ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НА РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ ПРИ РМЖ С. 3

ГИПОФРАКЦИО-НИРОВАНИЕ НАСТУПАЕТ С. 9

АДЬЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕЛАНОМЕ В ЛИМФОУЗЛЫ С. 11

НОВЫЙ ВИД ИССЛЕДОВАНИЯ — BASKET TRIAL С. 11

ПРОДОЛЖИТЕЛЬ-НОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ мПКР УВЕЛИЧИВАЕТСЯ С. 13

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ * RUSSCO *

RUSSCO

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Официальная газета общества | Выпуск 9 • 2015

В РОССИИ СОСТОИТСЯ ПЕРВЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ САММИТ БРИКС-ЕВРАЗИЯ

19-20 октября 2015 года в России впервые состоится Онкологический саммит БРИКС-Евразия (BRICS-Eurasia Cancer Summit 2015). В саммите примут участие 3 крупнейших профессиональных общественных организации - Российское общество клинической онкологии (RUSSCO), Китайское общество клинической онкологии (CSCO) и Бразильское общество клинической онкологии (BSCO), а также ведущие онкологи России, Казахстана, Украины, Белоруссии, Китая и Бразилии.

Главной задачей первого саммита станет обсуждение взаимодействия профессионального сообщества стран БРИКС и Евразии, инициация совместных проектов, направленных на повышение доступности последних инноваций в онкологии в условиях ограниченного обеспечения. Страны БРИКС и Евразии имеют различные системы организации онкологической помощи и финансирования здравоохранения. Участники саммита смогут поделиться положительным опытом реализации различных проектов по улучшению оказания помощи онкологическим пациентам в их стране, равно как продемонстрировать недостатки системы. Завершится саммит подписанием меморандума о сотрудничестве и пресс-конференцией с представителями средств массовой информации.

БРИКС-ЕВРАЗИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ САММИТ 2015

НА САЙТЕ ОБЩЕСТВА ПОЯВИЛИСЬ WEB-RUSSCO ОНЛАЙН КАЛЬКУЛЯТОРЫ

Экспертная группа Российского общества клинической онкологии по поддерживающей терапии разработала онлайн калькуляторы по созданию алгоритма лечения анемии у онкологических больных, алгоритма назначения Г-КСФ для профилактики фебрильной нейтропении и алгоритма назначения остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами в кости. Онлайн калькуляторы в медицине используются давно, но в русскоязычном интернете - это один из первых опытов.

Калькуляторы находятся в разделе Практических рекомендаций на сайте RosOncoWeb в свободном доступе. Инструмент основан на рекомендациях по поддерживающей терапии RUSSCO. Используя алгоритмы, любой онколог может в течение 10-15 минут оценить риск развития осложнения и необходимость назначения поддерживающей терапии. В ближайшее время группа завершит создание онлайн калькуляторов для оценки тошноты и рвоты.

ДОКЛАД АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ РАКА: ПРОГРЕСС В ОНКОЛОГИИ. ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ЗНАЧИМО ВЛИЯЕТ НА 5-ЛЕТНЮЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Американская ассоциация по изучению рака (AACR) – профессиональное сообщество, объединяющее специалистов, занимающихся фундаментальной онкологией и трансляционными исследованиями во всем мире. Ассоциация была создана в 1907 году и является крупнейшей организацией в онкологии, занимая второе место после ASCO. 20% всех цитируемых в онкологии публикаций приходятся на журналы AACR, а в комитеты входят Нобелевские лауреаты.

Ежегодно AACR анализирует значимость достижений в онкологической науке и их влияние на главные показатели - продолжительность и качество жизни пациентов.

16 сентября 2015 года AACR выпустила очередной отчет, главными выводами которого стали:

- с внедрением новых технологий 5-летняя выживаемость онкологических больных в США значительно улучшилась - с 49% в 1970 г. до 68% в 2010 г.
- только за 1 год FDA одобрила 9 новых молекул для лечения рака и 6 новых показаний для уже зарегистрированных препаратов
- в течение года была одобрена 1 вакцина и 1 тест для скрининга
- наблюдается прогресс в иммуно-онкологии: 4 из 9 новых препаратов относятся к иммунотерапии
- развитие молекулярной онкология приводит к созданию персонализированной таргетной терапии, воздействующей на молекулярно-генетические изменения в клетке

Несмотря на достижения в лечения рака, остаются сложные вопросы:

- число погибших от рака пациентов в США составит 589.000 в 2015 году
- рак остается главной причиной смерти у детей
- предполагаемое число заболевших раком в США увеличится с 1,7 млн. человек в 2015 году до 2,4 млн. человек в 2035 году
- бюджет медицинских расходов, связанных с онкологией, увеличится со 125 миллиардов долларов США в 2010 году до 156 миллиардов долларов США в 2020 году

Согласно отчету, 85% американцев считают, что наблюдается прогресс в лечении рака. У 88% - есть родственник или знакомый, больной или выздоровевший от рака. Большинство (81%) жителей одобряет использование денег налогоплательщиков на исследования в области онкологии в США.

Интересно, что 5 из 6 американцев будут голосовать только за президента, который планирует поддерживать борьбу с раком, путем увеличения затрат на онкологию в федеральном бюджете.

Источник: *вебсайт aacr.org*

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НА РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ EORTC И MA.20

Тюляндин Сергей Алексеевич
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

За последние годы отмечается неуклонное снижение частоты локальных рецидивов в оперированной молочной железе, на грудной стенке и региональных лимфоузлах у больных операбельным раком молочной железы. Этому способствует возрастающие диагностические способности по ранней постановке диагноза, выработанные стандарты выполнения операций и послеоперационной лучевой терапии, способность современных морфологических исследований определить стадию, биологические свойства и прогноз заболевания. Однако важнейшим считается назначения практически всем больным системной адъювантной терапии (химио- и/или гормонотерапии), которая достоверно снижает риск развития отдаленных и локальных рецидивов. Возросшие возможности системной терапии трансформировали хирургические подходы к выполнению операции: возрастает частота выполнения резекций вместо мастэктомии и отказ от выполнения подмышечных лимфодиссекций у больных с отсутствием клинически определяемых подмышечных лимфоузлов.

Остается неясным вопрос, какой объем лучевой терапии необходим больным с операбельным раком молочной железы, которые получают адъювантную системную терапию? Два исследования, посвященные этому вопросу были опубликованы в июльском номере The New England Journal of Medicine.

Первое исследование – долгожданное исследование EORTC, посвященное роли лучевой терапии на парастернальные лимфоузлы у больных раком молочной железы центральной и медиальной локализации [2]. В исследование включались больные I-III стадий после выполнения хирургического лечения (мастэктомии или резекции с подмышечной лимфаденоэктомией) центральной и медиальной локализации независимо от наличия метастазов в подмышечных лимфоузлах и латеральной локализации только при обнаружении метастазов в подмышечные лимфоузлы. Все больные получали лучевую терапию на оставшуюся молочную железу в случае ее резекции или послеоперационный рубец в случае мастэктомии. Больные, которые были рандомизированы в экспериментальную группу дополнительно получали лучевую терапию на регионарные лимфоузлы (надключичные, медиастинальные) в разовой дозе 2 Гр и суммарной 50 Гр. Больные в зависимости от стадии заболевания могли получать системную адъювантную терапию. Основным критерием эффективности была общая выживаемость. Вторичными критериями были безрецидивная выживаемость, выживаемость без отдаленных метастазов и число умерших от рака молочной железы.

За период 1996-2004 гг. в исследование было включено 4004 больных, из которых у 24% была выполнена мастэктомия и у 76% резекция молочной железы, у 60% опухоль была pT1, метастазы в подмышечных лимфоузлах отсутствовали у 44% и еще у 43% были pN1, адъювантная химиотерапия не проводилась у 15%. Облучение подмышечных лимфоузлов проведено у 7,4% в контрольной группе и у 8,3% в группе с дополнительным облучением региональных лимфоузлов.

При медиане наблюдения 11 лет 10-летняя общая выживаемость составила 82,3% в контроле и 80,7% в группе дополнительного облучения региональных лимфоузлов (HR=0,87, p.=0,06). За 10 лет от рака молочной железы умерли 12,5% больных в группе контроля и 14,4% в группе дополнительного облучения (HR=0,82, p= 0,02). Число больных, которые должны получить дополнительную лучевую терапию с тем чтобы сохранить одну жизнь, составило 39.

Частота и локализация прогрессирования заболевания представлена в таблице 1. Показатель 10-летней безрецидивной выживаемости составил 69,1 % в контрольной группе и 72,1% в группе дополнительной лучевой терапии на регионарные лимфоузлы (HR=0,89, p.=0,04). Безрецидивная выживаемость без отдаленных метастазов составила 75% и 78% соответственно (p.=0,02). Из таблицы очевидно, что частота метастазирования в парастернальные лимфоузлы и надключичные лимфоузлы в группе контроля низкая и составляет 0,8% и 2% соответственно. Облучение этих зон уменьшает риск развития метастазов, однако это не сказывается на отдаленных результатах. Наибольшая разница в результатах лечения между контрольной группой и группой дополнительного облучения региональных лимфоузлов отмечена не в частоте развития региональных рецидивов (как ожидалось при планировании исследования), а в частоте развития отдаленных метастазов (4%) и непонятно. Подгрупповой анализ не выявил субпопуляцию больных, у которых проведение дополнительного облучения региональных лимфоузлов достоверно улучшало общую выживаемость.

