мутации в гене KRAS в опухолях толстой кишки встречаются в 30-60% случаев. Наиболее часто мутации KRAS определяются в экзоне 2, кодонах 12 и 13. Однако описаны мутации в экзоне 3, кодоне 61, и в экзоне 4, кодонах 117 и 146. Му-

тации в гене NRAS (в идентичных экзонах и кодонах) при мКРР составляют до 5%. Мутации в гене HRAS при аденокарциноме толстой кишки не описаны.

## Эффективность таргетной терапии снижается при мутации гена RAS

Самым известным биомаркером в таргетной анти-EGFR терапии пациентов с мКРР является статус мутаций кодонов 12 и 13 гена KRAS. Доказано, что активация KRAS за счет мутации приводит к потере эффекта ингибирования EGFR моноклональными антителами. Таким образом, наличие мутантных аллелей гена KRAS является независимым предсказательным маркером эффективности терапии ингибиторами EGFR.

Влияние дополнительных мутаций KRAS и новых мутаций гена NRAS, а также мутаций BRAF на эффективность таргетной терапии ингибиторами EGFR изучалось в исследованиях с панитумумабом у пациентов мКРР.

Исследования PRIME и PEAK с панитумумабом обнаружили новые значимые мутации в сигнальном пути RAS: дополнительные мутации KRAS (экзоны 3, 4), новые мутации NRAS (экзоны 2, 3, 4).

Доказана ценность статуса гена RAS как предиктивного биомаркера эффективности анти-EGFR терапии при мКРР. В последних

исследованиях панитумумаб продемонстрировал самые высокие показатели общей выживаемости в 1-й линии терапии у пациентов мКРР с диким типом RAS.

## Что дает тестирование Ras?

Тестирование RAS (KRAS и NRAS) позволяет отобрать пациентов с диким типом (без мутации) гена RAS, у которых можно достигнуть ответа при лечении моноклональными антителами, блокирующими EGFR.

Несмотря на то, что индивидуализация терапии по статусу всех подтипов RAS предусматривает сужение круга пациентов (примерно 50/50 вместо 60/40 при отборе только лишь по статусу KRAS), пациенты с диким типом KRAS и NRAS в опухоли, получают максимальную пользу от терапии моноклональными антителами в комбинации со стандартной химиотерапией, по сравнению с пациентами, без мутаций KRAS во 2 экзоне.

## Где выполнить тест на мутацию генов Ras?

В рамках молекулярно-генетической программы RUSSCO можно бесплатно оценить статус генов KRAS, а теперь и NRAS.

Регистрация и отправка материала проводится через сайт программы [www.cancergenome.ru](http://www.cancergenome.ru)

## Общество онкологов-химиотерапевтов проведет симпозиум «Какие сессии посетить на конгрессе ASCO-2014? Выбор RUSSCO»



По предложению членов Общества онкологов-химиотерапевтов и по решению Правления 29 мая 2014 года в преддверии конгресса ASCO в Чикаго состоится специальный симпозиум «Какие сессии посетить на конгрессе ASCO-2014? Выбор RUSSCO». Задачей этого мероприятия является ознакомление участников с наиболее интересными разделами программы 50-го конгресса ASCO.

Программа юбилейного конгресса будет весьма насыщенной. Чтобы не пропустить важные события, рекомендуем посетить наш симпозиум-навигатор. После симпозиума состоится дружеский ужин. Участие бесплатное.

Дата и время: 29.05.2014, 16:00

Место проведения: Congress Plaza Hotel, 520S Michigan Ave, Chicago

# Н.В. ДЕНЬГИНА: «ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОДТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»



**Н.В. Деньгина,**  
Ульяновский онкологический диспансер, Ульяновск

Многое известно о персонализации лекарственного лечения при различных подтипах рака молочной железы, но не так много данных по персонализации лучевой терапии. На Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» заведующая отделением лучевой терапии Ульяновского онкологического диспансера Н.В. ДЕНЬГИНА выступила с докладом «Персонализированная лучевая терапия в зависимости от подтипа РМЖ», который вызвал большой интерес у аудитории. После доклада Наталья Владимировна ответила на несколько вопросов редакции сайта.

