

XVI Российский онкологический конгресс (обзор материалов)

Российский онкологический конгресс является крупнейшим в России онкологическим мультидисциплинарным мероприятием, в котором ежегодно участвуют более 2000 человек. В этом году на конгресс зарегистрировалось 3000 специалистов из разных городов России (79 %), Украины и Беларуси (12 %), других стран (9 %). Большинство участников – онкологи, 15 % – врачи других специальностей, исследователи в области фундаментальной онкологии, медицинские сестры.

Основным организатором Российского онкологического конгресса (РОК) – 2012 выступило ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН (Москва). Конгресс проводится при участии профессиональных общественных организаций: Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO, Россия), Американского общества клинической онкологии (ASCO, США), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO, ЕС), Европейского общества медицинской гинекологии (ESGO, ЕС), а также при участии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (Россия). В сессиях и симпозиумах задействованы ведущие российские и иностранные специалисты из различных учреждений. Общее число лекторов достигло 160, и это без учета выступающих на сателлитных симпозиумах, приуроченных к конгрессу.

Конгресс проходил в Конгресс-центре Центра международной торговли и, как и ранее, длился 3 дня – с 13 по 15 ноября.

Программа РОК была весьма насыщенной: пленарные лекции, научные сессии, совместные симпозиумы, мастер-классы, сателлитные симпозиумы, практические занятия.

Значительный интерес у аудитории вызвала проблема раннего рака молочной железы (РМЖ).

На 12-й Международной конференции по РМЖ в St. Gallen (2011 г.) был принят новый подход к планированию терапии этого заболевания, основанный на распознавании биологических подтипов РМЖ.

Анализ рисунков генной экспрессии позволил идентифицировать несколько фундаментально отличающихся подтипов РМЖ. Поскольку технологически не всегда осуществимо получение информации о генной экспрессии, Gleang (2009) предложил упрощенную гистохимическую классификацию, адаптированную как «полезная альтернатива» генной классификации. Подтипы РМЖ, определяемые по клинко-патоморфологическим критериям, похожи, но тождественны молекулярно-генетическим подтипам, и скорее представляют «подходящее приближение» к биологическому оригиналу.

При этом ясно, что сама клинко-патоморфологическая классификация должна основываться на надежных современных методах определения ее индивидуальных компонентов. Уже опубликованы указания ASCO/CAP по определению рецепторов эстрогенов и прогестерона (Hammond, 2011) и для детекции позитивности HER2 (Wolff, 2007).

Для практического клинического планирования Панель экспертов (St. Gallen, 2011 г.) поддерживает применение методологии определения HER2-позитивности, рекомендованной FDA (США) и основанной на приемлемых критериях оценки HER2-статуса в основных клинических испытаниях адъювантной антиHER2-терапии. Дальнейшие уточнения указаний ASCO/CAP по определению рецепторов стероидных гормонов (ER/PgR) и экспрессии HER2 опубликованы в 2011 г. в Journal Clinical Oncology (Hammond, 2011).

Индекс клеточной пролиферации Ki-67 представляет более существенный интерес с точки зрения его стандартизации и воспроизводимости, но пока указания по точному определению этого маркера находятся все еще в фазе уточнения. В пределах предложенной классификации индекс Ki-67 особенно важен в разделении люминального А и люминального В (HER2-негативного) подтипов. Если надежная и достоверная оценка индекса Ki-67 недоступна, в качестве альтернативы оценки пролиферации может быть использована оценка гистологической степени злокачественности.

Панель экспертов поддержала клинко-морфологическое определение рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2, Ki-67 как важнейших признаков для определения подтипов РМЖ, но не поддержала включение тестов на цитокератины 5/6 или EGFR/HER1 для установления базальноподобных опухолей.

Одобрены клинко-морфологические критерии рассматриваются как подходящая, хотя и временная альтернатива «формальному» субтипированию. Панель пока не настаивает на мультигенной оценке при определении опухолевого подтипа, хотя она приемле-

ма в некоторых ситуациях. Подчеркивается, что клинико-морфологические маркеры, описанные выше, обычно достаточны для практических рекомендаций и планирования лечения РМЖ.

Подтверждено, что определение иммуногистохимических (ИГХ) подтипов РМЖ эффективно в индивидуальном прогнозировании заболевания (таблица).

Наиболее благоприятный прогноз и высокие показатели выживаемости оказались при люминальном А подтипе РМЖ и чуть хуже при люминальном В (HER2-отрицательном). Агрессивное течение заболевания с быстрым развитием висцеральных метастазов и поражением головного мозга наблюдалось при HER2-сверхэкспрессирующем и ТН РМЖ.