Таблица 1. *Частота и локализация прогрессирования рака молочной железы и отдаленная токсичность [2].*

Локализация	Контроль	Облучение региональных л/у	Всего
Число больных	2002	2002	4004
Рецидив:			
локальный	107 (5,3%)	112 (5,6%)	219 (5,5%)
региональный:	85 (4,2%)	54 (2,7%)	139 (3,5%)
подмышечные л/у	39 (1,9%)	27 (1,3%)	65 (1,6%)
надключючные л/у	41 (2,0%)	30 (1,5%)	71 (1,8%)
парастернальные л/у	16 (0,8%)	4 (0,2%)	20 (0,5%)
Отдаленные метастазы	392 (19,6%)	319 (15,9%)	711 (17,8%)
Второй рак:			
любой	222 (11,1%)	191 (9,5%)	413 (10,3%)
рак молочной железы	105 (5,2%)	97 (4,8%)	202 (5,0%)
Отдаленная токсичность:			
фиброз легких	1,7%	4,4%	3,0%
кардиосклероз	0,6%	1,2%	1,0%

В группе дополнительного облучения региональных лимфоузлов достоверно чаще наблюдали развитие фиброза легких и признаков кардисклероза. Не отмечено разницы в частоте развития вторых раков, включая ипсилатеральный и контралатеральный рак молочной железы.

На основании полученных результатов авторы делают вывод, что у больных с центральной и медиальной локализацией рака молочной железы облучение парастернальных и надключичных лимфоузлов со стороны поражения снижает частоту развития региональных рецидивов и улучшает показатели 10-летней безрецидивной выживаемости, уменьшает число больных, умерших от рака молочной железы, но не приводит к достоверному улучшения отдаленных результатов.

В исследовании MA20 больные раком молочной железы после выполнения радикальной резекции с подмышечной лимфаденэктомией или биопсией сентинальных лимфоузлов после проведения адъювантной химиотерапии были рандомизированы в группу лучевой терапии оставшейся части молочной железы только (контрольная группа) или в группу облучения молочной железы и региональных лимфоузлов (подмышечные, надключичные и парастернальные) [2]. Основным критерием эффективности была общая выживаемость. Вторичными критериями были безрецидивная выживаемость, выживаемость без локорегионального прогрессирования и выживаемость без отдаленных метастазов.

В исследование было включено 1832 пациентки, у большинства из которых имелась первичная опухоль T1-2 (99%), метастазы в подмышечных лимфоузлах числом от 1 до 3 (85%), наличие рецепторов эстрогенов (75%). Большинство больных получили антрациклин- и таксансодержащую адъювантную химиотерапию (91%) совместно с адъювантной гормонотерапией (80%).

Как и в предыдущем исследовании не отмечено достоверной разницы в показателях 10-летней выживаемости, которые составили 81,8% в контроле и 82,8% в группе облучения региональных лимфоузлов. При подгрупповом анализе обнаружена тенденция лучшей выживаемости в группе облучения региональных лимфоузлов у больных с отрицательными рецепторами эстрогенов: 81,3% и 73,9% (HR=0,69, p=0,05). Показатель 10-летней безрецидивной выживаемости был достоверно лучше в группе дополнительного облучения и составил 95,2% в сравнении с 92,2% в контроле (HR=0,59, p=0,01). Большинство региональных рецидивов заболевания отмечено в подмышечной (63%) и надключичной (27%) областях. Безрецидивная выживаемость без отдаленных метастазов составила 82,4% в контроле и 86,3% в группе дополнительного облучения (HR=0,76, p=0,03). У больных с дополнительным облучением региональных лимфоузлов чаще наблюдали развитие постлучевых пневмонитов и лимфостаза.

Авторы сделали вывод, что у больных раком молочной железы с метастазами в подмышечные лимфоузлы добавление к облучению оставшейся части молочной железы лучевой терапии на региональные лимфоузлы не улучшает общую выживаемость, но снижает частоту прогрессирования (локорегионального и отдаленного).

Таким образом, оба исследования не смогли улучшить общую выживаемость больных за счет облучения региональных лимфоузлов, но достоверно уменьшили частоту местного и отдаленного метастазирования. Возможными причинами этого являются высокая эффективность современной системной адъювантной терапии по предотвращению развития прогрессирования заболевания. Все большая частота выявления ранних форм рака молочной железы уменьшает число больных, которым можно было рекомендовать облучения региональных лимфоузлов. Частота локорегионального прогрессирования без лучевой терапии в настоящее время не превышает 5%.

Какие выводы были сделаны из результатов этих исследований экспертами в области лечения операбельного рака молочной железы? Для этого следует обратиться к рекомендациям Санкт-Галленовского консенсуса, который опубликован в августовском номере Annals of Oncology [3]. Согласно консенсусу, у больных после органосохранной операции следует ограничиться облучением только оставшейся части молочной железы при отсутствии метастазов в подмышечных лимфоузлах. При обнаружении метастазов в подмышечных лимфоузлах эксперты рекомендуют облучение подмышечной и надключичной областей, но лишь единицы считают необходимым включение в зону облучения парастернальной области независимо от локализации первичной опухоли. После мастэктомии адъювантная лучевая терапия показана при T3 и наличии мета-

Продолжение на стр. 5

Начало на стр. 3

стазов в подмышечных лимфоузлах числом более 3. При числе метастазов от 1 до 3 лучевая терапия показана в случае наличия дополнительных неблагополучных прогностических факторов, к числу которых относится наличие в опухоли лимфоваскулярной инвазии, высокой степени злокачественности, прорастания опухолью капсулы лимфоузла с распространением на клетчатку. Лучевая терапия после мастэктомии проводится с включением грудной клетки и региональных лимфоузлов. При этом вновь большинство экспертов не рекомендуют включать зону облучения парастернальные лимфоузлы.

Литература

1. Portmans P.M., Colette S., Kirkove C. et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. N. Engl. J. Med. 2015, 373:317-27.

2. Whelan T.J., Olivotto I.A., Parulekar W.R. et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N. Engl. J. Med. 2015, 373:307-16.

3. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. Ann. Oncol. 2015, 26:1533-1546.

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СКРИНИНГУ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН СРЕДНЕГО РИСКА

Скрининг рака шейки матки является эффективно стратегией по ранней диагностике предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки, лечение которых приводит к существенному снижению смертности от этого заболевания. В основе скрининга лежит цитологическое исследование соскоба клеток шейки матки, позволяющее уже на самых ранних стадиях обнаружить цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN)-предопухолевое заболевание, лечение которого предотвращает развитие рака шейки матки. Основной причиной появления CIN, а затем и рака шейки матки является наличие инфекции вирусом папилломы человека. Поэтому для диагностики и скрининга рака шейки матки стали использовать определение наличие вируса папилломы человека в крови методом полимеразной цепной реакции. Американское общество врачей (American College of Physicians) совместно с Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Американским обществом акушеров и гинекологов опубликовало совместные рекомендации по скринингу рака шейки матки у женщин среднего риска. К группе среднего риска отнесены женщины с отсутствием:

1. в анамнезе предопухолевых состояний шейки матки (CIN 2 и более) или рака шейки матки;
2. иммунодифицита, в том числе обусловленного ВИЧ;
3. воздействия диэтилстилбестрола в утробе матери.

Данные рекомендации определяют оптимальное время начало скрининга, тесты для его выполнения и временные интервалы для скрининговых процедур:

1. Не следует проводить скрининг рака шейк матки женщинам среднего риска моложе 21 года;
2. Скрининг женщинам среднего риска следует начинать с 21 года и проводить каждые 3 года с использованием цитологического теста без выполнения теста на наличие инфекции вирусом папилломы человека (HPV);
3. Не следует выполнять цитологическое исследование чаще чем 1 раз в три года женщинам со средним риском;
4. Возможно использование комбинации цитологического теста и теста на HPV один раз в 5 лет женщинам со средним риском начиная с 30 лет, если она не желает проходить скрининг 1 раз в 3 года;
5. Не следует выполнять тест на HPV женщинам моложе 30 лет;
6. Следует прекратить скрининг рака шейк матки женщинам со средним риском, достигшим возраста 65 лет, при условии, что они имели три последовательных негативных цитологических теста или два последовательных негативных тестов на цитологию и HPVв течение последних 10 лет;
7. Не следует проводить скрининг женщинам среднего риска любого возраста, у которых выполнено гистерэктомия с удалением шейки матки.

Данные рекомендации позволят уменьшить частоту скрининговых процедур без уменьшения риска возникновения инвазивного рака шейки матки. Этирекомендации более комфортны и просты для исполнения женщинам, для многих из которых прохождение скрининга является стрессовым событием. И без сомнения, что это уменьшит финансовые затраты и трудозатраты на проведения скрининга рака шейки матки – самого эффективного из всех существующих скрининговых методик, позволяющей существенно сократить смертность от рака шейки матки. Эта информация важна и для России, где до сих пор не существует (или мне не удалось найти) четких рекомендаций на государственном уровне по проведению скрининга рака шейки матки. В различных публикациях частота выполнения скрининга варьирует от ежегодного осмотра с цитологическим исследованием до 1 раза в 5 лет. Нет четкости в определение возраста начала скрининга, в большинстве отечественных публикациях рекомендуется проведение скрининга в возрасте 25-70 лет. Нет разделения на группы риска, показания к выполнению теста на наличие вируса папилломы человека. Поэтому учет уже существующих, научно обоснованных рекомендаций, для выработки подобных российских поможет сформулировать национальные рекомендации по скринингу рака шейки матки, эффективные с медицинской и экономической точек зрения.

Литература

Sawaya G.F., Kulasingam S., Denberg T. etak. Cervical cancer screening in average-risk women. Ann. Intern. Med. 2015 (early release online April 30, 2015).

ОПТИМАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ВВЕДЕНИЯ ПАКЛИТАКСЕЛА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Как-то незаметно стихли дискуссионные беседы касательно первой линии химиотерапии больных метастатическим раком молочной железы. Общепринятым является назначение антрациклин-содержащих комбинаций или таксанов у больных с впервые выявленным метастатическим раком. Однако по мере улучшения диагностики растет число больных с ранними раками, которым проводится предоперационная и адъювантная химиотерапия с включением антрациклинов и таксанов. У этой группы больных выбор химиотерапии первой линии представляется нетривиальной задачей. Усложняют ситуацию появившиеся новые противоопухолевые препараты, которые оспаривают пальму первенства у таксанов. К ним относится препарат иксабепилон и наб-паклитаксел. Иксабепилон полусинтетический аналог эпотилона В, который связывается с тубулином, полимеризуя его. При этом полимеризующая способность иксабепилона в эксперименте во много раз превосходит таковую паклитаксела. Иксабепилон в комбинации с капецитабином продемонстрировал преимущество перед капецитабином только при лечении больных метастатическим раком молочной железы ранее получавших антрациклины и таксаны [1]. Наб-паклитаксел в отличие от обычного паклитаксела использует в качестве растворителя не токсичный и аллергенный кремафор, а альбумин-связанные микрочастицы. Эта лекарственная форма паклитаксела не требует премедикации и вводится в течение одного часа. В рандомизированном исследовании было показано что наб-паклитаксел в дозе 260 мг/м^2 каждые 3 недели эффективнее паклитаксела в дозе 175 мг/м^2 каждые 3 недели при лечении больных метастатическим раком молочной железы [2]. Было показано, что еженедельное введение наб-паклитаксела обладает эффективностью в случае резистентности к таксанам.

Все это послужило основанием для проведения рандомизированного исследования в котором больные метастатическим раком молочной железы в качестве первой линии химиотерапии получали либо паклитаксел 90 мг/м^2, либо наб-паклитаксел 150 мг/м^2, либо иксабепилон 16 мг/м^2, все препараты вводили в/в еженедельно 1,8,15 дни с повторением курса на 28 день [3]. Поскольку исследование было инициировано в 2008 году все больные получали бевацизумаб в дозе 10 мг/кг 1 и 15 дни курса. Лечение проводили до признаков прогрессирования или непереносимой токсичности. Разрешалось включать в исследование больных, которые получили таксаны в качестве нео- или адъювантной терапии при условиичто прогрессирование было зарегистрирована спустя 12 месяцев и более после последней дозы таксанов. Критерием эффективности была медиана времени до прогрессирования.

В исследование было включено799 больных, из которых у 44% в анамнезе была адъювантная химиотерапия таксанами. Наличие рецепторов стероидных гормонов было подтверждено у 72% пациенток, у 25% имелся тройной негативный рак и у 3% зарегистрирована амплификация HER-2. В таблице 1 представлены сведения об эффективности и токсичности изученных препаратов, а также результаты применения наб-паклитаксела в трехнедельном режиме по данным рандомизированного исследования [2].

Еженедельное введение паклитаксела продемонстрировало достоверную большую эффективность по сравнению с иксабепилоном (набор в эту группу был прекращен досрочно после проведения промежуточного анализа) и тенденцию к лучшим результатам в сравнении наб-паклитакселом. При этом отмечено достоверно меньшая гематологическая токсичность по сравнению с наб-паклитакселом и меньшая частота серьезных сенсорных нейропатий по сравнению с иксабепилоном. Таким образом, данное исследование убедительно показало, что еженедельное введение паклитаксела является оптимальной первой линий химиотерапии у больных метастатическим раком молочной железы. Иксабепилон проиграл как по эффективности, так и токсичности и может быть рекомендован только при прогрессировании после таксанов отдельно или в сочетании с капецитабином. Похоже, что для еженедельного введения наб-паклитаксела была выбрана слишком высокая и непереносимая доза.

Для сравнения в таблице представлены результаты лечения наб-паклитакселом в дозе 260 мг/м^2 каждые 3 недели. Именно эта доза и режим введения наб-паклитаксела продемонстрировали лучшие результаты по сравнению с трехнедельным введением паклитаксела в дозе 175 мг/м^2. Для больных, которые получали наб-паклитаксел в первой линии (это 97 из 229 пациенток) частота объективного эффекта составила 42% и медиана времени до прогрессирования 5,5 мес. Авторы не приводят медиану продолжительности жизни для больных, получавших первую линию. Для всех 229 больных, получавших наб-паклитаксел в первой и второй линии, этот показатель

Таблица 1. *Эффективность и токсичность изученных препаратов [2,3].*

	Паклитаксел еженедельно	Наб-паклитаксел еженедельно	Иксабепилон	Наб-паклитаксел трехнедельно
Число больных	283	271	245	97
Эффективность				
Объективный эффект	38%	34%	27%	42%
Медиана PFS	11,0 мес.	9,3 мес.	7,4 мес.	5,5 мес.
Медиана OS	27,4 мес.	23,5	23,6	15,0 мес.
Токсичность				
Любая 3-4 ст.	60%	84%	61%	---
Нейтропения 3-4 ст.	18%	51%	7%	30%
Сенсорная нейропатия 3-4 ст.	17%	25%	22%	10%

Продолжение на стр. 7

Начало на стр. 5

составил 15 месяцев. Трехнедельный режим обладает меньшей нейротоксичностью, но демонстрирует большую гематологическую токсичность. Понимая, что такое непрямое сравнение трехнедельного наб-паклитаксела и еженедельного введения паклитаксела не совсем корректно, нет никаких предпосылок утверждать, что еженедельный паклитаксел проигрывает трехнедельному наб-паклитакселу. Еще одним фактором в пользу выбора еженедельного паклитаксела является высокая стоимость наб-паклитаксела.

Еще более важным представляется переход на еженедельное введение паклитаксела при проведении адъювантной химиотерапии больным раком молочной железы. Об этом свидетельствуют результаты рандомизированного исследования E1199. В это исследование были включены 4594 больных II-III стадиями рака молочной железы, которые получали 4 курса АС и затем 4 курса лечения таксанами [4]. При этом происходила рандомизация больных на получающих паклитаксел и доцетаксел, которые вводили либо еженедельно либо один раз в три недели. При медиане наблюдения 12 лет не отмечено разницы в отдаленных результатах между больными, получавшей паклитаксел или доцетаксел. При этом было показано, что только еженедельное введение паклитаксела и трехнедельное введения доцетаксела увеличивают безрецидивную и общую выживаемость больных. Еженедельное введение паклитаксела было единственным режимом, улучшившим отдаленные результаты у больных тройным негативным фенотипом. Принимая во внимание меньшую токсичность и равную противоопухолевую эффективность еженедельного введения паклитаксела по сравнению с трехнедельным введением доцетаксела, данный режим введения является предпочтительным при проведении адъювантной химиотерапии больным раком молочной железы.

В российской действительности паклитаксел вводится в дозе 175 мг/м^2 в/в капельно в течение 3 часов с предварительной премедикацией каждые 3 недели. Очевидно, что еженедельное введение в дозе 60-80 мг/м^2 в/в в течение часа обладает большей противоопухолевой активностью, хорошо переносится, не нуждается в премедикации (если при проведении первого введения не отмечено реакции гиперчувствительности). Низкая популярность еженедельного введения объясняется увеличением трудозатрат персонала, возможностью проводить данное лечение только в дневных стационарах, неудобным режимом для пациентов, которые живут вдали от места лечения. Переход на еженедельное введение паклитаксела является еще одним резервом для улучшения результатов лечения больных раком молочной железы.

Таблица 2. *Результаты различных режимов введения таксанов при проведении адъювантной химиотерапии.*

Режим	Число больных	10-летняя	
		безрецидивная выживаемость	общая выживаемость
АС х 4 паклитаксел х 4 х 3 нед.	1250	66,5%	75,3%
АС х 4 паклитаксел х 12 нед.	1231	70,7%	77,7%
АС х4 доцетаксел х 4 х 3 нед.	1234	71,9%	78,5%
АС х4 доцетаксел х 12 нед.	1233	67,1%	75,9%

Литература

1. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O. et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabineversus capecitabine in patients with metastaticbreast cancer previously treated with an anthracyclineand a taxane. J.Clin.Oncol. 2010, 28:3256-3263.

2. Gradishar W.J., Tjulandin S., Davidson N. et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxelcompared with polyethylated castor oil-based paclitaxelin women with breast cancer. J.Clin.Oncol. 2005, 23:7794-7803.

3. RugoH.S., Barry W.T., Moreno-Aspitia A. et al.Randomized phase III trial of paclitaxel once per weekcompared with nanoparticle albumin-boundnab-paclitaxel once per week or ixabepilone withbevacizumab as first-line chemotherapy for locallyrecurrent or metastatic breast cancer:CALGB40502/NCCTG N063H (Alliance). J.Clin.Oncol. 2015, 33:2361-2369.

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CROSS

Прогресс в лечение рака пищевода связывают с развитием и внедрением мулитидисциплинарного подхода. Тримодальный метод лечения подразумевает использование на первом этапе химиолучевой терапии с последующим выполнением оперативного лечения. Несколько проведенных рандомизированных исследований показало улучшение локорегионального контроля и отдаленных результатов лечения при использовании трехмодального подхода по сравнению с хирургическим лечением только. Еще одним подтверждением перспективности данной методики являются результаты рандомизированного исследования CROSS [1].

В это исследование включались больные с морфологическим диагнозом плоскоклеточный рак или аденокарцинома пищевода или гастроэзофагального перехода в стадии T1N1M0 или T2-3N0-1M0 в общем удовлетворительном состоянии (статус ECOG 0-1). Больные были рандомизированы в группу немедленного оперативного вмешательства или проведения химиолучевой терапии с последующей операцией. Химиолучевая терапия включала назначение карбоплатина AUCx2 еженедельно 5 недель и паклитаксел в дозе 50 мг/м2 в дни проведения лучевой терапии (всего 23 введения) и лучевую терапию в дозе 1,8 Гр 5 дней в неделю 23 фракции до суммарной дозы 41.4 Гр. Основным критерием эффективности была общая продолжительность жизни.

В период с 2004-2008 гг. 366 больных были включены в исследование: 178 - в группу тримодальной терапии и 188 – в группу хирургии только. Из 171 больных, получивших терапию, 162 (95%) пациента получили запланированный объем. Средний возраст больных был 60 лет, аденокарцинома составила 75%, у около 80% опухоль располагалась в дистальном отделе пищевода или гастроэзофагальном переходе, примерно у 80% опухоль была cT1 и у более чем 80% клинически определялись увеличенные лимфоузлы (cN1). R0 резекции были выполнены у 161 (90%) больного в группе тримодального подхода и у 162 (78%) в группе оперативного лечения только.

При среднем сроке наблюдения 84 мес. результаты убедительно свидетельствуют о преимуществе тримодального подхода по сравнению с оперативным лечением только (таблица 1). Медиана продолжительности жизни для больных, получивших тримодальную терапию и операцию только, составила 48,6 и 24 мес. соответственно (HR=0,68 p=0,003). Лучшие результаты получены у больных с плоскоклеточным раком пищевода по сравнению с аденокарциномой. Проведение предоперационной химиолучевой терапии улучшило локорегиональный контроль и несколько снизило частоту отдаленных метастазов.

Предоперационная химиолучевая терапия демонстрировала хорошую переносимость лейкопения 3-4 степени отмечена у 6% больных, анорексия у 5%, слабость у 3%.

Таким образом, данное исследование вновь продемонстрировало преимущество предоперационной химиолучевой терапии с последующей операцией перед оперативным лечением только при лечении больных операбельным раком пищевода. Авторы использовали комбинацию карбоплатина и паклитаксела для проведения химиолучевой терапии. Эта комбинация обладает высокой противоопухолевой активностью и хорошей переносимостью, особенно в сочетании с лучевой терапией. Имеет ли этот режим химиотерапии преимущество по сравнению с цисплатином и 5-фторурацилом будет оценено в проводящемся в настоящее время рандомизированном исследовании. Для России, где большинство больных раком пищевода имеют плоскоклеточный рак, проведение предоперационной химиолучевой должно стать стандартным методом лечения. В повседневной практике больные раком пищевода при постановке диагноза часто имеют признаки дисфагии, нарушение питания и потерю веса, статус ECOG 1-2. В рассматриваемом исследование больные со статусом ECOG 2 не включались в исследование, а пропорция больных со статусом ECOG 1 составила 19%. Неизвестно, как будут переносить предложенное химиолучевое лечение больные симптомами заболевания и наличием сопутствующих заболеваний. Результаты исследования CROSS показало, что для больных с аденокарциномой предложенное химиолучевое лечение обладает недостаточной эффективностью и требуется разработка более активных режимов. В качестве резерва повышения эффективности может быть предложено повышение суммарной дозы лучевой терапии. В большинстве исследований по предоперационной химиолучевой терапии использовалась дозы не ниже 45 Гр, в то время как в данном исследовании 41,4 Гр.

Иследование CROSS не решило всех проблем использования химиолучевой терапии и последующего оперативного лечения у больных операбельным раком пищевода, но предложило эффективную и безопасную методику предоперационной химиолучевой терапии, способную существенно улучшить результаты оперативного лечения, особенно у больных плоскоклеточным раком.

Таблица 1. *Результаты исследования CROSS.*

	Тримодальный подход	Хирургический метод	HR P
Число больных	178	188	
Медиана ОВ	48,6 мес.	24,0 мес.	HR=0,68 p=0,003
5-летняя ОВ	47%	33%	
Медиана БРВ	37,7 мес.	16,2 мес.	
Аденокарцинома:			
Медиана ОВ	43,2 мес.	27,1 мес.	HR=0,73 p=0,038
Медиана БРВ	29,9 мес.	17.7 мес.	
Плоскоклеточный рак:			
Медиана ОВ	81,6 мес.	21,1 мес.	HR=0,48 p=0,008
Медиана БРВ	74,7 мес.	11,6 мес.	
Число больных с прогрессированием:	87 (49%)	124 (66%)	HR=0,58 p<0,0001
Локорегиональное прогрессирование	39 (22%)	72 (38%)	
Отдаленные метастазы	70 (39%)	90 (48%)	

Литература

Shapiro J, van Lanschot J, Hulshof M. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for esophageal junction cancer (CROSS): long-term results of a randomized controlled trial. Lancet Oncology, Volume 16, No. 9, p1090–1098, September 2015

2015 ГОД В ЗЕНИТЕ: ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ НАСТУПАЕТ

Деньгина Наталья Владимировна
Ульяновский онкологический диспансер, Ульяновск

Современные технологии лучевой терапии в настоящее время обеспечивают высокую прецизионность облучения опухоли, что позволяет увеличить дозу на очаге, интенсифицировать лечебный курс и, в большинстве случаев, повысить его эффективность без риска роста лучевых осложнений. Однако подводить высокие дозы облучения, применяя традиционные фракционированные режимы, ныне становится слишком большой роскошью. Рост заболеваемости злокачественными опухолями тех локализаций, которые традиционно требуют проведения лучевой терапии на том или ином этапе комбинированного или комплексного лечения, подразумевает удлинение листа ожидания в отделение радиотерапии. Высокие темпы современной жизни, незаинтересованность пациентов в пролонгированном (и экономически более затратном) лучевом лечении заставляют искать альтернативные пути решения проблемы, один из которых – гипофракционирование. Лето 2015 года продемонстрировало несколько примеров активной работы исследователей в этом направлении.

В данном случае подразумевается не радиохирургия или стереотаксическая лучевая терапия опухолей небольшого размера, и не однократные сеансы облучения метастазов в кости. Речь идет о тех ситуациях, когда наиболее часто применялись именно традиционные пролонгированные курсы облучения.

В 2011 году несколько признанных экспертов от ASTRO сформировали научный совет с целью определить основные показания к послеоперационному гипофракционированному облучению молочной железы. В основу анализа для клинических рекомендаций (1) легли результаты четырёх крупнейших проспективных исследований, двух канадских и двух британских, продемонстрировавших схожие показатели локального контроля и примерно одинаковое число поздних осложнений. Согласно рекомендациям экспертов, укороченный гипофракционированный курс лучевой терапии на молочную железу (42,5 Гр за 16 фракций) может быть применен у больных после органосохраняющих операций при выполнении условий: 1) возраст старше 50 лет, 2) стадия pT1-2N0, 3) больные не получали химиотерапию, 4) при планировании колебание дозы в пределах молочной железы ±7%; сердце должно быть полностью исключено из зоны облучения.

И вот август 2015 года преподнес нам новые данные о возможности безопасного применения данного режима. Jagsi и другие члены Консорциума по качеству лучевой терапии Мичигана, США, оценили проспективные данные, касающиеся ранней токсичности при использовании различных вариантов фракционирования дозы (2). Из 2309 пациенток, включенных в анализ, 578 получали гипофракционированные курсы лучевой терапии. Оценка осложнений, произведенная как врачами, так и самими больными на протяжении курса и в течение дальнейшего периода наблюдения (до 210 дней), показала, что помимо несомненного удобства гипофракционирование ассоциировано с меньшим риском развития лучевых дерматитов ≥2 степени (27,4% против 62,6% при традиционном фракционировании, p<0.001) и боли в облучаемой молочной железе (24,2% против 41,1%, p=0.003).

Больные, удовлетворяющие требованиям рекомендаций ASTRO, составляют в настоящее время немалую часть оперированных пациенток, и теперь мы имеем реальную возможность применять более короткий и удобный курс дистанционной лучевой терапии для их лечения. Однако, для всех остальных больных, прошедших через органосохраняющее оперативное лечение, не было достигнуто согласия в отношении гипофракционированного облучения, но это отнюдь не должно быть воспринято как категорический отказ. В рекомендациях St.Gallen 2015 года (3) упоминается, что ряд экспертов считают гипофракционирование вполне приемлемым и для пациенток с метастазами в подмышечных лимфоузлах, получавших химиотерапию. Сомнение может присутствовать в следующем: зоны регионального лимфооттока традиционно не облучают в гипофракционированном режиме. Но, вероятнее всего, в ближайшее время и это предубеждение перестанет быть препятствием к применению укороченных курсов облучения для подавляющего большинства пациенток. В одном из летних номеров журнала RadiationOncology итальянские авторы продемонстрировали пример вполне безопасного использования умеренного гипофракционирования для облучения молочной железы и над-подключичной зоны (4). Сто больных в стадии первичного процесса T1-4 N1-3, с различными молекулярными подтипами опухоли после органосохраняющей операции с аксиллярной лимфодиссекцией получили 46 Гр за 20 фракций 4 раза в неделю на вышеуказанные зоны с дополнительным облучением ложа удаленной опухоли. За период наблюдения (около 50 месяцев в среднем) у 27% пациенток отмечено развитие лимфостаза верхней конечности, но лишь в 10% случаях это было связано с лучевой терапией; при этом не было отмечено ни одного случая пневмонита или плечевого плексита. Полагаем, что научный мир продолжит исследования в данном направлении.

Следующий пример затрагивает проблему вечно актуальную: лечение больных с местнораспространенным немелкоклеточным раком лёгкого, которые составляют как минимум треть от общего числа впервые выявленных пациентов с данной патологией. Далеко не все из них подлежат комбинированному или комплексному лечению по общему состоянию (ECOG статус 2 и более) или из-за обширности первичного опухолевого процесса. Зачастую речь заходит лишь о паллиативной лучевой терапии с подведением умеренных доз, но в любом случае результаты такого лечения не удовлетворяли никого: лишь единицам удавалось перейти одногодичный рубеж выживаемости, а в среднем продолжительность жизни варьировала в пределах 5-6 месяцев. Тратить полтора-два из них на пролонгированные курсы облучения казалось нерациональным многим исследователям, поэтому история знает примеры использования разнообразных укороченных режимов (не менее 19, согласно мета-анализу Stevenset al., Cochrane Database, 2015) с примерно одинаковыми клиническими результатами. С паллиативной целью протестированы и 30 Гр за 10 фракций, 16 Гр за 2 фракции, 20 Гр за 5 фракций и даже 10 Гр однократно. Американские авторы предприняли попытку увеличить дозу лучевой терапии, применяя гипофракционированный режим при высокопрецизионном облучении, до 50, 55 и 60 Гр за 15 фракций (5). В целом попытка удалась: все 55 пациентов закончили лечение и получили предписанную дозу. За последующие 12,5 месяцев наблюдения большинство зарегистрированных побочных эффектов были расценены как не связанные с лучевой терапией; лишь у 1 пациента из групп 55 и 60 Гр отмечен выраженный эзофагит и у единиц – тяжелая одышка. Это позволило авторам сделать вывод о хорошей переносимости гипофракционированного курса лучевой терапии с подведением 60 Гр за 15 фракций, что для больных с изначально плохим статусом по ECOG может явиться своеобразной альтернативой химиолучевому лечению. С последним утверждением соглашаться пока явно рано, в любом случае, потребуется время для оценки отдаленных результатов. Однако попытки комбинации интенсивных гипофракционированных режимов с химиотерапией, несмотря на высокий риск токсичности, уже предпринимались для лечения больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого. Так, Bearz et al. инициировали исследование I фазы по подбору приемлемой дозы доцетаксела на фоне гипофракционированного облучения неоперабельных больных НМКРЛ III стадии после 3 курсов индукционной химиотерапии с цисплатином и доцетакселом (6). Облучение проводилось с применением технологии томотерапии, подразумевающей комбинацию IMRT и IGRT, высокопрецизионное облучение под постоянным визуальным контролем. При дозе доцетаксела 38 мг/м^2 еженедельно лимитирующей токсичности отмечено не было, а показатели медианы выживаемости оказались как минимум сопоставимыми с таковыми при традиционном химиолучевом лечении (24 месяца). Без сомнения, работа в этом направлении должна быть продолжена.

Наконец, очередной пример внедрения гипофракционирования в адъювантную лучевую терапию представлен Arvold и соавторами из нескольких центров США в июне 2015 года (7). Авторы сконцентрировали свое внимание на пожилых пациентах, прооперированных по поводу глиобластомы, и изначально имевших сомнительный прогноз; данные об оптимальном лечении для них также весьма противоречивы. В своем ретроспективном анализе исследователи разделили всех больных в возрасте старше 65 лет на две группы: в первой лучевая терапия проводилась в гипофракционированном режиме (40 гр за 15 фракций) на фоне приема темозоломида или без оного, во второй – традиционным фракционированием, 60 гр за 30 фракций, с темозоломидом или без него. Несмотря на то, что пациенты в группе гипофракционирования изначально имели худший прогноз (старше возраст, 79 против 69 лет; статус по шкале Карновского ниже), анализ показал схожие результаты общей выживаемости в обеих группах. Логично было бы ожидать проспективных исследований в данном направлении.

Попытки использования более компактных, удобных и интенсивных режимов облучения неоднократно предпринимались для лечения больных со злокачественными опухолями различных локализаций за последние 10-15 лет. Сам факт, что лето 2015 года подарило нам еще несколько подобных смелых примеров, является свидетельством того, что работа в данном направлении продолжается повсеместно и, вероятно, в будущем позволит изменить традиционные рекомендации в отношении лучевой терапии, самостоятельной или в комбинации с другими методами.

Литература

1. Smith B.D. et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society For Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 81, No. 1, 59–68, 2011

2. Jagsi R., Griffith K.A., Boike T.P., et al. Differences in the acute toxic effects of breast radiotherapy by fractionation schedule. Comparative analysis of physician-assessed and patient-reported outcomes in a large multicenter cohort. JAMA Oncol. Published online August 06, 2015. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2590

3. A. S. Coates, E. P. Winer, A. Goldhirsch et al.Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early BreastCancer 2015. Annals of Oncology Advance Access published May 4, 2015

4. M. Guenzi, G. Blandino, M.G. Vidili et al. Hypofractionated irradiation of infra-supraclavicular lymph nodes after axillary dissection in patients with breastcancer post-conservative surgery: impacton late toxicity. Radiation Oncology (2015) 10:177

5. K. Westover, B.W. Loo Jr., D.E. Gerber et al. Precision Hypofractionated Radiation Therapy in Poor Performing Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Phase 1 Dose Escalation Trial. Radiother Oncol September 1, 2015;93(1):72–81

6. Bearz A., Minatel E., Rumeileh I.A., et al. Concurrent chemoradiotherapy with tomotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a phase i, docetaxel dose-escalation study, with hypofractionated radiation regimen. BMC Cancer 2013, 13:513

7. Arvold N.D., Tanguturi S.K., Aizer A.A. et al. Hypofractionated versus standard radiation therapy with or without temozolomide for older glioblastoma patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Jun 1;92(2):384-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.017

★ МОСКВА

17–19

ноября 2015

КРОКУС ЭКСПО

XIX

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

ФГБУ РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ RUSSCO

АОР Ассоциация Онкологов России

www.rosoncoweb.ru

АДЪЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ ВЫСОКОГО РИСКА: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 3 ФАЗЫ ANZMTG 01.02/TROG 02.01

Адъювантная лучевая терапия проводится больным меланомой кожи после лимфодиссекции. Ранее было показано, что лучевая терапия снижает риск рецидива в лимфатических узлах, но не влияет на общую выживаемость. В журнале Lancet Oncology были опубликованы отдаленные результаты рандомизированного исследования 3 фазы ANZMTG 01.02/TROG 02.01, в котором изучалась эффективность адьювантной лучевой терапии на область резекции метастазов в лимфатические узлы у больных меланомой высокого риска.

Пациенты с меланомой после лимфодиссекции были стратифицированы по основным прогностическим факторам и рандомизированы в соотношении 1:1 в группы:

лучевой терапии
(48 Гр за 20 фракций, n=123);
наблюдения (n=127).

Первичной конечной точкой была частота рецидивов меланомы в лимфатические узлы как первой локализации метастазов. Вторичные конечные точки включали безрецидивную выживаемость (БВ), общую выживаемость (ОВ) и переносимость.

Медиана наблюдения составила 73 мес. Частота рецидивов была 21% (23 пациента) в группе адьювантной терапии и 36% (39 пациентов) в группе наблюдения. Различия по главному критерию оказались достоверными в пользу лучевой терапии (HR=0,52; 95% ДИ 0,31–0,88; p=0,023). Тем не менее, это не отразилось ни на ОВ (HR=1,27; 95% ДИ 0,89–1,79; p=0,21), ни на БВ (0=0,89; ДИ 0,65–1,22; p=0,51). Отдаленные общие побочные эффекты лучевой терапии включали боль в зоне облучения и фиброз. У 22% (20 из 90) больных развились нежелательные явления 3-4 степени токсичности. Главным образом, токсичность 3 степени была кожной – у 9 (10%) пациентов. Через 5 лет наблюдения объем нижних конечностей больных, получивших лучевую терапию, увеличился на 15%, а в группе наблюдения – на 7,7% (p=0,014). Отличий в объеме верхних конечностей между группами не зафиксировано. Авторы делают вывод, что результаты отдаленного наблюдения подтверждают влияние адъювантной лучевой терапии на частоту местных рецидивов, но не на время контроля и продолжительность жизни. Включение пациентов с меланомой высокого риска в клинические исследования является предпочтительным.

Источник: *Michael A. Henderson et al. Lancet Oncology, Volume 16, No. 9, P.1049-1060, September 2015.*

НОВАЯ РАЗНОВИДНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: “BASKET TRIAL”

Имянитов Евгений Наумович
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, С.-Петербург

Стандартные клинические испытания обычно подразумевают набор пациентов с опухолями определённой локализации и/или гистологического типа (например, карциномы желудка, меланомы кожи, саркомы мягких тканей и т.д., и т.п.). Появление сведений о биологической и предиктивной значимости отдельных экспрессионных маркеров значительно сузило рамки многих исследовательских протоколов: в частности, большинство современных клинических исследований рака молочной железы строится на основе отбора или стратификации пациентов на основании статуса рецепторов ER, PR и HER2. С появлением таргетных препаратов, ориентированных на поражение специфической молекулярной мишени, набор больных стал ещё более затруднительным: например, раки лёгкого, ассоциированные с транслокациями гена ALK, составляют не более 4-8% всех аденокарцином данного органа, и при этом практически не встречаются при плоскоклеточных опухолях.

Следует заметить, что большинство известных молекулярных мишеней характеризуется достаточной органной специфичностью. Например, онкоген HER2 амплифицируется преимущественно в опухолях молочной железы и желудка, мутации в гене EGFR и ALK типичны для аденокарцином лёгкого, наследственные дефекты BRCA1 чаще отмечаются при раке молочной железы и яичника и т.д. В этом смысле относительно новая разновидность мишени – мутированный белок BRAF – отличается от перечисленных выше молекул своей представленностью в различных типах опухолей. Действительно, мутации BRAF встречаются не только в более чем половине меланом, но и в опухолях щитовидной железы, лёгкого, толстой кишки, глиомах, онкологических заболеваниях кроветворной системы и т.д. Организация отдельного клинического испытания для каждой из перечисленных нозологий представляется практически невыполнимой задачей.

Hymanetal., 2015 представили результаты исследования, которое было ориентировано не набор пациентов по нозологическим формам опухолей, а, напротив, на привлечение всех разновидностей новообразований на основе единственного критерия – наличия активирующей мутации в гене BRAF. Для таких исследований недавно появился новый термин: “basket trials” («корзинное исследование»). Данное клиническое испытание включало 122 пациента и показало хорошую активность вемурафениба при карциномах лёгкого, а также у пациентов с болезнью Erdheim–Chester или гистиоцитозом клеток Лангерганса. Помимо этого, в некоторых случаях наблюдались ответы BRAF-мутированных опухолей других локализаций – последние были представлены единичными пациентами, поэтому в отношении них какой-либо убедительной статистики получить не удалось. Монотерапия вемурафенибом оказалась неэффективной в отношении карцином толстой кишки, при этом добавление цетуксимаба лишь в незначительной мере улучшало результаты лечения. Результаты исследования убедительно показывают, что успех таргетной терапии зависит не только от присутствия в опухоли белка-мишени, но и от сопутствующих биологических факторов.

За один-два дня до публикации упомянутого выше исследования увидела свет наша собственная работа, в которой впервые продемонстрирована значительная активность вемурафенима в отношении BRAF-мутированной светлоклеточной саркомы [Protsenko et al., 2015]. В этой статье-обзоре мы приводим систематическое описание всех исследований, посвящённых терапии немеланомных опухолей с мутациями онкогена BRAF посредством назначения вемурафениба или дабрафениба.

Литература

1. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, Wolf J, Raje NS, Diamond EL, Hollebecque A, Gervais R, Elez-Fernandez ME, Italiano A, Hofheinz RD, Hidalgo M, Chan E, Schuler M, Lasserre SF, Makrutzki M, Sirzen F, Veronese ML, Tabernero J, Baselga J. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAFV600 Mutations. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):726-36.

2. Protsenko SA, Semionova AI, Komarov YI, Aleksakhina SN, Ivantsov AO, Iyevleva AG, Imyanitov EN. BRAF-mutated clear cell sarcoma is sensitive to vemurafenib treatment. Invest New Drugs. 2015 (in press).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСФОСФОНАТОВ В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Снеговой Антон Владимирович
Российский Онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Москва

Большинство злокачественных опухолей метастазируют в кости: рак молочной железы, рак простаты, щитовидной железы, почки, мочевого пузыря, рак легкого и другие. Клиническая картина метастатического поражения костей обусловлена болевым синдромом, гиперкальциемией, переломами и неврологическими симптомами. Появление таких скелетных осложнений сопровождается увеличением смертности и снижением качества жизни. По данным наблюдательного исследования Richard L et al., с участием 751 пациентки с диагнозом рак молочной железы и метастазами в кости, более чем у 60% из них были отмечены скелетные осложнения, что составило 3,7 случаев в год [1].

В связи с этим заманчивым перспективой выглядела гипотеза профилактического назначения бисфосфонатов. К тому же в ряде экспериментальных работ был показан прямой противоопухолевой эффект бисфосфонатов, который подтвердил необходимость проведения исследований в этом направлении. В 1998 году была опубликована первая работа проф. Diel, которая продемонстрировала эффективность адьювантного назначения клодроната в группе пациенток РМЖ в постменопаузе [2], однако последующие исследования носили противоречивый характер.

Результаты мета-анализа EBCTCG (n=18776) показали, что адьювантное назначение бисфосфонатов у женщин РМЖ в постменопаузе снижает риск рецидивирования (RR 0,86, 95% ДИ 0,78–0,94; 2p=0,002), отдаленного рецидивирования (0,82, 0,74–0,92; 2p=0,0003),) костного рецидивирования (0,72, 0,60–0,86; 2p=0,0002) и смертности от рака молочной железы (0,82, 0,73–0,93; 2p=0,002). Также отмечено снижение риска переломов (RR 0,85, 95% ДИ 0,75–0,97; 2p=0,02). К сожалению, в мета-анализе не приведены точные данные по безопасности использования бисфосфонатов в адьювантном режиме [3].

Таким образом, на кажущуюся поставленную точку в этом вопросе по результатам исследования AZURE 2014, данные мета-анализа EBCTCG 2015 опять открывают дискуссию в этом направлении.

Литература

1. Richard L. Theriault, Gabriel N. Hortobagyi, Joseph Simeone, Robert D. Knight, Kathleen Mellars, Dirk J. Reitsma, Maika Heffernan and John J. Seaman Pharm. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomised placebo-controlled trials. J.Cancer 88: 1082–1090, 2000

2. Diel I.J., Solomayer E, Costa S.D., Gollan C., Goerner R, Wallwiener D, Kaufmann M, Bastert G. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. N Eng J., Volume 339, August 6, 1998 number 6

3. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4

НУЖНА ЛИ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ?

Ионова Татьяна Ивановна
Кафедра гематологии и клеточной терапии ИУВ ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Росздрава», Санкт-Петербург

Нужна ли оценка качества жизни онкологического больного при проведении поддерживающей терапии? Обсуждению этого вопроса была посвящена отдельная сессия «Оценка качества жизни и симптомов у онкологических больных», которая состоялась в рамках конференции RUSSCO «Поддерживающая терапия в онкологии». Программа сессии включала мой доклад «Качество жизни пациентов как идентификатор потребности поддерживающей терапии» и доклад к.м.н. С.В. Рудого «Паллиативная медицинская помощь в онкологии – перспективы улучшения качества жизни пациентов», а также дискуссию на тему: «Почему мы не используем оценку качества жизни в рутинной практике?»

Акцентируя внимание на возможностях метода оценки качества жизни и симптомов в онкологии, в своем выступлении я подчеркнула важность его применения при проведении поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия направлена на контроль симптомов и поддержание/улучшение качества жизни больного. Эффективное решение этой задачи возможно, если в процессе поддерживающей терапии у больного проводится оценка качества жизни и симптомов. С.В.Рудой также акцентировал внимание на необходимости оценки качества жизни в паллиативной медицинской помощи, как одного из важнейших показателей эффективности.

Для оценки качества жизни и профиля симптомов, связанных с заболеванием и/или лечением, разработаны стандартизированные опросники, заполняемые больными. Таким образом, данный подход позволяет получить непосредственно от пациента информацию о его состоянии и его проблемах. С помощью опросников можно корректно и надежно определить уровень физического, психологического и социального функционирования пациента, измерить степень выраженности у него того или иного симптома, а также оценить изменения этих показателей в процессе лечения. Оценка качества жизни и симптомов позволяет врачу получить информацию об эффекте лечения и его рисках с точки зрения больного, унифицировать регистрацию информации о проблемах, которые испытывает пациент, документировать полученные данные в стандартизированном виде и обеспечить преемственность использования данной информации в процессе ведения больного. Применение метода оценки качества жизни и симптомов может способствовать улучшению взаимодействия «врач-пациент», повышению информированности врача о проблемах пациента в процессе лечения и снижению дистресса для пациента. В целом, качество жизни больного можно рассматривать как критерий эффективности поддерживающей терапии. Внедрение этого метода в рутинную клиническую практику может способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи онкологическим больным. Следует отметить, что в ряде зарубежных онкологических центров сознана система электронного мониторинга качества жизни и симптомов пациентов, которые проходят лечение в данном лечебном учреждении – пациенты при каждом визите в медицинский центр или дистанционно (через интернет) заполняют опросники оценки качества жизни и симптомов; полученные данные после обработки помещаются в электронную историю болезни пациента и используются врачами для комплексной оценки его состояния наряду с клинической информацией, лабораторными и инструментальными данными.

Таким образом, ответ на вопрос «Нужна ли оценка качества жизни онкологического больного при проведении поддерживающей терапии?» очевиден. В заключении следует отметить, что оценка качества жизни и симптомов у онкологических больных может рассматриваться как перспективный пациент-ориентированный подход ведения этой сложной и гетерогенной категории больных и способствовать более эффективному лечению онкологических заболеваний в соответствии с современными принципами персонализированной медицины и реализации принципа «лечить не болезнь, а больного».

Roche

Препарат одобрен к применению

Кадсила®
Опережает эволюцию
Меняет существующие стандарты

Для лечения пациенток с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, ранее получавших трастузумаб и таксаны

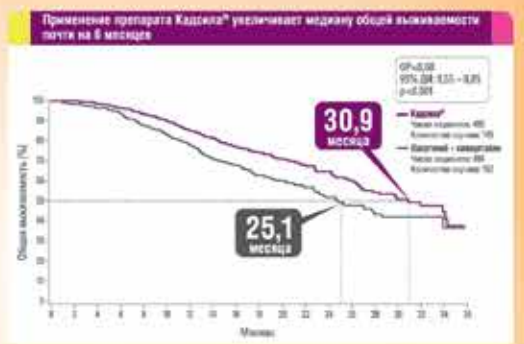
ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

Кадсила® – первый конъюгат моноклонального антитела и цитотоксического препарата для лечения HER2-положительного рака молочной железы

Инновационный анти-HER2 препарат сочетает
- Противоопухолевую активность Герцептина
- Цитотоксическое действие DM1, направленное на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2

Увеличивает эффективность терапии
- Достоверно увеличивает медиану общей выживаемости до 30,9 месяца
- Увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 50% в сравнении с международным стандартом второй линии терапии
  – медиана ВБП в группе терапии Кадсилой составила 9,6 месяца в сравнении с 6,4 месяца в группе лапатиниба и капецитабина

Хорошо переносится
- Монотерапия препаратом Кадсила® характеризуется меньшим количеством нежелательных явлений 3 – 4 степени в сравнении с комбинацией лапатиниба и капецитабина (40,8% в сравнении с 57%)



Результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования III фазы EMILIA по изучению эффективности и безопасности применения препарата Кадсила® у больных местно-распространённым или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, которые ранее получали трастузумаб и таксаны. Кадсила® в дозировке 3,6 мг/кг каждые 3 недели и препараты группы сравнения - лапатиниб (1250 мг перорально ежедневно) + капецитабин (1000 мг/м² перорально с 1 по 14 день 21-го дневного цикла) назначались до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичные цели исследования EMILIA: выживаемость без прогрессирования заболевания, общая выживаемость, безопасность

Показания к применению:
В виде монотерапии при метастатическом или местно-распространённом неоперабельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после предшествующей терапии трастузумабом и препаратом из группы таксанов (последовательно или в комбинации):
- у пациентов, получавших лечение по поводу местно-распространённого или метастатического заболевания или
- после прогрессирования заболевания в ходе адъювантной терапии или в течение 6 месяцев с момента её завершения