– *Наталья Владимировна, назовите 3 основных достижения лучевой терапии РМЖ за последние 5 лет.*

Как радиотерапевт, в большей степени практикующий, нежели философствующий, я отметила бы три достижения, способных так или иначе отразиться на нашей повседневной деятельности:

А) 2011 год: одобрение советом экспертов ASTRO применения гипофракционированного режима послеоперационной лучевой терапии (2,67 Гр за фракцию, 15-16 фракций за курс), что позволяет закрыть вопрос об адъювантном облучении в гораздо более короткие сроки (3 недели против 5 недель традиционного курса). Данная тема настолько тщательно и всесторонне исследована, даны четкие рекомендации к отбору пациентов, учтены даже особенности планирования облучения во избежание возникновения возможных осложнений, что нам остается лишь изучить, апробировать и применять, ибо в большинстве радиотерапевтических центров России все предпосылки для этого имеются.

Б) Целая серия публикаций в течение последних 5 лет, касающихся сравнения результатов лечения боль-

ных раком молочной железы после органосохраняющих операций с применением облучения всего объема молочной железы либо парциального облучения в том или ином виде. Исследования с многолетним периодом наблюдения (10 лет и более) показали, что при условии адекватного отбора пациенток для APBI результаты лечения, как в отношении риска локального рецидива, отдаленного метастазирования и общей выживаемости идентичны. В большей степени это касается мультикатетерной брахитерапии, частота применения которой в мире за последние 20 лет возросла в четыре раза. Риск развития опухолей в контралатеральной молочной железе в три раза ниже при использовании брахитерапии нежели дистанционного облучения всего объема оперированного органа (J.Wobb, ASCO 2013). Парциальное облучение молочной железы (особенно брахитерапия) в России находится почти в «противозачаточном» состоянии, несмотря на то, что, опять-таки, в большинстве центров имеется все необходимое для этого оборудование. Эту ситуацию необходимо менять.

В) Выход в свет столь долго-долго долгожданного исследования EORTC 22922 (P.Poortmans, EJC, 2013), призванного пролить свет на ценность

(либо отсутствие таковой) адъювантного облучения парастернальной и надподключичной зоны. Лично я нахожусь в предвкушении многочисленных дискуссий по поводу целесообразности облучения парастернальных лимфоузлов. Пока же пребываю в прежней уверенности, что никакого фанатизма и радиотерапевтической гипердеятельности, к примеру, в клинической ситуации T1-2N0, даже в случае центральной/медиальной локализации опухоли, быть не должно: выигрыш в 1,5-2%, продемонстрированный в EORTC исследовании, не есть повод начать облучать эту рискованную зону всем пациенткам.

– *Можем ли мы говорить, что уже существует персонализированная терапия различных подтипов РМЖ в практике?*

Мой ответ – нет, и отнюдь не по той причине, что радиотерапевты, возможно, принадлежат к наиболее консервативной части онкологической братии. Слишком недавно мы начали говорить о существовании разных морфологических подтипов рака молочной железы, слишком мало исследований по выявлению роли лучевой терапии в лечении столь разных категорий пациенток, основная их масса – это ретроспективные работы, как оценка уже «соде-

янного» в свете появившихся новых данных. НО!..

– *Какие основные выводы по персонализированной лучевой терапии можно сделать в настоящее время?*

В настоящее время кажется явным, что наиболее благодарно отвечают на лучевое лечение больные с люминальными подтипами рака. Видимо, именно за счет этой многочисленной когорты пациенток и удалось получить позитивные результаты тех крупных рандомизированных исследований и мета-анализов, на которые мы все так часто ссылаемся. С большой степенью уверенности можно говорить, что есть определенная пропорция пациенток, у которых можно безопасно избежать послеоперационного облучения, даже в случае выполнения органосохраняющей операции: больные люминальным А подтипом рака молочной железы в возрасте старше 65 лет, с минимальным размером первичной опухоли (pT1) и при отсутствии признаков поражения регионарных лимфоузлов. Все остальные результаты доступных исследований по оценке влияния лучевой терапии на результаты лечения при других подтипах рака молочной железы однозначно требуют верификации в проспективных работах.

– *Спасибо!*

## Выживаемость без прогрессирования как суррогатный критерий у больных метастатической меланомой кожи: мета-анализ рандомизированных исследований

### Определения

*Суррогатный критерий эффективности в исследовании* - критерий (маркер), который не является главной точкой оценки эффективности, но коррелирует с основным критерием, «предсказывая» его.

*Выживаемость без прогрессирования* (ВБП) - время от момента начала исследования (рандомизации, включения пациента, начала приема препарата и т.п.) до прогрессирования болезни или смерти от любой причины.

*Общая выживаемость* (ОВ) - время от момента начала исследования (рандомизации, включения пациента, начала приема препарата и т.п.) до смерти от любой причины.

*Коэффициент корреляции Пирсона* – коэффициент, позволяющий установить прямые связи между величинами. Для словесного описания величин коэффициента корреляции применяется следующая таблица:

Значение коэффициента корреляции r	Интерпретация
0 < r ≤ 0,2	Очень слабая корреляция
0,2 < r ≤ 0,5	Слабая корреляция
0,5 < r ≤ 0,7	Средняя корреляция
0,7 < r ≤ 0,9	Сильная корреляция
0,9 < r ≤ 1	Очень сильная корреляция

### ВБП как суррогатный критерий в исследованиях у больных меланомой

Последние исследования 3 фазы показали улучшение ОВ у больных метастатической меланомой кожи. Целью мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований 3 фазы, проведенного К.Flaherty с соавторами, была оценка ВБП как суррогатного критерия эффективности, связанного с ОВ.

Данные 12 рандомизированных исследований с участием 4.416 пациентов с метастатической меланомой кожи были систематизированы в мета-анализе. Исследователи изучили корреляцию ВБП с ОВ; только сильная степень корреляции рассматривались как значимая.

Коэффициент корреляции Пирсона был от 0,71 до 0,81 в зависимости от рандомизации, размера выборки, то есть в исследованиях была выявлена сильная взаим-

освязь ВБП и ОВ. Перекрестное включение больных, прогрессирующих в группе контроля, в группу изучаемого препарата (кроссовер) влияло на коэффициент корреляции. Так, для 9 исследований, в которых не было кроссовера, коэффициент корреляции составил 0,96. В двух других исследованиях, в которых менее чем 50% больных подверглись кроссоверу, коэффициент снижался до 0,93. При оценке отдаленных результатов в группе больных, подвергшихся кроссоверу в 50 и более процентах случаев (исследования с вемурафенибом и дабрафенибом), наблюдалось снижение коэффициента корреляции до 0,55.

Авторы делают вывод, что ВБП была надежным суррогатным маркером эффективности препаратов в исследованиях у больных метастатической меланомой кожи. В исследованиях с перекрестным дизайном коэффициент корреляции уменьшается. ВБП связана с ОВ и должна рассматриваться в качестве одной из конечных точек в будущих протоколах.

*Источник: Keith T Flaherty et al. The Lancet Oncology, Early Online Publication, 31 January 2014, doi:10.1016/S1470-2045(14)70007-5*

## FDA одобрило комбинацию Траметиниба и Дабрафениба для лечения пациентов с метастатической меланомой и мутациями BRAF V600E/K

В начале 2014 года Агентство по контролю над качеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов (FDA) одобрило комбинацию Траметиниба (ингибитор MEK1 и MEK2) и Дабрафениба (ингибитор b-Raf) для лечения пациентов с метастатической меланомой и мутациями BRAF V600E/K.

Решение основано на результатах частоты и продолжительности ответов у пациентов, принимавших участие в клиническом исследовании 1/2 фазы. Так, при оценке исследователями частота объективных ответов составила 76% (95% ДИ, 62-87) для комбинации и 54% (95% ДИ, 40-67) - если использовался только дабрафениб. При оценке независимым комитетом частота ответов была несколько ниже, но также впечатляющей - 57% и 46% соответственно. Медиана продолжительности ответа была 10,5 мес. (95% ДИ, 7-15) в случае назначения комбинации и 5,6 мес. (95% ДИ,

5-7) при использовании дабрафениба в монорежиме.

Наиболее частыми нежелательными явлениями в исследовании были лихорадка (71%), озноб (58%), утомляемость (53%), сыпь (45%), тошнота (44%), рвота (40%), диарея (36%), боль в животе (33%), периферические отеки (31%), кашель (29%), головная боль (29%), артралгия (27%). Траметиниб в комбинации с дабрафенибом редко, но может вызывать жизнеугрожающие побочные эффекты, такие как тромбоз, кровоизлияния, кардиомиопатия, возникновение новых опухолей кожи и другие.

На основании предварительного (ускоренного) решения FDA комбинация траметиниба и дабрафениба уже может назначаться больным метастатической меланомой в практике. Окончательное решение будет вынесено FDA после проведения клинического исследования 3 фазы.

*Источник: вебсайт FDA*

Газета Общества онкологов-химиотерапевтов

Адрес редакции:  
123317 Москва,  
Пресненская  
набережная, дом 12  
Москва-Сити, башня  
«Федерация», 27 этаж, офис 13  
email: subscribe@rosoncweb.ru

Издается 1 раз в месяц.  
Выпуск 2.2014 – тираж  
4000 экз. Заказ 3500.

Распространяется  
бесплатно.

При перепечатке материалов  
необходимо получить  
разрешение редакции.