В настоящее время отсутствуют данные крупных клинических испытаний III фазы о роли подтипов как пред-

сказывающего инструмента пользы химиотерапии (ХТ). Оценки генной экспрессии (gene expression arrays) воспроизводимы и могут быть выражены количественно, но их стоимость ограничивает широкое применение. Получение результатов, близких к оценке генной экспрессии, в настоящее время возможно при использовании фиксированного в парафине материала опухоли с последующим ИГХ окрашиванием.

В случаях T1N0M0 и T2N0M0 стадии заболевания больные люминальными подтипами имеют хороший прогноз. Десятилетняя общая выживаемость больных люминальным А подтипом достигает 98 %. Отличия между группами люминального А, люминального В вариантов и остальными подтипами являются статистически достоверными ($p < 0,05$). Отличия между 2 группами люминального В подтипа недостоверны ($p = 0,55$).

«Суррогатное» (ИГХ) определение подтипов РМЖ (St. Gallen, 2011 г.) (Goldhirsch et al., 2011)

Биологический подтип (РМЖ)	Клинико-патоморфологическое определение (ИГХ)	Примечание
Люминальный А*	Люминальный А: ER и/или PgR-положительный (согласно рекомендациям ASCO/CAP (2010)). HER2-негативный (ASCO/CAP) Ki-67 — низкий (< 14 %)	Местный и локальный контроль качества окрашивания на Ki-67 является важным
Люминальный В**	Люминальный В (HER2-негативный): ER- и/или PgR-позитивный, HER2-негативный. Ki-67 — высокий (> 14 %)	Гены, показывающие высокую пролиферацию, являются маркерами плохого прогноза при генном профилировании (multiple genetic assays) (Wigapati, 2008). Если нет возможности определить Ki-67, некоторые альтернативные оценки опухолевой пролиферации, такие как степень злокачественности, могут быть использованы для отличия люминального А от люминального В (HER2-негативного) варианта
	Люминальный В (HER2-позитивный): ER и/или PgR-позитивный, любой Ki-67, HER2 — сверхэкспрессирован или амплифицирован	Как эндокринотерапия, так и антиHER2-терапия могут быть показаны
Еrb-B2-сверхэкспрессирующий	«HER2-позитивный (нелюминальный)»: HER2 — сверхэкспрессирован или амплифицирован. ER и PgR отсутствуют	
Базальноподобный рак	Трижды негативный (ТН) (дуктальный): ER и PgR отсутствуют. HER2-негативный	Приблизительно 80 % частичного совпадения между ТН и базальным подтипами РМЖ. Но ТН также включает некоторые особые гистологические типы — такие как медуллярная карцинома и железисто-кистозная карцинома с низким риском отдаленных метастазов. Окрашивание на базальные кератины все же считается недостаточно воспроизводимым для широкого использования

* Этот показатель значения Ki-67 получен при сравнении его с данными генного анализа пролиферации как прогностического фактора (Cheang, 2009). Оптимальные разделительные срезы индекса метки Ki-67 для предсказания эффективности эндокринотерапии или цитотоксической терапии могут варьировать.

** Некоторые случаи как сверхэкспрессируют, так и не экспрессируют HER2-гены.

В группе ТН и HER2-сверхэкспрессирующего РМЖ показатели выживаемости даже при самых ранних стадиях заболевания значительно хуже и не превышают 55 % при 10-летнем периоде наблюдения.

На сегодняшний день данные долгосрочного наблюдения за больными, подвергнутыми органосохраняющему лечению после неoadъювантной терапии, ограничены, но имеющиеся результаты весьма обнадеживают. Большинство пациенток, у которых удается избежать мастэктомии при помощи неoadъювантной гормональной терапии, женщины пожилого возраста. Однако исследования показывают, что при предоставлении выбора больные старшей возрастной категории выбирают мастэктомию не чаще, чем более молодые пациентки. Неoadъювантная эндокринотерапия также является превосходным вариантом в качестве первого этапа лечения для пожилых больных с ER-положительными опухолями в случае невозможности выполнения хирургического вмешательства из-за выраженной сопутствующей патологии. Для такой категории больных уменьшение размеров первичной опухоли может сделать возможной резекцию под местной анестезией, а для избранных больных с короткой ожидаемой продолжительностью жизни — обеспечить контроль над заболеванием.