Противопоказания. Повышенная чувствительность к трастузумабу эмтанзину и к другим компонентам препарата. Инфузионные реакции, связанные с применением трастузумаба, приведшие к отмене терапии. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. Диффузная интерстициальная болезнь легких, пневмонит. Повышение активности печеночных аминотрансфераз >3 верхней границы нормы (ВГН) или концентрация общего билирубина >2 ВГН. Узловая регенеративная гиперплазия печени. Симптоматическая застойная сердечная недостаточность. Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены). Значение фракции выброса левого желудочка сердца <50% перед началом лечения. Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе. Одышка в покое, вызванная прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией. Серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии. Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, которые развились в течение 6 месяцев перед началом лечения. Количество тромбоцитов <100 000/мм³ перед началом лечения. Периферическая нейропатия ≥3 степени тяжести перед началом лечения (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью.** Активность печеночных аминотрансфераз >2,5 ВГН или концентрация общего билирубина >1,5 ВГН перед началом лечения. ФВЛЖ <55% перед началом лечения. До или после адъювантной терапии паклитакселом. Предшествующее или одновременное применение гипотензивных препаратов. Предшествующая терапия антрациклинами. У пациентов в возрасте >50 лет. У пациентов с индексом массы тела >25 кг/м². **Побочное действие.** Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями (НЯ) являются повышение температуры тела, тромбоцитопения, рвота, боли в животе, тошнота, запор, диарея, одышка и пневмонит. НЯ с частотой ≥25%: кровотечения (в том числе носовое кровотечение), повышение активности печеночных аминотрансфераз, повышенная утомляемость, костно-мышечная боль, головная боль. НЯ 3 и 4 степеней тяжести с частотой >2%: тромбоцитопения, повышенная утомляемость, повышение активности печеночных аминотрансфераз, анемия, гипокалиемия, костно-мышечные боли и нейтропения. НЯ с частотой ≥10%: Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, анемия. Нарушения обмена веществ и питания: гипокалиемия. Нарушения психики: бессонница. Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, головная боль, головокружение. Нарушения со стороны сосудов: кровотечения. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: носовое кровотечение, кашель, одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: стоматит, диарея, рвота, тошнота, запор, сухость во рту, боль в животе. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: костно-мышечная боль, артралгия, миалгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: инфекции мочевыводящих путей. Общие расстройства и нарушения в месте введения: повышенная утомляемость, повышение температуры тела, астения, озноб. Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности печеночных аминотрансфераз. **Дополнительная информация.** Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, пациенты мужского пола, а также женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат Кадсила®, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Кадсила® и в течение 7 месяцев после введения последнейдозы. В случае наступления беременности пациентка должна немедленно обратиться к врачу. Необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная решит продолжить терапию препаратом Кадсила®, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей. Неизвестно, проникает ли трастузумаб эмтанзин в грудное молоко. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и как минимум в течение 7 месяцев после окончания терапии препаратом Кадсила®.

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению ЛП-002692.

В случае наступления беременности во время лечения препаратом Кадсила® или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com.

Verma S, Miles D, Gianni L, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2013;368:2442]. N Engl J Med. 2012;367:1783-1791 and Supplementary Appendix.

Кадсила®
трастузумаб эмтанзин

2015-1030, февраль 2015

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ СТАНОВИТСЯ ЛУЧШЕ ОТ ИССЛЕДОВАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЮ

И.В. Тимофеев

Российское общество клинической онкологии, Бюро по изучению рака почки, Москва

Метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) относится к группе опухолей, для которых единственным стандартом лечения является таргетная терапия. Сегодня 7 таргетных препаратов применяются в практике и более 10 - находятся в клинических исследованиях 2 и 3 фазы. Таргетная терапия мПКР значимо улучшает не только выживаемость без прогрессирования и частоту объективных ответов, но и влияет на главный "стратегический" показатель - продолжительность жизни пациентов. По данным первых мета-анализов медиана общей выживаемости больных мПКР, получающих таргетные препараты, составляет более 30 месяцев [1,2].

Результаты крупных проспективных и регистрационных исследований также свидетельствуют о том, что общая выживаемость становится лучше от исследования к исследованию. Так, медиана общей выживаемости во всех исследованиях эффективности ингибиторов тирозинкиназы, использующихся в первой линии терапии, превышает 20 месяцев, а в некоторых - 30 месяцев (таблица 1). Кроме того, наблюдается положительная тенденция увеличения медианы общей выживаемости при изучении терапии второй линии. В этой группе пациентов также удалось преодолеть рубеж в 20 месяцев. Несомненно, что позитивные результаты связаны с возможностью применения последовательной терапии. Это продемонстрировано как в исследованиях с включением пациентов, ранее получавших таргетные препараты, так и в исследованиях с кроссовером. Однако наиболее яркими исследованиями, подтверждающими преимущества в выживаемости при использовании нескольких линий терапии, являются исследования RECORD-3, SWITCH и ESPN, в которых проспективно оценивается эффективность двух последовательных линий терапии [3-5].

Такое значимое влияние таргетной терапии на продолжительность жизни больных мПКР можно считать одним из главных достижений онкологии последних лет. К сожале-

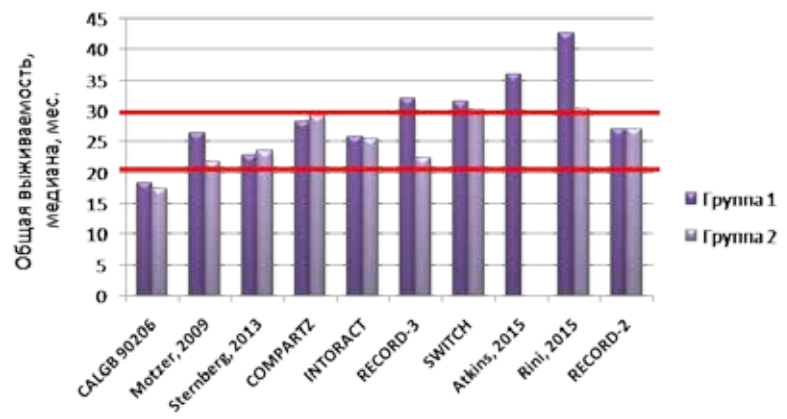


Рис.1 *Динамика общей выживаемости пациентов с мПКР, получающих таргетные препараты, начиная с первой линии, в клинических исследованиях*

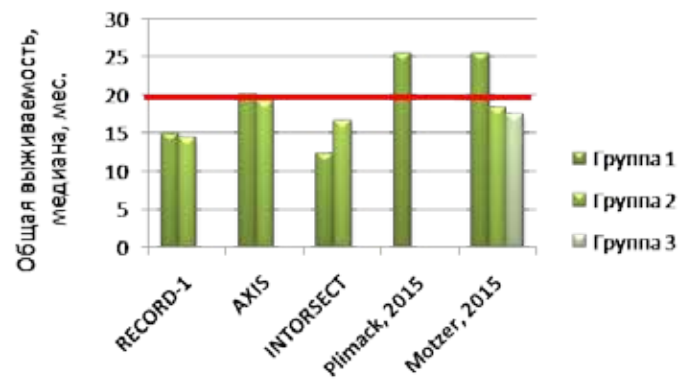


Рис.2 *Динамика общей выживаемости пациентов с мПКР, получающих таргетные препараты, начиная со второй линии, в клинических исследованиях*

Таблица 1. *Общая выживаемость пациентов с мПКР, получающих таргетные препараты в клинических исследованиях*

Исследование	Препараты / задача исследования	N	Общая выживаемость, медиана[1]
Первая линия терапии			
Исследование CALGB 90206, 3 фаза Rini с соавт., 2010 [6]	Сравнение эффективности бевацизумаба+ИФН и ИФН	732	18,3 и 17,4 мес.
Исследование 3 фазы Motzer с соавт., 2009 [7]	Сравнение эффективности сунитиниба и ИФН	750	26,4 и 21,8 мес.
Исследование 3 фазы Sternberg с соавт., 2013 [8]	Сравнение эффективности пазопаниба и плацебо	435	22,9 и 23,5 мес.
Исследование COMPARTZ, 3 фаза Motzer с соавт., 2013 [9]	Сравнение эффективности пазопаниба и сунитиниба	1110	28,4 и 29,3 мес.
Исследование INTORACT, 3 фаза Rini с соавт., 2014 [10]	Сравнение эффективности комбинации темсиролимуса и бевацизумаба с комбинацией плацебо и бевацизумаба	791	25,8 и 25,5 мес.
Исследование RECORD-3, 2 фаза Motzer с соавт., 2014 [3]	Сравнение эффективности последовательности сунитиниб-эверолимус и эверолимус-сунитиниб	471	32,0 и 22,4 мес.
Исследование SWITCH, 3 фаза Michel с соавт., 2014 [4]	Сравнение эффективности последовательности сорафениб-сунитиниб и сунитиниб-сорафениб	365	31,5 и 30,2 мес.
Исследование 2 фазы Atkins с соавт., 2015 [11]	Изучение эффективности комбинации требананиба и сунитиниба	85	36 мес.
Исследование 2 фазы Rini с соавт., 2015 [12]	Сравнение эффективности акситиниба и плацебо	213	42,7 и 30,4 мес.
Исследование RECORD-2, 2 фаза Ravaud с соавт., 2015 [13]	Сравнение эффективности комбинации эверолимуса и бевацизумаба с комбинацией плацебо и бевацизумаба	365	27,1 и 27,1 мес.
Вторая и последующие линии терапии у больных с прогрессированием на таргетных препаратах			
Исследование RECORD-1, 3 фаза Motzer с соавт., 2010 [14]	Сравнение эффективности эверолимуса и плацебо во второй и третьей линиях терапии	416	14,8 и 14,4 мес.
Исследование AXIS, 3 фаза Motzer с соавт., 2013 [15]	Сравнение эффективности акситиниба и сорафениба во второй линии терапии	723	20,1 и 19,2 мес.
Исследование INTORSECT, 3 фаза Hutson с соавт., 2014 [16]	Сравнение эффективности темсиролимуса и сорафениба во второй линии терапии	512	12,3 и 16,6 мес.
Исследование 2 фазы Plimack с соавт., 2015 [17]	Сравнение эффективности различных доз ниволумаба у больных, получавших ≤ 3 линий терапии, одна из которых - ингибитором VEGFR	168	25,5 мес.
Исследование 2 фазы Motzer с соавт., 2015 [18]	Сравнение эффективности комбинации ленватиниба + эверолимус с ленватинибом или эверолимусом во второй линии терапии	153	25,5, 18,4 и 17,5 мес.

[1]В колонке указаны результаты медианы общей выживаемости для каждого препарата (группы) соответственно; ИФН - интерферон.

нию, в России все еще лидирующие позиции занимает иммунотерапия. Хочется напомнить, что медиана общей выживаемости больных мПКР, получавших лечение в эпоху иммунотерапии, находилась в пределах 10-12 месяцев [19,20].

Литература

1. Ko JJ, et al. First-, second-, third-line therapy for mRCC: benchmarks for trial design from the IMDC. Br J Cancer. 2014 Apr 15;110(8):1917-22.

2. Ko JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):293-300.

3. Motzer RJ, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014 Sep 1;32(25):2765-72.

4. Michel MS, et al: SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib/sunitinib versus sunitinib/sorafenib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. 2014 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract 393. February 1, 2014.

5. Tannir EM, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (The ESPN Trial): A multicenter randomized phase 2 trial. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4505).

6. Rini BI, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2137-43.

7. Motzer RJ, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients. J Clin Oncol. August 1, 2009 2009;27(22):3584-3590.

8. Sternberg CN, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1287-96.

9. Motzer RJ, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):722-31.

10. Rini BI, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. J Clin Oncol. 2014 Mar 10;32(8):752-9.

11. Atkins MB, et al. Trebananib (AMG 386) in Combination With Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer: An Open-Label, Multicenter, Phase II Study. J Clin Oncol. 2015 Aug 24.

12. Rini BI, et al. Overall survival analysis from a randomized phase II study of axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 4545).

13. Ravaud A, et al. RECORD-2: phase II randomized study of everolimus and bevacizumab versus interferon α-2a and bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2015 Jul;26(7):1378-84.

14. Motzer RJ, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.

15. Motzer RJ, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):552-62.

16. Hutson TE, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2014;32:760-767.

17. Plimack ER, et al. Updated survival results from a randomized, dose-ranging phase II study of nivolumab (NIVO) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 4553).

18. Motzer RJ, et al. Randomized phase II, three-arm trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN+EVE in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 4506).

19. Négrier S, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. Ann Oncol. 2002 Sep;13(9):1460-8.

20. Motzer RJ, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2004 Feb 1;22(3):454-63.

ДОКУМЕНТЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РАЗРЕШЕНИЯ НА ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с тем, что 1 июля 2015 г. вступил в действие Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» с новыми изменениями, у онкологов, занимающихся клиническими исследованиями, появилось много вопросов по документам, которые необходимо подавать для получения разрешения на исследование.

Приводим список необходимых документов с некоторыми комментариями:

1. заявление о выдаче разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения (заполняется на сайте Минздрава);
2. копии документов, подтверждающих уплату государственной пошлины за проведение этической экспертизы, экспертизы документов на лекарственный препарат для получения разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения, за выдачу разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения (на данный момент составляет 110 тыс. руб.);
3. протокол клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения;
4. брошюра исследователя;
5. информационный листок пациента;
6. сведения об опыте работы исследователей по соответствующим специальностям и их опыте работы по проведению клинических исследований (CV главных исследователей с указанием сведений об опыте работы по соответствующим специальностям и их опыте работы по проведению клинических исследований, на данный момент – не менее 3 лет);
7. сведения о медицинских организациях, в которых предполагается проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения:
   - полное и сокращенное наименование,
   - организационно-правовая форма,
   - место нахождения и место осуществления деятельности,
   - телефон,
   - телефакс,
   - адрес электронной почты каждой медицинской организации;
8. сведения о предполагаемых сроках проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения;
9. копия договора обязательного страхования, заключенного в соответствии с типовыми правилами обязательного страхования, с указанием предельной численности пациентов, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата для медицинского применения;
10. информация о составе лекарственного препарата для медицинского применения;
11. документ, составленный производителем лекарственного препарата для медицинского применения и содержащий показатели (характеристики), а также сведения о лекарственном препарате для медицинского применения, произведенном для проведения клинических исследований (параграф предполагает предоставление паспорта качества, выданного лицензированным предприятием, наработавшим препарат для клинических исследований, серия наработанной партии и т.д.);
12. копия лицензии на производство лекарственных средств в случае, если производство лекарственного препарата осуществляется в Российской Федерации, или копия заключения о соответствии производителя лекарственного препарата требованиям правил надлежащей производственной практики, выданного компетентным уполномоченным органом страны производителя лекарственного препарата.

Источник: *ст. 39, п. 2, Федеральный закон от 22.12.2014 N 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».*

FDA ОДОБРИЛО РОЛАПИТАНТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

На основании результатов трех исследований Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило новый антагонист рецепторов NK-1 ролапитант в комбинации с другими противорвотными препаратами для профилактики отсроченной тошноты и рвоты у онкологических больных, получающих химиотерапию. Отсроченная тошнота и рвота развивается в период от 24 до 120 часов после применения химиотерапии и существенно влияет на качество жизни пациентов, приводя к дегидратации, нарушению питания и потере веса.

Безопасность и эффективность ролапитанта изучались в двойных слепых, рандомизированных исследованиях. 2800 пациентов, получающих высоко- или умеренно-эметогенную химиотерапию были рандомизированы в группу ролапитанта в комбинации с гранисетроном и дексаметазоном или в контрольную группу гранисетрона и дексаметазона. Ролапитант достоверно снижал частоту тошноты и рвоты по сравнению с контрольной группой. Наиболее частыми побочными явлениями нового препарата были нейтропения, снижение аппетита, икота и головокружение.

Источник: *веб-сайт ASCO*

ОБЪЯВЛЕН КОНКУРСНЫЙ ОТБОР ПРОЕКТОВ В ОБЛАСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ «ОНКОБИОМЕД 2015»

Фонд «Сколково» и Федеральное агентство научных организаций (ФАНО) объявляют старт конкурсного отбора проектов в области разработки инновационных технологий диагностики и лечения онкологических заболеваний «ОнкоБиоМед 2015». Отбор проводится в партнерстве с **Российским обществом клинической онкологии.**

Для участия в отборе принимаются инновационные проекты по следующим номинациям:

- диагностический тест / система диагностики;
- лекарственный препарат / технология лечения;
- медицинское устройство.

Победители отбора по каждой из трех номинаций получат:

- менторскую поддержку от организаторов, партнера и жюри;
- возможность претендовать на получение статуса Участника проекта «Сколково»;
- возможность получения минигранта от Фонда Сколково в размере до 5 млн. руб. включительно;
- входной билет на конференцию StartupVillage 2016.

Целевая аудитория конкурсного отбора: врачи-онкологи, химиотерапевты, онкобиологи, исследователи и инновационные компании, занимающиеся разработками в области онкологии.

Прием заявок на участие в конкурсном отборе открыт до 20 октября 2015 года.

Финал отбора и объявление победителей состоится 17-19 ноября 2015 года в ходе Российского онкологического конгресса.

Чтобы более подробно познакомиться с условиями конкурсного отбора и подать заявку на участие, зайдите на сайт Фонда «Сколково» по ссылке:

http://onco.sk.ru/

Для дополнительных справок обращайтесь на электронный адрес onco@sk.ru или позвоните по телефону+7 (495) 956-00-33 (доб.2522)

Кристина Ходова, руководитель направления «Онкология/Иммунология» кластера биомедицинских технологий Фонда «Сколково»:
«ОнкоБиоМед» стал уже ежегодной инициативой, совместной с нашим партнером – Российским обществом клинической онкологии. Мы рады, что в этом году проводим отбор при участии ФАНО России. Уверены, что это позволит привлечь максимальное число интересных и перспективных проектов, направленных на борьбу с онкологическими заболеваниями. Все победители прошлогоднего конкурса успешно развивают свои проекты, получив статус резидентов «Сколково», а занявший первое место проект компании «Реал Таргет» стал к тому же и призером крупнейшей стартап-конференции StartUpVillage 2015».

Илья Тимофеев, исполнительный директор Российского общества клиниечской онкологии:
«В прошлом году состоялся первый конкурс «ОнкоБиоМед», в организации которого приняло участие Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Мы отметили большой интерес к конкурсу как практикующих онкологов, так и представителей российских фармацевтических компаний. Так как одной из задач RUSSCO является развитие отечественной онкологической науки и учитывая прошлогодний интерес, члены правления нашего Общества поддерживают проведение второго "ОнкоБиоМеда" и примут участие в качестве членов жюри. Финал конкурса состоится на самом крупном онкологическом мероприятии в России и СНГ - XIX Российском онкологическом конгрессе, что, несомненно, позволит профессиональному сообществу ознакомиться стекущими разработками учёных».

Справочная информация
Фонд «Сколково»

Фонд развития центра разработки и коммерциализации новых технологий «Сколково» – некоммерческая организация, созданная по инициативе главы государства в сентябре 2010 года. Цель Фонда – мобилизация ресурсов России в области современных прикладных исследований, создание благоприятной среды для осуществления научных разработок по пяти приоритетным направлениям технологического развития: энергетика и энергоэффективность, космос, биомедицина, ядерные и компьютерные технологии. Проект подразумевает создание Сколковского института науки и технологий (Сколтеха), исследовательских институтов, бизнес-инкубатора, центра передачи технологий и коммерциализации, представительств зарубежных компаний и R&D-центров, жилых помещений и социальной инфраструктуры, а также последующее распространение эффективного режима на другие инновационные регионы России. Деятельность инновационного центра «Сколково» регулируется специальным законом, который предоставляет его резидентам особые экономические условия. Общая выручка компаний-резидентов «Сколково» по декабрь 2014 года составила 1 млрд долларов. Компании привлекли более 200 млн долларов инвестиций, создали 13500 рабочих мест и подали заявки более чем на 1300 патентов. К 2020 году в Сколково будет построено более 2 млн квадратных метров жилых и офисных помещений, в инновационном центре будут работать 35000 человек. Сайт: www.sk.ru

Контакты для СМИ:
Александра Барщевская. Фонд «Сколково». Пресс-секретарь
Тел./tel.: +7 (495) 956-00-33, доб./ext. 2657, E-mail: ab@sk.ru

Газета
Российского общества
клинической онкологии

Адрес редакции:
127051, Москва,
Трубная ул.,
д.25, стр.1, 7 этаж
email: subscribe@rosoncoweb.ru

Издается 1 раз в месяц.
Выпуск 9.2015 – тираж
4000 экз. Заказ 2500.

Распространяется
бесплатно.

При перепечатке материалов
необходимо получить
разрешение редакции.