В течение многих лет первичное системное (неoadъювантное) лечение предлагалось больным местнораспространенным РМЖ с целью сделать болезнь операбельной. ХТ являлась основным вариантом в этом подходе, однако в течение последнего времени неoadъювантная эндокринотерапия стала развиваться в качестве привлекательной альтернативы для лечения постменопаузальных больных с крупными ER-положительными опухолями. В ряде рандомизированных исследований (P024, IMPACT, PROACT) проводилось прямое сравнение эффективности тамоксифена и различных ингибиторов ароматазы. Важным критерием оценки во всех исследованиях служила частота, с которой удавалось выполнять органосохраняющие операции. Предоперационная ХТ может оказаться менее эффективной у постменопаузальных больных при наличии ER и/или PgR. По крайней мере, это утверждение справедливо для доксорубицин- или таксаносодержащих схем. Частота полных патоморфологических регрессов (pCR) после проведения неoadъювантной ХТ значительно выше среди больных с ER-негативными, PgR-негативными опухолями, нежели среди больных с опухолями, характеризующимися экспрессией (даже очень низкой) рецепторов стероидных гормонов. В исследовании ECTOI полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) после неoadъювантной ХТ наблюдался у 42 % больных с ER-негативными опухолями по сравнению с 12 % в группе ER-положительных больных (Gianni et al., 2010). В исследовании NSABP B-27 у больных с ER-негативными опухолями значительно чаще наблюдался pCR, нежели у больных

с ER-положительными опухолями, как при лечении по схеме AC, так и при последовательном добавлении доцетаксела.

Сейчас уже нельзя считать РМЖ единообразным заболеванием.

Экспертная группа 12-й конференции (St. Gallen, 2011 г.) считает, что выбор неoadъювантной системной терапии должен основываться на таких же базисных критериях, что и выбор послеоперационного (адъювантного) лечения. Эксперты поддерживают «внедрение» антиHER2 препаратов в неoadъювантную терапию больных с HER2-положительным заболеванием, но не поддерживают двойную антиHER2-таргетную терапию в настоящее время. Панель не поддерживает назначение цитотоксической неoadъювантной терапии при опухолях с низкой пролиферацией клеток или при высокоэндокриночувствительных опухолях.

Эксперты St. Gallen почти единогласно поддержали применение эндокринотерапии у постменопаузальных женщин с высокоэндокриночувствительным заболеванием (люминальный А, люминальный В варианты). Такое лечение должно продолжаться до максимального ответа или как минимум 4–8 мес.

Руководитель крупных клинических исследований по РМЖ проф. Francisco Esteva из онкологического института MD Anderson (Хьюстон, США) представил последние результаты таргетной терапии РМЖ.

На совместном симпозиуме ESGO-RUSSCO «Рак и фертильность» известные российские и зарубежные ученые (проф. Vesna Kesic (Serbia), проф. А.Ф. Урманчеева (Санкт-Петербург), проф. Dominik Denschlag (Германия), д.м.н. А.А. Пароконная (Москва), проф. Fedro Peccatori (Италия)) рассказали о важности проблемы, о существующих подходах, направленных на сохранение фертильности, о соотношении гинекологический рак — РМЖ — беременность.

РМЖ занимает 2-е место по частоте после рака шейки матки среди всех злокачественных новообразований, диагностированных во время беременности. Средний возраст пациенток составляет 33 года. В 82 % случаев больные самостоятельно выявляют опухоль в первом триместре. Ультразвуковое исследование является наиболее рекомендуемым вариантом для диагностики опухолевого поражения молочной железы. Компьютерная томография исключается из перечня допустимых диагностических мероприятий во время беременности. Цитологическое и гистологическое исследования являются самыми достоверными и информативными методами. Лучшей методикой является core-биопсия.

Существует несколько вариантов лечения подобных больных:

1) определяется матерью и ее семьей, приоритетом служит защита и здоровье плода (любое лечение откладывается до момента родов);

2) направлен на спасение матери (беременность прерывается и лечение проводится в полном объеме);

3) наиболее распространенный в мире (лечение проводится, не прерывая беременности, включая оперативные вмешательства и лекарственную терапию, начиная со II триместра беременности). При постановке диагноза в III триместре возможны ранние преждевременные роды, начиная с 34-й недели. Наилучшие показатели выживаемости сопровождались либо ранним сроком прерывания беременности (до 12 нед), либо завершением беременности в срок. Стоит признать, что в России проблеме уделяется недостаточное внимание.

Под руководством проф. Н.Ф. Орёл, старших медицинских сестер ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН Л.К. Цветковой и Н.Н. Гедро состоялась сестринская

сессия, на которой были обсуждены чрезвычайно важные вопросы:

- непрерывное обучение среднего медицинского персонала;
- обучение родственников принципам ухода за онкологическими больными;
- способы снятия стрессовых ситуаций, создание покоя и взаимоподдержки в семье;
- ознакомление пациентов и их родственников с необходимыми юридическими вопросами;
- связь с представителями религиозных структур.

Всегообщее ободрение вызвала актовая лекция, прочитанная проф. С.А. Тюляндиным и посвященная памяти академика Н.Н. Блохина. В ней было рассказано об успехах современной лекарственной терапии и определены задачи развития этого эффективного вида лечения.

В.П. Летягин

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва